

В.В. Камшилова^{1,2}, Д.Э. Здзитовецкий¹, О.В. Перьянова¹, Т.Б. Сказка²

РОЛЬ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ – ПРОДУЦЕНТОВ β-ЛАКТАМАЗ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА В РАЗВИТИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ОТЯГОЩЕННЫМ АНАМНЕЗОМ

¹ Красноярский государственный университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

² Городская клиническая больница № 6 им Н.С. Карповича (Красноярск)

Исследована роль энтеробактерий – продуцентов β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) в развитии хирургических инфекций у госпитализированных больных. Определено влияние отягощенного анамнеза больных (сопутствующие заболевания, пребывание больного в отделении реанимации и интенсивной терапии, и возраст) на риск развития хирургических инфекций, вызванных энтеробактериями – продуцентами β-лактамаз расширенного спектра. Один из выше перечисленных факторов увеличивает вероятность развития хирургических инфекций, вызванных энтеробактериями – продуцентами β-лактамаз расширенного спектра в среднем на 17,5 %, сочетание двух факторов – на 20,8 %, трех – на 25 %.

Ключевые слова: β-лактамазы расширенного спектра, хирургические больные, отягощенный анамнез, сопутствующие заболевания

ROLE ENTEROBACTERIA – ESBL PRODUCERS IN THE DEVELOPMENT OF SURGICAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH ANAMNESIS

V.V. Kamshilova^{1,2}, D.E. Zdzitovetsky¹, O.V. Peryanova¹, T.B. Skazka²

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Vojno-Yasenetskiy, Krasnoyarsk

² Municipal Clinical Hospital N 6 named after N.S. Karpovitch, Krasnoyarsk

We have studied role of extended-spectrum β-lactamases production in enterobacteria in the development of surgical infections in patients. We determined, that the fact of hospitalization in the ICU, patient age older than 30 years, concomitant diseases, such as oncology and diabetes affect the allocation of enterobacteria – producers of ESBL. One of the above factors increases the probability of selection for ESBL producers of 17.5 %, two factors – on 20.8 %, while three – 25 %.

Key words: extended-spectrum β-lactamases, surgical patients, concomitant diseases

Лечение хирургических инфекций остается в настоящее время актуальной проблемой и решение данной проблемы сопряжено не только с хирургическими методами, но рациональной антибиотикотерапией [2, 5]. Одними из основных возбудителей хирургических инфекций являются энтеробактерии и стафилококки [3]. Снижение эффективности лечения хирургических инфекций у больных связана с ростом резистентности к антибиотикам основных возбудителей [5].

Основным механизмом резистентности энтеробактерий является продукция β-лактамазы расширенного спектра, которая приводит к формированию устойчивости ко всем пенициллинам, цефалоспорином и монобактамам и часто является причиной их клинической неэффективности [7]. Благодаря плазмидной локализации генов, кодирующих синтез β-лактамазы расширенного спектра, данный механизм резистентности получил быстрое распространение среди возбудителей хирургических инфекций у госпитализированных больных [7].

К факторам риска возникновения хирургических инфекций, вызванных энтеробактериями – продуцентами β-лактамазы расширенного спектра, относятся характеристики пациента (сопутствующая инфекция; сахарный диабет; курение; применение стероидных гормонов; ожирение; пожилой

и ранний возраст) и послеоперационный период (пребывание больного в отделении реанимации и интенсивной терапии, характер раны, контаминация раны микроорганизмами из окружающей среды) [2].

Целью данного исследования являлось изучение роли энтеробактерий – продуцентов β-лактамаз расширенного спектра в развитии хирургических инфекций у госпитализированных больных с отягощенным анамнезом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводилось на базе ГКБ № 6 им Н.С. Карповича г. Красноярск, в период с 2007 по 2009 гг. Всего было проведено исследование 291 материала от 253 хирургических больных. Структура заболеваний у хирургических больных представлена острыми заболеваниями и травмами органов брюшной полости, осложненным перитонитом и гнойными заболеваниями кожи и подкожно-жировой клетчатки. Основными патологическими материалами являлись раневое отделяемое (51,1 %) и выпот из брюшной полости (32,1 %); прочие материалы составили 16,8 %. Выделение и идентификацию возбудителей хирургических инфекций проводили бактериологическим методом.

