

СТРУКТУРА И РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С СД ТИПА 2 В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Н. В. Рогова, М. А. Дробков, А. Н. Акинчиц, Д. М. Сердюкова

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии
с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ,
Клиника № 1 Волгоградского государственного медицинского университета,
Волгоградский медицинский научный центр*

У пациентов с гнойно-септическими осложнениями (ГСО) на фоне сахарного диабета типа 2 (СД 2) среди выявленной флоры преобладают грамотрицательные микроорганизмы в 80,9 % случаев, из них лидирующую позицию занимает *E. coli* (45,2 %), что в основном согласуется с отечественными литературными данными. По результатам проведенного исследования, у данного возбудителя выявлена резистентность к следующим антибактериальным препаратам: цiproфлоксацин, гентамицин, цефазолин. Согласно полученным нами данным, следует начинать эмпирическую антибактериальную терапию ГСО у больных СД 2 с препаратов цефалоспоринового ряда III поколения в комбинации с антианаэробными средствами или с антибиотиков фторхинолонового ряда III поколения, обладающих более высокой активностью против грамотрицательной флоры. Обобщив результаты локального мониторинга резистентности ведущих возбудителей, можно предложить перечень антибактериальных препаратов для этиотропной терапии, ориентированной на профиль резистентности конкретных возбудителей.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, региональная чувствительность, отделения реанимации и интенсивной терапии, гнойно-септические осложнения, грамотрицательные возбудители абдоминальной инфекции, сахарный диабет типа 2.

STRUCTURE AND REGIONAL RESISTANCE RATE TO THE PATHOGENS CAUSING INTRA-ABDOMINAL SUPPURATIVE-SEPTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

N. V. Rogova, M. A. Drobkov, A. N. Akinchitc, D. M. Serdyukova

Gram-negative microorganisms account for majority of cases (80,9 %) of suppurative-septic infections in patients with type 2 diabetes mellitus. For the most part these include *Escherichia coli* (45,2 %) which corresponds to the Russian clinical practice. As a result of our research it has been found that generally *Escherichia coli* had the resistance to ciprofloxacin, gentamicin, cefazolin. According to the results of our study it's better to start antibiotic therapy with the third-generation cephalosporins in combination with anti-anaerobic agents or the third-generation quinolones which are more active against gram-negative pathogens in type 2 diabetes patients complicated with suppurative-septic infections. Taking into the account the results of the monitoring of local antibiotic resistance the list of empiric antibiotics which are effective against the particular pathogens can be suggested.

Key words: antibiotic resistance, local sensitivity, intensive care unit, suppurative-septic complications, gram-negative pathogens causing intra-abdominal infections, type 2 diabetes mellitus.

Данные микробиологических исследований играют исключительную роль для рациональной АБТ абдоминальной инфекции в хирургии [1]. Возбудителями гнойно-септических осложнений (ГСО) в абдоминальной хирургии у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) являются мультирезистентные микроорганизмы (MRSA, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus spp.*, *Ps. Aeruginosa* и другие неферментирующие грамотрицательные палочки), что является актуальной проблемой в настоящее время и способствует развитию резистентности в процессе лечения [2]. Тяжесть состояния у больных с ГСО на фоне сахарного диабета типа 2 (СД 2) и быстрое прогрессирование процесса затрудняют выбор и смену АБТ согласно полученным результатам микробиологического

исследования, включающего идентификацию возбудителя и определение его чувствительности к антибактериальным средствам, т.к. нет времени ждать готовности этих результатов [3]. Этой категории больных необходимо назначение эмпирического лечения до получения результатов бактериологического исследования [3, 4]. Определяющим фактором назначения эмпирической АБТ у больных с ГСО на фоне СД 2 является антимикробная активность к наиболее вероятным возбудителям абдоминальной инфекции [1, 4]. В качестве препаратов для эмпирической стартовой терапии ГСО в абдоминальной хирургии согласно существующим клиническим рекомендациям используются фторхинолоны III поколения, цефалоспорины III поколения, антианаэробные препараты, карбапенемы [1, 5]. По рекомендациям отечественных и зарубежных авторов

