

ВИДОВОЙ СОСТАВ ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ
У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

Гребенюк В.В., Юсан Н.В., Чубенко Г.И.

ГОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия
Росздрава», г. Благовещенск

УДК: 617.55:616.94-092

Резюме

Проведен ретроспективный анализ 307 историй болезни пациентов с хирургическими инфекциями, госпитализированными в «МУЗ городская клиническая больница» (корпус 3) г. Благовещенска за период 1985 по 1996 гг. и 1997 по 2009 гг., а также архивных материалов бактериологической лаборатории.

Изучен спектр микроорганизмов, выделяемых при микробиологическом исследовании материала от хирургических больных. Выявлена доминирующая этиологическая роль грамотрицательных бактерий у больных абдоминальным сепсисом. Возросла роль микробных ассоциаций (кишечной палочки с золотистым стафилококком, с эпидермальным стафилококком и бактериями рода *Proteus*); увеличилась доля синегнойной палочки в 1,2 раза и грибов рода *Candida* в 1,6 раза. Возросло число микст – инфекции до 16,1% случаев.

По результатам анализа антибиотикограмм выделенных возбудителей сделан вывод о применении для эмпирической антибактериальной терапии абдоминального сепсиса препаратов группы карбапенемов (меропенем, имипенем, дорипенем) и цефалоспоринов III–IV поколения (цефоперазон, цефепим, цефпиром).

Ключевые слова: бактериальный компонент, антибиотикорезистентность, абдоминальный сепсис.

SPECIFIC STRUCTURE OF PATHOGENIC MICROFLORA
IN ABDOMINAL SEPSIS PATIENTS

Grebennyuk V.V., Yusan N.V., Chubenko G.I.

The article features a retrospective analysis of 307 medical patient histories with surgical infections, hospitalized in «MUZ City Clinical Hospital» (Municipal Healthcare Institution, building 3), Blagoveshchensk in 1985–1996 and 1997–2009 and analyses of archival materials of bacteriological laboratory.

The spectrum of microorganisms available for microbiological examination of material from surgical patients was examined. The predominant etiological role of Gram-negative bacteria in patients with abdominal sepsis was detected. The role of microbial associations (*Escherichia coli* with *Staphylococcus aureus*, with *Staphylococcus epidermidis* and bacteria *Proteus* spp.) increased; as well as the proportion of *Pseudomonas aeruginosa* in 1,2 times and fungi of the genus *Candida* in 1,6 times; the number of mixed infection – to 16,1% of cases.

Based on the results of selected agents antibioticogram analysis, the application of abdominal sepsis drugs of Carbapenem's (Meropenem, Imipenem, Doripenem) and Cephalosporin's III–IV generation (Cefoperazone, Cefepim, Cefpiram) for empirical antibacterial therapy was approved.

Keywords: bacterial components, resistance to antibiotics, abdominal sepsis.

Введение

По данным литературы в настоящее время в развитых странах сепсис составляет 200–275 случаев на 100000 населения в год. В США ежегодно регистрируют до 500000 случаев сепсиса с летальностью 20–50%.

В России единой регистрации и учета частоты сепсиса не проводится [2]. Имеются официальные данные лишь о доле сепсиса в структуре внутрибольничных инфекций, так в 2007 году в России зарегистрировано 7738 случаев внутрибольничных инфекций в лечебно-профилактических учреждениях хирургического профиля, основной удельный вес среди которых занимают гнойно-септические инфекции 95,0% [5].

Известно, что эффективная эмпирическая антибактериальная терапия позволяет в 1,5–2 раза снизить летальность и предотвратить развитие септического шока у пациентов [1]. Поэтому изучение структуры и динамики антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделяемых при микробиологическом исследовании материалов, полученных от септических больных, является актуальным.