Наличие β-лактамаз расширенного спектра у энтеробактерий определялось фенотипическим

методом «двойных дисков» на среде Muller-Hinton с использованием дисков с антибиотиками производства BIO-RAD и BACTON DICINSON в соответствии с рекомендациями CLSI [4, 6].

База данных полученных результатов создана с помощью пакета Microsoft Office Access 2007, статистический анализ — с помощью пакета Microsoft Office Excel 2007. Полученные данные представлены в виде процентной выборочной доли плюс минус ошибка выборочной доли, теснота связи оценивалась с помощью тетракорического показателя связи К. Пирсона [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При посеве патологического материала хирургических больных рост был получен в 66,4 % случаях. Этиология хирургических инфекций представлена энтеробактериями, неферментирующими грамотрицательными бактериями, стафилококками, энтерококками, стрептококками. Наибольший удельный вес среди выделенных микроорганизмов составили представители семейства *Enterobacteriaceae* ($49,1 \pm 1,8$). Видовой состав энтеробактерий представлен *E. aerogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*. Среди выделенных энтеробактерий ведущую роль играет *E. coli*, на долю которой приходится $63,2 \pm 4,6$ % всех выделенных штаммов.

За период исследования удельный вес энтеробактерий — продуцентов β-лактамазы расширенного спектра составил $34,9 \pm 4,7$ %. При этом, удельный вес энтеробактерий — продуцентов β-лактамазы расширенного спектра в 2007 г. составил $14,7 \pm 3,7$ %, в 2008 г. — $42,1 \pm 5,7$ %, а в 2009 г. — $53,3 \pm 5$ %. Таким образом, за период исследования доля продуцентов β-лактамазы расширенного спектра среди бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в 2008 г. по сравнению с 2007 г. выросла на 27,4 %, а в 2009 г. — на 38,6 %, т.е. в 3,5 раза ($p > 0,05$).

По данным литературы риск развития инфекций, вызванных продуцентами β-лактамазы рас-

ширенного спектра у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, выше в 5–10 раз по сравнению с пациентами других отделений [2, 7].

Среди обследованных нами больных 17 % находилось в отделении реанимации и интенсивной терапии и сроки их пребывания составили от 1 до 21 дня. Развитие хирургических инфекций, вызванных энтеробактериями — продуцентами β-лактамазы расширенного спектра, у больных находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии первые 3 дня не наблюдалось. У хирургических больных, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии свыше 3 дней, удельный вес энтеробактерий — продуцентов β-лактамазы расширенного спектра составил $29 \pm 5,2$ %, тогда как у больных не находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии — $12,5 \pm 3,2$ %, что на 16,5 % меньше.

Коэффициент ассоциации, тетракорический показатель связи К. Пирсона между развитием хирургических инфекций, вызванных энтеробактериями — продуцентами β-лактамазы расширенного спектра и фактом пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии составил 0,2 с достоверностью 95 % ($t_{\phi}(7,2) > t_{st}(3,84)$, $\alpha = 5$ %, $k = 1$). Это свидетельствует о слабой связи между этими показателями (рис. 1).

Возраст обследованных больных составил от 15 до 89 лет, мода возраста больных — 24 года. У больных, старше 30 лет процент выделения продуцентов β-лактамазы расширенного спектра составил $16,7 \pm 3,7$ %, что больше на 13,9 % по сравнению с больными моложе 30 лет ($2,8 \pm 1,7$ %). Связь между возрастом больного и развитием хирургических инфекций, вызванных энтеробактериями — продуцентами β-лактамазы расширенного спектра, определена как слабая. Коэффициент ассоциации равен 0,2 с достоверностью 95 % ($t_{\phi}(9,46) > t_{st}(3,84)$, $\alpha = 5$ %, $k = 1$). Таким образом, возраст больных — один из факторов, влияющих на развитие хирургических инфекций, вызванных энтеробактерия-

