

А.М. Адаев<sup>1</sup>, М.Ю. Бобровникова<sup>1</sup>, С.В. Дьяченко<sup>2</sup>, М.Б. Куцкий<sup>2</sup>,  
Т.В. Красножон<sup>1</sup>

### **Раневые инфекции. Фармакоэпидемиологический и бактериологический мониторинг**

<sup>1</sup> «Городская клиническая больница №10», г. Хабаровск,

<sup>2</sup> Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

Контактная информация: А.М. Адаев e-mail: [hgkb10@mail.ru](mailto:hgkb10@mail.ru)

#### **Резюме**

В структуре возбудителей раневых инфекций в многопрофильном хирургическом стационаре течение последних 5 лет доминирующее положение занимают *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*. Статистический прогноз предполагает дальнейшее увеличение удельного веса микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*. По результатам микробиологического мониторинга наиболее эффективными антимикробными препаратами для лечения инфекционных заболеваний следует считать группу защищенных аминопенициллинов, цефоперазон с сульбактамом, меропенем или комбинацию данных препаратов с ванкомицином.

**Ключевые слова:** раневые инфекции; микробиологический мониторинг; антимикробные препараты

*A.M. Adaev<sup>1</sup>, M.Y. Bobrovnikova<sup>1</sup>, S.V. Dyachenko<sup>2</sup>, M.B. Kucyi<sup>2</sup>,  
T.V. Krasnozhon<sup>1</sup>*

### **Wound infection. Pharmacoepidemiological and biological monitoring**

<sup>1</sup> *Municipal Clinical Hospital № 10, Khabarovsk*

<sup>2</sup> *Far Eastern state medical university, Khabarovsk*

e-mail: [hgkb10@mail.ru](mailto:hgkb10@mail.ru)

#### **Summary**

*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* are leading in the structure of agents of wound infections in a multidisciplinary surgical hospital during last 5. Statistical forecast suggests a further increase in the proportion of micro-organisms of the family *Enterobacteriaceae*. According to the results of microbiological monitoring group of protected aminopenicillins, cefoperazone with sulbactam, meropenem, or a combination of these drugs

with vancomycin should be considered as the most effective anti-microbial agents for the treatment of infectious diseases.

**Key words:** wound infection; microbiological monitoring; anti-microbial agents

### Введение

Частота хирургических инфекций в общей структуре хирургических заболеваний, по некоторым данным отечественной литературы, сохраняется на уровне 35–45%, причем доля нозокомиальной инфекции составляет 12–22%, а летальность достигает 25% [1]. Проведение рациональной анти-микробной терапии (АМТ) невозможно без знаний о современной этиологической структуре инфекционных заболеваний и антибиотикорезистентности их возбудителей. Возросший уровень резистентности возбудителей раневых инфекций следует учитывать при планировании программ эмпирической АМТ в стационаре [2].

Динамическое наблюдение за потреблением антибиотиков в стационарах косвенно отражает выполнение стандартов медицинской помощи, что делает возможным в некоторой степени сдерживать негативные процессы применения антимикробных препаратов (АМП) [5]. В то же время изучение потребления антибактериальных средств в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) стационарного профиля, является важным профилактикой развития антибиотикорезистентности [3].

### Цель исследования:

Провести анализ структуры и свойств возбудителей раневых инфекций и определить препараты для проведения стартовой эмпирической антимикробной терапии.

### Задачи исследования:

1. Изучить в динамике структуру возбудителей раневых инфекций в многопрофильном хирургическом стационаре.
2. Определить показатели резистентности к антимикробным лидирующим возбудителям.
3. Провести фармакоэпидемиологический анализ потребления антимикробных препаратов в хирургических отделениях многопрофильного стационара и соотнести полученные данные с показателями антибиотикорезистентности микроорганизмов.