Целью нашего исследования явилось изучение динамики бактериального компонента в этиологии абдоминального сепсиса и его антибиотикорезистентности.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 307 историй болезни пациентов с хирургическими инфекциями, госпитализированными в «МУЗ городская клиническая больница» (корпус 3) г. Благовещенска с 1985 по 1996 гг. и с 1997 по 2009 гг. и получавших лечение в хирургическом и реанимационном отделениях, а также архивных материалов бактериологической лаборатории.

В анализ включены верифицированные во время операции и подтвержденные микробиологическими методами хирургические инфекции, соответствующие диагностическим критериям сепсиса [3, 4].

Нами была выделена группа пациентов с абдоминальным сепсисом (АС), внутри которой изучались причины и место его возникновения, с учетом тяжести заболевания, особенностей бактериального компонента и его антибиотикорезистентности, а также времени начала антибактериальной терапии, схем ее проведения, общей продолжительности. При изучении историй болезни у пациентов фиксировались следующие осложнения: нагноение послеоперационной раны, внутрибрюшные абсцессы и воспалительные инфильтраты после операции, желчеистечение по дренажам и в свободную брюшную полость, несостоятельность холедоходуоденоанастомоза

(ХДА), холангит, эвентерация, кишечные свищи, госпитальные пневмонии, инфекция мочевыводящих путей, тромбофлебит.

Из исследования были исключены случаи местного или распространенного перитонита, если очаг внутрибрюшной инфекции был ликвидирован в ходе первой операции у пациентов, течение заболевания которых не соответствовало критериям диагностики сепсиса.

В ходе анализа микробиологическому исследованию подвергались: перитонеальный экссудат, желчь (пузырная и протоковая), отделяемое по дренажам, кровь, раневое отделяемое и др. Посев материала производился на чашки с 5% кровяным агаром, ЖСА, агаром Эндо и Сабуро. Для выделения гемокультуры использовали двойную среду. Выявление облигатных анаэробов проводилось на среде Вильсона-Блера и агаре Цейслера. Протоковую желчь засеивали при разведении 1:10, 1:100, 1:1000 в посевной дозе 0,1 мл. Инкубацию проводили при температуре 37°С в течение 24–48 часов, с последующим подсчетом числа колоний и определением титра выделенных микроорганизмов в КОЕ/г. Идентификацию микроорганизмов осуществляли с учетом данных микроскопии, культуральных свойств, оксидазной и каталазной активности, а также общепринятых биохимических тестов.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием программы «Statistica 6.0 for Windows».

Результаты и обсуждение

Основными нозологическими причинами абдоминальной хирургической инфекции явились: инфицированные формы деструктивного панкреатита (18 случаев), перфоративные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (10 случаев), острый аппендицит (10 случаев), ишемия кишечника вследствие кишечной непроходимости (12 случаев), деструктивный холецистит (6 случаев), несостоятельность ХДА (3 случая), желчеистечение в свободную брюшную полость (16 случаев), острый гнойный обтурационный холангит (80 случаев).

С 1985 года значительно изменилось соотношение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. По результатам микробиологического исследования раневого материала с 1985 по 1996 гг. в качестве этиологического фактора грамотрицательные микроорганизмы преобладали только при интестинальной форме абдоминального сепсиса (*E. coli* – 62,5%, *P. aeruginosa* – 24,8%). К 1997 году в этиологической структуре абдоминального сепсиса частота выявления грамотрицательных микроорганизмов возросла. В 2008 г. отмечено практически равное соотношение частоты выявления грамположительной и грамотрицательной флоры. С 2009 г. зарегистрировано увеличение этиологической значимости грамотрицательных микроорганизмов. Доля грамотрицательных микроорганизмов возросла за счет увеличения частоты выделения из раневого содержимого и других биологических жидкостей синегнойной палочки,

которая заняла 2 место в структуре возбудителей после кишечной палочки, бактерий *Proteus spp.* с 5,5% в период до 2004 года, до 16,8% и более к 2009 году, а также частоты обнаружения грибов рода *Candida* до 6% (рис. 1). Отмечено увеличение числа микст – инфекций: в период с 1985 по 2000 гг. частота их выделения варьировала от 1,7 до 2,5%, к 2007 г. возросла до 4,6% случаев и в 2009 г. составила 16,1%. Чаще обнаруживались ассоциации кишечной палочки с золотистым стафилококком – 7,7%.