после выявления возбудителя и определения его чувствительности к АБТ необходим переход с эмпирической терапии на антимикробные препараты более узкого спектра, то есть проведение дезэскалационной терапии [4, 5, 6]. Подобная тактика позволяет не только повысить эффективность АБТ, но и избежать избыточного применения антимикробных препаратов — важного фактора развития резистентной бактериальной флоры [2, 4, 5, 6]. Однако в настоящее время нет данных, насколько эффективна эта тактика у больных с ГСО на фоне СД 2 и как отличается у данной группы больных спектр возбудителей и их чувствительности к АБТ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Получение региональных данных о структуре и антимикробной резистентности возбудителей у больных с ГСО в абдоминальной хирургии на фоне СД 2, необходимых для проведения эффективной этиотропной терапии в ОРИТ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 105 взрослых пациентов с абдоминальным сепсисом. Мужчин было 67 (64 %), женщин — 38 (36 %). Средний возраст больных составил $(50 \pm 8,6)$ лет. Сопутствующий СД типа 2 был выявлен у 42 человек (41 %), из них 22 мужчины (52,4 %) и 20 женщин (47,6 %) в возрасте от 30 до 79 лет, средний возраст больных составил $(59,75 \pm 8,4)$ года. Длительность заболевания варьировалась от 1 до 30 лет, в среднем $(9,52 \pm 7,54)$ года. Большая часть обследованных была представлена пациентами с длительностью заболевания от 5 до 15 лет (45,2 %), меньшее количество имели небольшую продолжительность заболевания — не более 5 лет (31,2 %), также длительно протекающий СД — свыше 15 лет (23,7 %).

Всем больным с целью идентификации возбудителя, назначения этиотропной терапии независимо от сопутствующей патологии проводился забор биологического материала на бактериологическое исследование во время операции, а затем повторно при диагностике ГСО (кровь, моча, посев из раны, мокрота) в среднем на 3-и сутки лечения. 3-и сутки — наиболее оптимальный промежуток времени для проведения бактериального посева при развитии в послеоперационном периоде ГСО, подтвержденных наличием двух и более признаков сепсиса (лихорадка, лейкоцитоз, прокальцитонин, СРБ). Забор материала в более поздние сроки сопровождается возрастанием риска развития селекции резистентных штаммов и суперинфекции [1]. У больных после ЭПСТ ($n = 21$) с СД 2 в 100 % случаев была выполнена санационная лапароскопия на 4-е сутки заболевания с забором содержимого из брюшной полости на бакпосев на фоне проводимой АБТ, а на 12-е сутки у 17 больных — лапаротомия, ревизия брюшной полости и забрюшинного пространства с повторным

забором содержимого из брюшной полости и забрюшинного пространства на бакпосев. А у пациентов после спленэктомии ($n = 13$), резекции желудка ($n = 1$), абсцессов печени ($n = 7$) санационная лапаротомия была выполнена в 85 % случаев на 5—7-е сутки с забором содержимого из брюшной полости на бакпосев. В направлениях на бактериологическое исследование был указан антибактериальный препарат, на фоне которого производился забор биологического материала для исследования в 100 % случаев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

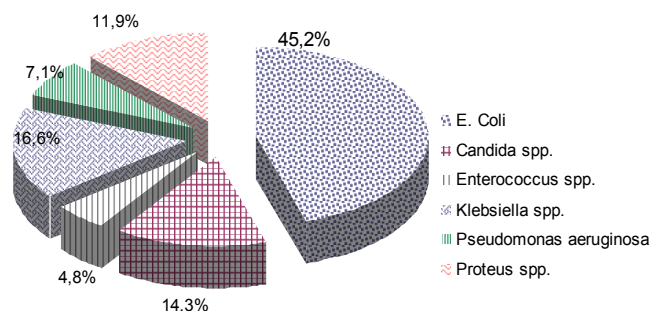


Рис. 1. Структура возбудителей ГСО у пациентов с сахарным диабетом типа 2

В целом, в структуре выделенных возбудителей ГСО лидирующую позицию занимает *E. coli* (45,2 %, $n = 19/42$) (рис. 1). Полученные результаты сходны с литературными данными, согласно которым *E. coli* является наиболее частым (40—45 %) возбудителем ГСО в абдоминальной хирургии [5]. Частыми возбудителями ГСО у пациентов с диабетом по данным проведенного исследования были также *Candida spp.* (14,3 %, $n = 6/42$), *Klebsiella spp.* (16,6 %, $n = 7/42$), *Proteus spp.* (11,9 %, $n = 5/42$). Редко встречались *Enterococcus spp.* (4,8 %, $n = 2/42$), *Pseudomonas aeruginosa* (7,1 %, $n = 3/42$).

Грамотрицательные микроорганизмы среди выявленной флоры составили 80,9 %, грамположительные микроорганизмы — 4,8 %, грибы рода *Candida spp.* выявлены в 14,3 % исследований.