### Материалы и методы.

Было проведена ретроспективная сплошная выкопировка результативных исследований из журналов бактериологической лаборатории за период с 2006 по 2012 гг. (2006 г. n=236, 2009 г. n=240, 2012 г. n=279) по идентификации возбудителей и показателей их резистентности к антимикробным препаратам полученных из раневого отделяемого пациентов находящихся на лечении в

*Раневые инфекции. Фармакоэпидемиологический и бактериологический мониторинг*  
многопрофильном хирургическом стационаре.

Идентификацию бактерий проводили согласно нормативным документам, регламентирующим работу бактериологических лабораторий. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам осуществлялась диско-диффузионным методом, интерпретацию показателей чувствительности осуществлялась в соответствии с МУК 4.2.1890-04 и рекомендациями CLSI-2008 [4].

Проведен анализ использования АМП в отделениях КГБУЗ «Городская клиническая больница № 10» за период с 2003 – 2012 гг.

Для количественного описания потребления АМП использовалась рекомендуемая ВОЗ анатомо-терапевтическо-химическая классификация и система «условных суточных доз» (Defined Daily Doses (DDD) [5]. Количество DDDs использованных антибиотиков выражалось в виде количества DDDs на 100 койко-дней (DID). Величина DDD для каждого конкретного препарата были взяты из информации центра потребления лекарственных средств ВОЗ [6]. Информация о количестве койко-дней проведенных больными в лечебно-профилактическом учреждении, получена из официальных ежегодных отчетов ЛПУ.

Статистическая обработка резуль-

татов выполнялась посредством методов описательной статистики с использованием программ «MS Office EXCEL 2003» и использованием метода  $\chi^2$ , уровень значимости различий принят как  $p < 0,05$ .

## Обсуждение результатов

### Результаты и обсуждение

Среди бактерий, составляющих микробный пейзаж содержимого ран, доминировали микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae spp. В динамике за 6 лет отмечается достоверный рост семейства Enterobacteriaceae spp. с 51,27 % (n=121) в 2006 г. до 71,68 % (n=200) в 2012 г. ( $p < 0,05$ ) (Рис. 1).

Удельный вес Staphylococcus spp. в 2006 г. составил 39,41% (n=93), который в динамике достоверно сократился до 18,64% (n=52) в 2012 г. ( $p < 0,05$ ). Доля микроорганизмов выделенных из ран семейства Streptococcus spp. сохраняется на стабильном уровне и составил в 2012 г. 2,51 % (n=7).

При построении прогнозной модели до 2018 г., предполагается дальнейшее увеличение удельного веса микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae, при сокращении удельного веса грамположительных микроорганизмов. В то же время обращает на себя внимание относительно низкий удельный вес неферментообразующих грамотрицательных микроорганизмов, имеющих тенденцию к снижению.