В посевах отделяемого из брюшной полости, полученного при первой операции, доминировала также грамотрицательная флора (*E. coli* – 34,5%, *Proteus spp.* – 16,5%). При повторных операциях в посевах из брюшной полости зарегистрирован преимущественный рост *Pseudomonas aeruginosa* (37,2%), *Klebsiella pneumoniae* (26,3%), *Staphylococcus aureus* (26,5%).

За период 1997–2009 гг. изучена желчь у 160 больных, которым выполнено хирургическое лечение холедохолитиаза (из них у 60 больных с гнойным обтурационным холангитом заболевание осложнилось тяжелым билиарным сепсисом). У 80 больных желчь для бактериологического исследования получена интраоперационно (при холедохотомии, перед интраоперационной холангиографией через дренаж Холстеда-Пиковского), у других 80 – эндоскопически перед или после ЭПСТ или ЭСП ХДС. Бактериологическое исследование протоковой желчи, полученной интраоперационно и эндоскопически, выявило наличие бактериохолмии у 92,7% обследованных больных. Наиболее часто выявляли *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* в виде монокультуры (20,2%), либо в виде микст – инфекции (73,8%) чаще всего в сочетании с *Staphylococcus aureus*. Содержание бактерий варьировало от $1,8 \times 10^3$ до $1,27 \times 10^8$ КОЕ/г. Наибольшая бактериальная обсеменность и разнообразие микробного пейзажа обнаружены у больных с

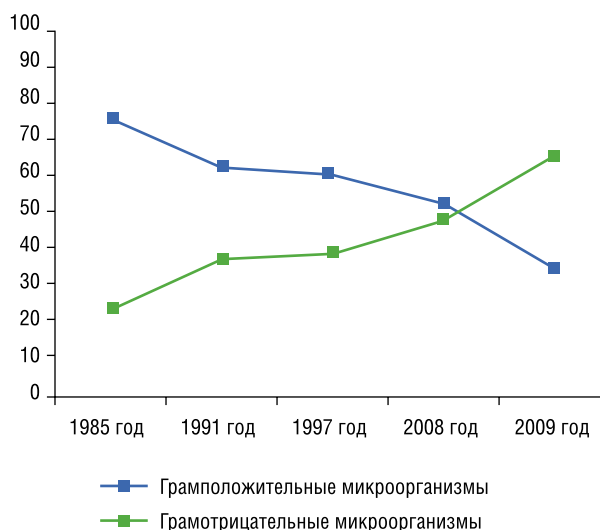


Рис. 1. Соотношение грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, выделенных из биологических жидкостей больных абдоминальным сепсисом

желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, острым гнойным обтурационным холангитом, механической желтухой и тяжелым билиарным сепсисом (60 случаев). При этом мы не отметили зависимости между уровнем бактериальной обсемененности желчи и морфологическими изменениями стенки желчного пузыря. Микрофлора протоковой желчи практически всегда соответствовала пузырьной желчи, монокультуры были выделены всего в 18,0% случаев. Анаэробная флора была обнаружена в 1 случае (*Clostridium perfringens*) у больной флегмонозным калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом с рубцовым папиллостенозом и гнойным обтурационным холангитом. Наиболее частыми представителями бактериальной микрофлоры желчи у больных тяжелым билиарным сепсисом были (как и у других больных с абдоминальным сепсисом) грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*.