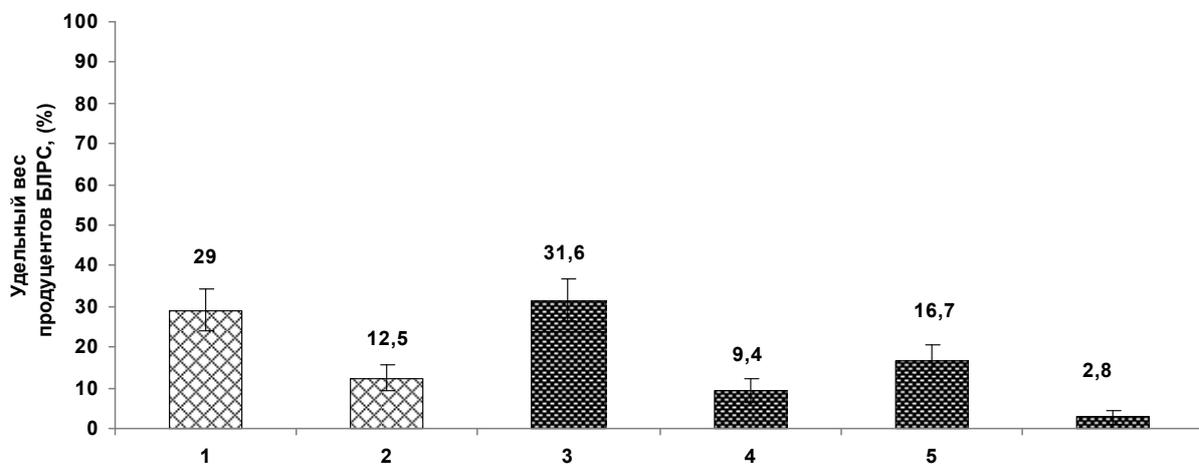


Рис. 1. Удельный вес энтеробактерий–продуцентов β-лактамазы расширенного спектра у хирургических больных с отягощенным анамнезом. **1** – больные, находившиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии; **2** – больные, не находившиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии; **3** – больные, имеющие сопутствующие заболевания; **4** – больные, не имеющие сопутствующих заболеваний; **5** – больные старше 30 лет; **6** – больные младше 30 лет.

ми — продуцентами β-лактамазы расширенного спектра у больных, а именно, чем старше больной, тем вероятнее развитие хирургической инфекции, вызванной продуцентами β-лактамазы расширенного спектра (рис. 1).

Группа хирургических больных, имеющих сопутствующие заболевания, составила 22,4 % от общего числа обследованных нами больных. Из них 53,2 % больных в анамнезе имели сахарный диабет II типа, 20,9 % — онкологические заболевания, 6,4 % — иммунодефицит. На долю больных, имеющих такие заболевания как гепатит В, болезнь Крона, лимфаденит, острый холецистит и бронхиальная астма приходилось 19,5 %.

У больных имеющих, в анамнезе сопутствующие заболевания в 31,6 ± 5,3 % случаев хирургические инфекции были вызваны энтеробактериями — продуцентами β-лактамазы расширенного спектра, что на 22,2 % больше, чем в группе больных, их не имеющих (рис. 2).

Связь между выделением у больного энтеробактерий — продуцентов β-лактамазы расширенного спектра и наличием у него выше перечисленных сопутствующих заболеваний выражалась как слабая и составила 0,3 с достоверностью 95 %, ($t_{ф}(13,8) > t_{ст}(3,84)$, $\alpha = 5 \%$, $k = 1$).

Основными факторами риска развития хирургических инфекций, вызванных энтеробактериями — продуцентами β-лактамазы расширенного спектра, являлись такие сопутствующие заболевания как иммунодефицит и сахарный диабет II типа.

Доля энтеробактерий — продуцентов β-лактамазы расширенного спектра среди больных сахарным диабетом составила 38 ± 6 %, что на 26 % статистически значимо выше, чем в группе хирургических больных, не имеющих данного заболевания.