Ассоциации различных возбудителей были диагностированы в 33,3 % (14/42) случаев ГСО установленной этиологии, в 66,6 % (28/42) случаев диагностирована моноинфекция. Двухкомпонентные микробные ассоциации выделены в 85,7 % случаев (12/14), трехкомпонентные — в 14,3 % случаев (2/14) (табл. 1).

Спектр возбудителей у больных без СД 2 представлен следующими микроорганизмами: *Enterococcus faecalis* (57,1 %, $n = 36/63$), *Enterobacteriaceae* (14,3 %, $n = 9/63$), *Streptococcus spp.* (11 %, $n = 7/63$), *Ps. aeruginosa* (9,5 %, $n = 6/63$), *Haemophilus influenzae* (7,9 %, $n = 5/63$).

Рекомендации большинства отечественных, зарубежных авторов [1, 2, 6, 8] и результаты нашего исследова-

Видовой состав наиболее значимых микробных ассоциаций ГСО

Ассоциации возбудителей	Частота выделения	
	N	%
2-компонентные		
Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГОБ) + грамм (-)		
<i>Ps. Aeruginosa</i> + <i>Enterobacteriaceae</i>	3	21,4
из них: <i>E. coli</i>	2	14,3
<i>Proteus spp.</i>	1	7,1
грамм (-) + грамм (-)		
<i>E. coli</i> + <i>Proteus spp.</i>	2	14,3
грамм (-) + грамм (+)		
<i>E. coli</i> + <i>Enterococcus spp.</i>	2	14,3
грамм (-) + Грибки		
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Candida spp.</i>	5	35,7
3-компонентные		
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>Candida spp.</i> + <i>Proteus spp.</i>	1	7,1
<i>Klebsiella spp.</i> + <i>E. coli</i> + <i>Proteus spp.</i>	1	7,1

дования совпадают в качестве основных препаратов лечения ГСО в абдоминальной хирургии у больных с СД 2 — это карбапенемы, фторхинолоны III—IV поколения, цефалоспорины III поколения, ингибиторзащищенные цефалоспорины, ингибиторзащищенные б-лактамы и антианэробные препараты. Наиболее широким спектром, охватывающим практически все этиологические значимые возбудители, несомненно, обладают карбапенемы и защищенные антисинегнойные препараты, которые могут назначаться в режиме монотерапии. Идеальными препаратами для монотерапии служат карбапенемы (Меропенем, Дорипенем), ингибиторзащищенные б-лактамы (Ампициллин/сульбактам, Амоксициллин/клавуланат) и ингибиторзащищенный цефалоспорин (Цефа-

перазон/сульбактам). Анализируя структуру врачебных назначений антибактериальных препаратов (АБП) больным с ГСО на фоне СД 2 установлено, что были использованы следующие лекарственные препараты: амоксиклав, метрогил, левофлоксацин, флуконазол, дорипрекс, амикацин, зивокс. С учетом полученных данных микробиологического исследования образцов крови была определена резистентность и чувствительность высеянных возбудителей к АБП (табл. 2).

По литературным данным [1, 3, 4] у пациентов с абдоминальным сепсисом без СД 2, учитывая данные бактериологического посева в проведенном нами исследовании, чувствительность к АБТ распределена следующим образом (табл. 3).

Таблица 2

Резистентность и чувствительность к антибактериальным препаратам выделенных штаммов

Возбудитель	Диагностический титр, КОЕ	Резистентность к АБП	Чувствительность к АБП
<i>E. coli</i>	10^5	Ципрофлоксацин, гентамицин, цефазолин	Цефтриаксон, метрогил, левофлоксацин, меропенем
<i>Klebsiella spp.</i>	10^4	Амоксициллин, сульпирацеф	Дорипрекс, амикацин
<i>Ps. aeruginosa</i>	10^5	Гентамицин, цефоперазон, цефазолин	Дорипрекс, амикацин, цефтазидим, зинforo
<i>Proteus spp.</i>	10^7	Цефазолин, тетрациклин, гентамицин	Цефтриаксон, дорипрекс, амикацин, зинforo
<i>Enterococcus spp.</i>	10^6	Имипенем, цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат	Дорипрекс, гентамицин, ванкомицин или линезолид (если устойчивость к ванкомицину)
<i>Candida spp.</i>	10^7		Флуконазол