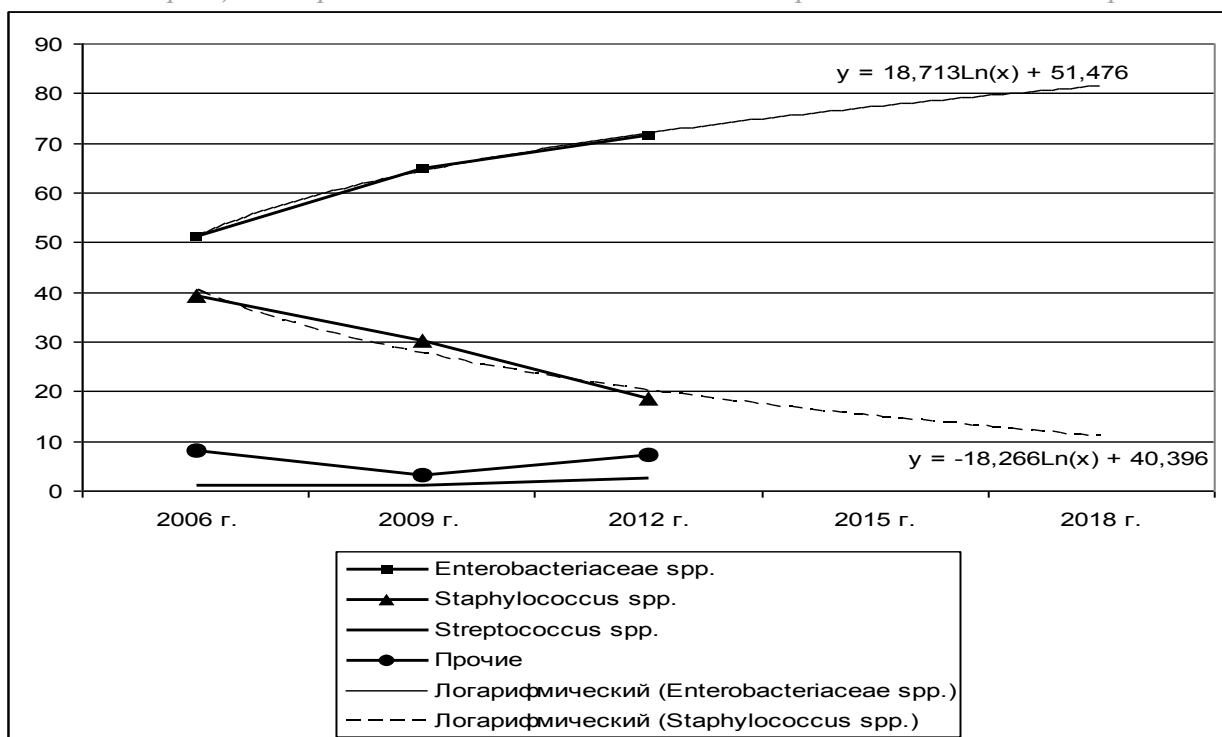


Рисунок 1. Структура выделенных микроорганизмов из ран в многопрофильном хирургическом стационаре, в 2006 – 2012 гг., в прогнозе до 2018 г.

Среди микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae лидирующие по-

зиции занимают Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Klebsiella oxytoca (Табл. 1).

Таблица 1. Структура микроорганизмов выделенных из ран в многопрофильном хирургическом стационаре, в 2006 – 2012 гг., %

|                      | 2006 г. |       | 2009 г. |       | 2012 г. |       |
|----------------------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
|                      | n       | %     | n       | %     | n       | %     |
| E. coli              | 78      | 33,05 | 98      | 40,83 | 116     | 41,58 |
| St. aureus           | 63      | 26,69 | 60      | 25,00 | 52      | 18,64 |
| Kl. oxytoca          | 15      | 6,36  | 13      | 5,42  | 45      | 16,13 |
| Kl. pneumonia        | 17      | 7,20  | 26      | 10,83 | 23      | 8,24  |
| Pr. mirabilis        | 9       | 3,81  | 4       | 1,67  | 8       | 2,87  |
| Enterobacter cloacae | 2       | 0,85  | 15      | 6,25  | 8       | 2,87  |
| Str. pyogenus        | 3       | 1,27  | 3       | 1,25  | 7       | 2,51  |
| St. epidermidis      | 30      | 12,71 | 13      | 5,42  | 0       | 0,00  |
| Прочие               | 19      | 8,05  | 8       | 3,33  | 20      | 7,17  |
| Всего                | 236     |       | 240     |       | 279     |       |

Удельный вес Escherichia coli в 2006 г. составлял 33,05%, а в 2012 г. увеличился до 41,58 % (p<0,05), Klebsiella pneumonia соответственно 7,2 % и 8,24 % (p>0,05), Klebsiella oxytoca 6,36 % и 16,3

% (p<0,05). Наибольшие темпы прироста за исследуемый временной интервал отмечены у Klebsiella oxytoca, удельный вес которой увеличился более чем в 2 раза.

В структуре выделенных микроорганизмов остается практически неизменным доля *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, ( $p > 0,05$ ).