При посевах крови на стерильность результаты были положительны у 28% больных, наиболее часто идентифицирована грамотрицательная флора: *Escherichia coli* (28,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (25%), *Klebsiella pneumoniae* (14,0%). Несмотря на положительные, или отрицательные посевы при явных клинических проявлениях тяжелого абдоминального сепсиса и септического шока (полиорганная недостаточность, первичный гнойный очаг, гипотония, выраженный интоксикационный синдром) лечение проводилось по всем правилам гнойной хирургии.

Микробный пейзаж биологических жидкостей септических больных представлен в таблице 1.

Нами были проанализированы антибиотикограммы выделенных возбудителей в 1997 и 2009 гг. Чувствительность изучалась у штаммов микрофлоры с приготовлением инокулюма к отдельным антибактериальным препаратам, применявшимся в отделении для лечения внебольничных и внутрибольничных гнойно-септи-

ческих инфекций. Значительная часть штаммов была устойчива к большинству применяемых антибиотиков, что отражает общую тенденцию в отделениях гнойной хирургии [6].

По результатам анализа выявлено, что наибольшую полирезистентность показали грамотрицательные микроорганизмы: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*. Полирезистентность штаммов *E. coli* возросла с 73,0% в 1997 г. до 89,6% в 2009 г., а *Ps. aeruginosa* с 80,4% до 87,0% соответственно. Устойчивость изученных штаммов распространялась на применяемые ранее антибактериальные препараты: ампициллин, оксациллин, гентамицин, цефазолин. В связи с чем, к 2009 г. данные препараты были исключены из применения у септических больных.

В последнее десятилетие отмечены значительные изменения антибиотикорезистентности и у грамположительных микроорганизмов. В 2004 году стафилококки и энтерококки были высоко чувствительны к ванкомицину, карбапенемам и амикацину, при этом отмечена высокая резистентность стафилококков к левомецитину. В 2009 г. отмечено повышение устойчивости стафилококков к цефалоспорином, фторхинолонам (особенно ципрофлоксацину), амикацину, эритромицину. Максимальная чувствительность сохранялась только к препаратам группы карбапенемов. К цефалоспорином III–IV поколения оказались чувствительны 70,3% выделенных штаммов стафилококков. В отношении стрептококков (*Streptococcus haemolyticus*) также наиболее эффективными оказались цефалоспорины III–IV поколения, тогда как к ампицилину, ципрофлоксацину, эритромицину они проявляли высокую резистентность. Препаратами выбора для этой группы стали карбапенемы и фторхинолоны (кроме ципрофлоксацина), к ним выявлена чувствительность у 86,0% выделенных штаммов.

Наиболее эффективными в настоящее время в отношении псевдомонад оказались цефалоспорины III–IV поколения и карбапенемы. Энтеробактерии чувствитель-

Табл. 1. Микрофлора биологических жидкостей больных тяжелым абдоминальным сепсисом (n=100)

Вид микроорганизма	Количество штаммов микроорганизма	Частота обнаружения микроорганизмов в материале от больных (абс)					
		Кровь	Ликвор	Желчь	Моча	Раневое содержимое	Содержимое брюшной полости
<i>E. coli</i>	120 (29,2%)	8	–	23	4	39	46
<i>S. aureus</i>	27 (6,6%)	2	–	4	2	9	10
<i>S. saprophyticus</i>	13 (3,2%)	1	1	–	5	2	4
<i>S. epidermidis</i>	13 (3,2%)	1	–	3	–	4	5
<i>Proteus spp.</i>	50 (12,2%)	3	–	9	2	13	23
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	56 (13,6%)	4	–	12	–	21	19
<i>P. aeruginosa</i>	118 (28,7%)	7	–	28	15	30	38
Грибы <i>Candida</i>	9 (2,2%)	–	–	–	–	4	5
	Итого: 411 штаммов	28 (6,8%)	1 (0,24%)	79 (19,2%)	28 (6,8%)	122 (29,7%)	150 (36,5%)

Примечание: n – число больных

Табл. 2. Чувствительность возбудителей абдоминальной хирургической инфекции к антибактериальным препаратам, % (2009 год)