Таблица 3

Чувствительность к антибактериальным препаратам у больных с ГСО без СД 2

Возбудитель	Чувствительность к АБП
<i>Enterococcus faecalis</i>	Гентамицин, левофлоксацин, линезолид, ванкомицин, б-лактамы
<i>Enterobacteriaceae</i>	Цефалоспорины III—IV поколения, фторхинолон, карбапенем, сульпирацеф
<i>Streptococcus spp.</i>	Цефотаксим, цефтриаксон, левофлоксацин, меропенем
<i>Ps. aeruginosa</i>	Меропенем, цефтазидим +/- амикацин, сульпирацеф +/- амикацин
<i>Haemophilus influenza</i>	Цефотаксим, цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат, меропенем, левофлоксацин

Доказано, что ранняя, адекватная эмпирическая антибактериальная терапия сепсиса приводит к снижению летальности и частоты осложнений, что заключается в применении комбинации антибиотиков с широким спектром активности, учитывая перечень потенциальных возбудителей с предполагаемой чувствительностью. Течение ГСО у пациентов на фоне СД 2 зависит от степени тяжести диабета. При этом смертность у больных с СД 2 на фоне декомпенсации углеводного обмена составляет 15 %, в то время как у больных без диабета < 4 %. Гнойный процесс у пациентов на фоне СД 2 протекает с высокой гипергликемией, выраженной глюкозурией, кетонурией, что проявляется функциональными нарушениями со стороны печени и почек. Необходи-

мо признать, что оптимальным режимом эмпирической терапии тяжелого сепсиса с полиорганной недостаточностью являются карбапенемы, как препараты, к которым отмечается наименьший уровень резистентности среди внутрибольничных штаммов грамотрицательных бактерий. При выделении из крови или первичного очага инфекции этиологически значимого микроорганизма появляется возможность проведения этиотропной терапии с учетом чувствительности.

С учетом вышесказанного, целесообразно применение следующего алгоритма по выбору антибактериальных препаратов для эмпирической терапии ГСО в абдоминальной хирургии на фоне СД 2 у госпитализированных пациентов (табл. 4).

Таблица 4

Выбор антибактериальных препаратов для эмпирической терапии ГСО в абдоминальной хирургии у пациентов с СД 2 на госпитальном этапе

Тип течения септического процесса	Препараты выбора	Препараты альтернативы
Сепсис с наличием гнойного очага (СП)	Амоксициллин/клавуланат +/- аминогликозид + флуконазол Цефтриаксон +/- метронидазол	Левифлоксацин +/- метронидазол Карбапенем (дорипенем, меропенем)
Тяжелый сепсис с органопатией 1—2 органов (ТС)	Амоксициллин/клавуланат +/- метронидазол Левифлоксацин +/- метронидазол	Карбапенем (дорипенем, меропенем) + аминогликозид, цефалоспорины V поколения (зинforo) Оксазолидинон (линезолид)
Септический шок (СШ)	Карбапенем (дорипенем, меропенем)	Левифлоксацин +/- метронидазол + амикацин, цефалоспорины V поколения (зинforo)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ГСО на фоне СД 2 типа среди выявленной флоры преобладали грамотрицательные микроорганизмы в 80,9 % случаев, из них лидирующую позицию занимает *E. coli* (45,2 %), что в основном согласуется с отечественными литературными данными. По результатам проведенного исследования у данного возбудителя выявлена резистентность к следующим антибактериальным препаратам: ципрофлоксацин, гентамицин, цефазолин. Согласно полученным нами данным, следует начинать эмпирическую антибактериальную терапию ГСО у больных СД 2 с препаратов цефалоспоринового ряда III поколения в комбинации с антианаэробными средствами или с антибиотиков фторхинолонового ряда III поколения, обладающих более высокой активностью против грамотрицательной флоры. Обобщив результаты локального мониторинга резистентности ведущих возбудителей, можно предложить перечень АБП для этиотропной терапии, ориентированной на профиль резистентности конкретных возбудителей. Дальнейшая тактика назначения антибактериальных препаратов зависит от результатов бактериологического исследования и определяет структуру этиотропной АБТ. Оптимизация антимикробной терапии, включающая эмпирическое назначение заведомо эффективных антибиотиков, выбран-

ных на основании локальных микробиологических данных уже при начальных клинико-лабораторных признаках абдоминальной инфекции позволит сократить сроки лечения больных с сепсисом, снизить число послеоперационных осложнений и уровень летальности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р. Сепсис. Классификация, клинико-диагностическая концепция, лечение. — М.: МИА, 2012. — С. 65—94.
2. Белобородов В. Б. Проблема антибактериальной терапии инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии с позиций доказательной медицины // *Consilium-medicum*. — 2007. — Т. 4, № 1. — С. 31—38.
3. Крысанов И. С., Куликов А. Ю. Фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций // *Инфекции в хирургии*. — 2007. — Т. 5, № 3. — С. 40—44.
4. Белобородов В. Б. Дезэскалационная антибактериальная терапия — концепция повышения эффективности лечения тяжелых инфекций // *Русский медицинский журнал*. — 2004. — Т. 12, № 5. — С. 297—302.
5. Белокуров Ю. Н., Ларичев А. Н. Актуальные вопросы хирургического сепсиса // Всероссийская конференция общих хирургов «Раны и раневая инфекция». Труды конгресса. — Ярославль, 2007. — С. 66—69.