Доля β-лактамазы расширенного спектра, продуцентов, выделенных от больных с иммунодефицитом составила 50 ± 7,1 %, что статистически

значимо выше на 36 % чем в группе больных, не имеющих данного заболевания. Таким образом, влияние одного из выше приведенных факторов повышает вероятность выделения энтеробактерий — продуцентов β-лактамазы расширенного спектра в среднем на 17,5 ± 4,2 %.

Для того чтобы оценить сочетанное влияние двух факторов, группа обследуемых больных с отягощенным анамнезом, сопоставлялась с «группой сравнения», куда вошли больные, не имеющие ни один из изученных факторов отягощенного анамнеза. Так у больных старше 30 лет и находившихся при госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии доля энтеробактерий — продуцентов β-лактамазы расширенного спектра составила 21,1 %, тогда как в группе сравнения продуценты β-лактамазы расширенного спектра не выделялись. У больных с сопутствующими заболеваниями и находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии — 28,8 %, а в группе сравнения — 8,8 %. У больных старше 30 лет и имеющих в анамнезе сопутствующее заболевание удельный вес продуцентов β-лактамазы расширенного спектра составил 31 %, а в группе сравнения — 9,4 % (рис. 3).

Таким образом, влияние двух факторов в разном сочетании увеличивает вероятность выделения энтеробактерий — продуцентов β-лактамазы расширенного спектра в среднем на 20,8 ± 4,9 %.

По результатам полученных нами данных за три года, доля хирургических инфекций, вызванных энтеробактериями — продуцентами β-лактамазы расширенного спектра, выросла в 3,5 раза и в среднем составляет 35 %.

Установлено, что такие факторы отягощенного анамнеза как пребывание больного в отделении реанимации и интенсивной терапии, возраст и наличие сопутствующих заболеваний увеличивают вероятность развития хирургических инфекций, вызванных энтеробактериями — продуцентами β-лактамазы расширенного спектра. Так, один

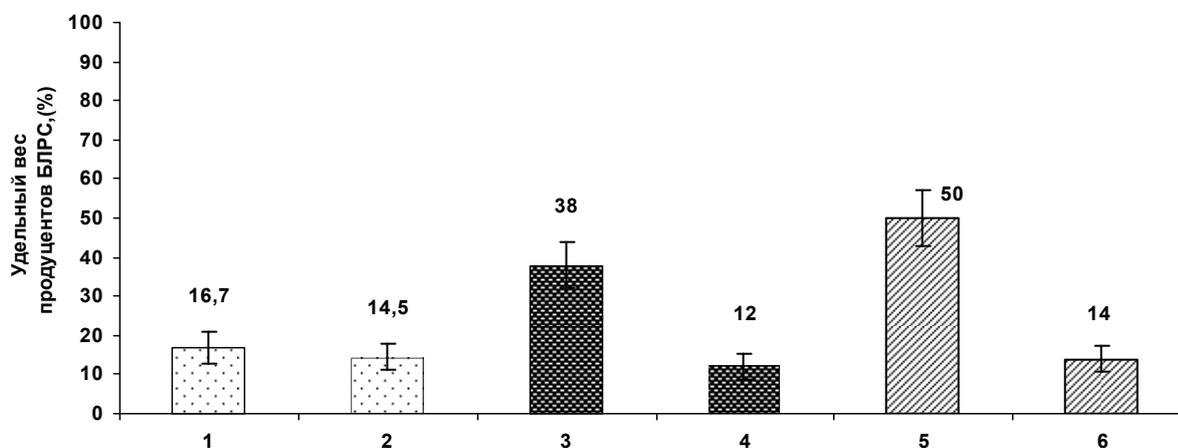


Рис. 2. Влияние сопутствующих заболеваний у больных на развитие хирургических инфекций, вызванных энтеробактериями — продуцентами β-лактамазы расширенного спектра. 1 — больные с онкозаболеваниями; 2 — больные, не имеющие онкозаболеваний; 3 — больные с сахарным диабетом II типа; 4 — больные, не имеющие сахарного диабета II типа; 5 — больные с иммунодефицитом; 6 — больные, не имеющие иммунодефицита.