Микроорганизмы	Staphylococcus spp.			Streptococcus spp.			Pseudomonas spp.			Enterobacteriaceae spp.		
	R	MR	S	R	MR	S	R	MR	S	R	MR	S
Ампициллин	90,3	2,4	7,3	–	40	60	70	–	30	71,4	28,6	–
ЦС I – II	2	26	72	30	–	70	23	10	67	9	40	51
ЦС III – IV	–	33,3	66,7	5	–	95	3–55*	–	45–97**	23	15	62
Карбапенемы	6	–	94	11	–	89	7	3	90	–	18	82
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	62,5	16,7	20,8	60	–	40	23,3	16,7	60	43	25
	Пефлоксацин	35,3	–	64,7	4	7	89	6	2	92	35	45
	Норфлоксацин											
	Офлоксацин											
Аминогликозиды (амикацин)	18,7	75	6,3	–	–	–	20	13,3	66,7	9	12	79
Макролиды (эритромицин)	75	12,5	12,5	30	30	40	–	–	–	–	–	–
Линкомицин	56,6	13,3	30,4	–	–	–	–	–	–	60	20	20
Тетрациклины (доксациклин)	75	–	25	70	–	30	70	–	30	75	25	–

Примечание: * – устойчивость к цефотаксиму и цефтазидиму 55%, к цефоперазону 3%, ** – чувствительность к цефотаксиму и цефтазидиму 45%, к цефоперазону 97%, R – устойчивые, MR – умеренно устойчивые, S – чувствительные

ны к цефалоспорином III–IV поколения, карбапенемам и амикацину, высокая резистентность энтеробактерий зарегистрирована к цефалоспорином I–II поколения и гентамицину (табл. 2).

Таким образом, бактериальный компонент в этиологии абдоминального сепсиса в современный период характеризуется:

1. Доминированием грамотрицательных бактерий (кишечной палочки и синегнойных бактерий);
2. Ростом частоты микробных ассоциаций и грибов рода *Candida*;
3. Чувствительностью возбудителей к препаратам группы карбапенемов (меропенем, имипенем, дорипенем) и цефалоспоринов III–IV поколения (цефоперазон, цефепим, цефпиром).

Литература

1. Галкин Д.В. Оптимизация антибактериальной терапии сепсиса в многопрофильных стационарах: автореф. дис.... канд. мед. наук / Д.В. Галкин. – Смоленск, 2005. – 26 с.
2. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии. Руководство для врачей / В.К. Гостищев. – Издательская группа «ГЭОТАР - Медицина», 2007. – 761 с.
3. Конференция «Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии». Раздел 3. «Стандарты классификации, диагностики и лечения хирургического сепсиса» // Хирургия. – 2002. – №8. С. 67–68.
4. Молчанов И.В. Сепсис 2008: клинические рекомендации / И.В. Молчанов, Т.К. Болякина, А.В. Власенко // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2008. – Т. 5, №2. – С. 17–23.
5. О санитарно – эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2007 году: Государственный доклад. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. – 397 с.
6. Сажин В.П. Ранняя диагностика внутрибольничной инфекции на основе мониторинга раневой микрофлоры в отделении гнойной хирургии / В.П. Сажин, А.Л. Авдошенко, Н.Г. Бодрова // Хирургия. – 2007. – № 10. – С. 32–35.

Контактная информация

Гребенюк Вячеслав Владимирович
кандидат медицинских наук, хирург высшей категории, ассистент кафедры факультетской хирургии Амурской государственной медицинской академии
e-mail: Vvgrebenyuk@yandex.ru

Юсан Наталья Викторовна
аспирант кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Амурской государственной медицинской академии
e-mail: yusannv@yandex.ru

Чубенко Галина Ивановна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии Амурской государственной медицинской академии
e-mail: Chubenkogi@yandex.ru

675000 г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95
тел.: 8 (924) 673-91-54