6. Рогова Н. В., Сердюкова Д. М., Бутранова О. И. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2014. — № 3 (51). — С. 111—113.

7. Edgeworth J. D., Treacher D. F., Eykyn S. J. A 25-year study of nosocomial bacteremia in adult intensive care unit // Crit. Care Med. 2005; 27: 1423-1430.

8. Geipel U. Pathogenic organisms in hip joint infections // Int. J. Med. Sci.

Контактная информация

Дробков Михаил Александрович — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реаниматологии с палатами реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения, Клиника № 1 ГБОУ ВПО «ВолгГМУ Минздрава России», e-mail: drobkov1982@eandex.ru

УДК 612.112.93:611.018.21

РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК И ИХ КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛЕТКАМИ ФИБРОЦИТАРНОГО РЯДА

Е. С. Мишина, М. А. Затолокина, А. А. Нетяга, Л. Г. Климова

Курский государственный медицинский университет

В работе показана корреляционная зависимость между клетками фиброцитарного ряда и тучными клетками. Выявлено преобладание сильной корреляционной зависимости между клетками в инфицированных условиях и слабая или средняя — в асептических условиях.

Ключевые слова: эндопротезы, антибактериальное покрытие из серебра, клетки фиброцитарного ряда, тучные клетки, корреляционная зависимость.

REACTIVE CHANGES IN MAST CELLS AND CORRELATION DEPENDENCE BETWEEN MAST CELLS AND FIBROCYTES

E. S. Mishina, M. A. Zatolokina, A. A. Netyaga, L. G. Klimova

The article presents the results concerning correlation dependence between fibrocytes and mast cells. We found a correlation between infected cells with a predominance of high dependence and a correlation between non-infected cells with a predominance of weak or medium dependence.

Key words: endoprostheses, antibacterial silver coating, fibrocytes, mast cells, correlation dependence.

На протяжении последних пяти лет в литературе активно обсуждаются вопросы биосовместимости различных имплантов в герниопластике [6]. Вокруг биосовместимых полимерных материалов, как правило, образуется тонкая соединительнотканная капсула [4]. Известно, что на формирование соединительнотканной капсулы вокруг импланта оказывают влияние не только материал самого протеза и условия среды, но и реактивная способность клеток фибробластического, макрофагального и гемопоэтического рядов, непосредственно принимающих участие в образовании периимплантажной капсулы. Фибробласты пролиферируют и под влиянием хемотаксических факторов передвигаются к источнику раздражения. При их участии вырабатываются коллагеновые волокна, и через некоторое время от начала воспаления вокруг инородного тела образуется соединительнотканная капсула. Богато снабженная кровеносными капиллярами, она изолирует инородное тело от окружающих тканей. Особую роль в созревании фиброцитов из фибробластов играют тучные клетки [3]. Выделяемые ими вазоактивные амины, такие как кислый и основной фактор роста фибробластов (ФРФ), стимулируют пролиферацию фибробластов и клеток ряда других типов. Создаются покрытия, содержащие в своем

составе антибиотики для профилактики инфекции и факторы роста для локальной модификации, образующейся вокруг протеза соединительной ткани [5]. Продолжаются поиски новых полимеров [1, 2], влияющих на процесс интеграции протезирующего в организм пациента. Такое состояние проблемы и определило цель нашего исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить качественно-количественный состав тканевых базофилов в эксперименте и выявить корреляционную взаимосвязь с клетками фиброцитарного ряда.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты *in vivo* выполнены на 250 белых крысах-самцах линии «Wistar» массой (180,0 ± 20,00) г, в соответствии с Конвенцией по защите животных, используемых в эксперименте и других научных целях, принятой Советом Европы в 1986 г. Материалом для настоящего исследования явились образцы 3 сеток с антибактериальным покрытием. Покрытие 2 сеток состояло из наночастиц серебра (Унифлекс Ag, Эсфил Ag), и покрытие 3-го образца включало в свой состав антисептик повиаргол (Плазмофильтр).