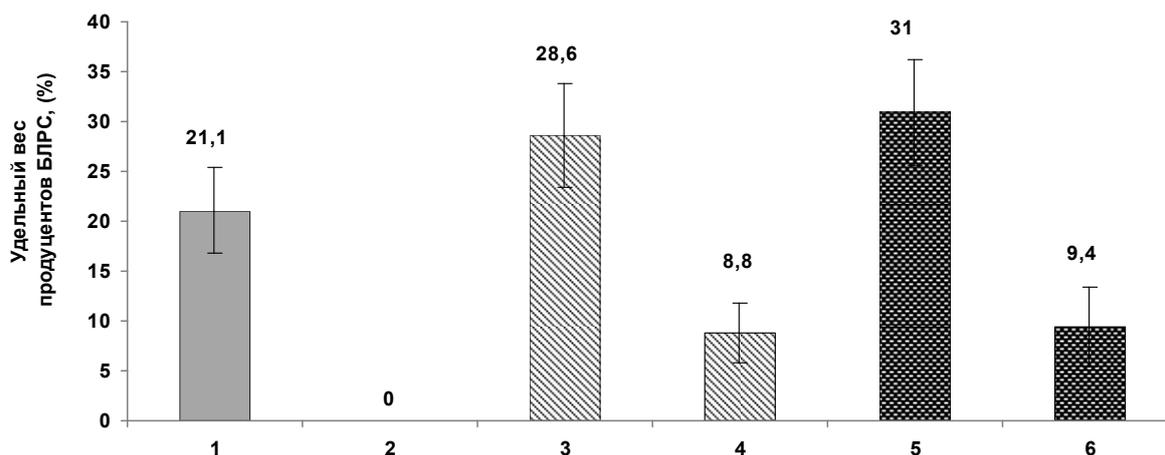


Рис. 3. Сочетанное влияние двух факторов отягощенного анамнеза больного на развитие хирургических инфекций, вызванных энтеробактериями – продуцентами β-лактамазы расширенного спектра. **1** – больные старше 30 лет, находившиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии; **2** – больные младше 30 лет, не находившиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии; **3** – больные, имеющие сопутствующие заболевания и находившиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии; **4** – больные без сопутствующих заболеваний и не находившиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии; **5** – больные старше 30 лет с сопутствующими заболеваниями; **6** – больные младше 30 лет без сопутствующих заболеваний.

из выше перечисленных факторов увеличивает вероятность в среднем на 17,5 %, сочетание двух факторов – на 20,8 %, трех – на 25 %.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о необходимости учитывать наличие факторов отягощенного анамнеза хирургического больного при составлении формуляров антибиотикопрофилактики и эмпирической антибиотикотерапии

ЛИТЕРАТУРА

1. Лакин Г.Ф. Биометрия. – Изд. 4-е перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1990. – 350 с.
2. Манграм А.Д. и др. Профилактика инфекций в области хирургического вмешательства: руководство НИСПАС // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 74–101.
3. Митрохин С.Д. Значение энтеробактерий в инфекционной патологии человека // Инфек-

ции и антимикробная терапия. – 2005. – № 2. – С. 43–55.

4. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: метод. указания МУК 4.2. 1890-04 // Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – № 4. – С. 356–359.

5. Файл Т. Диагностика и антимикробная терапия инфекций кожи и мягких тканей (лекция) // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 119–125.

6. Эйдельштейн М.В. Выявление β-лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов: пособие для врачей. – Смоленск: МАКМАХ, 2001. – С. 183–189.

7. Paterson D.L., Bonomo R.A. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. // Clin. Microbiol. Reviews. – 2005. – Vol. 18, N 7. – P. 86–95.

Сведения об авторах

Камшилова Вера Владимировна – ассистент кафедры микробиологии им. доцента Б.М. Зельмановича Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, врач-бактериолог Городской клинической больницы № 6 им. Н.С. Карповича (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: 8 (391) 220-13-61; e-mail: Kamshylova@mail.ru)

Здзитовецкий Дмитрий Эдуардович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Перьянова Ольга Владимировна – кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедрой микробиологии им. доцента Б.М. Зельмановича Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Сказка Татьяна Борисовна – заведующая бактериологической лаборатории Городской клинической больницы № 6 им. Н.С. Карповича