Доля *Pseudomonas aeruginosae* остается без достоверной динамики и составляет в 2006 г. 1,27 % ( $n=3$ ), а в 2012 г. 1,08% ( $n=3$ ) ( $p > 0,05$ ).

Среди грамположительных микроорганизмов отмечается достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение, практически в два раза, выделения *Staphylococcus aureus* с

26,69 % до 18,64 %. Аналогичная ситуация отмечается *Str. pyogenus*, *St. epidermidis* удельный вес которого сократился с 12,71 % до 0 % ( $p > 0,05$ ).

Показатели резистентности *E. coli* к антимикробным препаратам, 2006-2012 гг., демонстрируют высокие уровни резистентности к группе  $\beta$ -лактамовых антибиотиков, так для аминопенициллинов данный показатель составляет 98,5 %, для цефалоспоринов III поколения колеблется от 38,5% к цефотаксиму до 41,6 % к цефтазидиму (Табл. 2).

Таблица 2. Показатели резистентности к антимикробным препаратам возбудителей выделенных из ран в 2012 г., % (Часть 1)

|                             | Ампициллин | Оксациллин | Амоксицилин | Цефуроксим | Цефотаксим | Цефтазидим | Сульперазон |
|-----------------------------|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|
| <i>E. Coli</i>              | 98,5       | -          | 25,7        | 48,1       | 38,5       | 41,6       | 15,5        |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>   | 100        | -          | 9,1         | 50,0       | 44,4       | 40,1       | 11,1        |
| <i>Klebsiella pneumonia</i> | 100        | -          | 27,1        | 73,5       | 76,9       | 54,3       | 24,3        |
| <i>St. aureus</i>           | -          | 61,53      | -           | -          | -          | -          | -           |

Таблица 2. Показатели резистентности к антимикробным препаратам возбудителей выделенных из ран в 2012 г., % (Часть 2)

|                             | Меропенем | Ципрофлоксацин | Левифлоксацин | Линкомицин | Эритромицин | Гентамицин | Амикацин | Ванкомицин | Доксициклин |
|-----------------------------|-----------|----------------|---------------|------------|-------------|------------|----------|------------|-------------|
| <i>E. Coli</i>              | 3,1       | 25,1           | 42,5          | -          | -           | 64,2       | 45,7     | -          | 66          |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>   | 3,3       | 69,6           | 75,4          | -          | -           | 80,1       | 53,8     | -          | 38,1        |
| <i>Klebsiella pneumonia</i> | 7,9       | 83,2           | 72,2          | -          | -           | 64,7       | 28,6     | -          | 50,0        |
| <i>St. aureus</i>           |           | 73,6           | 45,3          | 60,0       | 84,4        | 72,7       | 66,7     | 0          | 45,4        |

Обращает на себя внимание низкие показатели уровня резистентности к защищенным пенициллинам, который составляет 25,7 % и к защищенным цефалоспорином III поколения сульперазону 15,5 %, что вероятно обусловлено продукцией *E. coli*,  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра действия, при которых отмечается рези-

стентность к цефалоспорином I-IV поколений и сохраняется чувствительность к защищенным аминопенициллинам. Низкие уровни резистентности отмечены к меропенему – 3,1 %.

У *Klebsiella oxytoca* наименьшие показатели резистентности отмечены к защищенным аминопенициллинам 9,1 %, сульпе-

Раневые инфекции. Фармакоэпидемиологический и бактериологический мониторинг  
 разону 11,1 %, меропенему 3,3 %, и высокие уровни резистентности к цефалоспорином III поколения, а также к аминогликозидам и грамотрицательным фторхинолонам.

Высокие уровни резистентности отмечены к аминогликозидам, грамотрицательным фторхинолонам, грамотрицательным цефалоспорином III поколения. Низкие уровни резистентности выявлены к карбапенемам 7,9 %.

Уровни резистентности *Klebsiella pneumoniae* к защищенным аминопенициллина составил 27,1 %, что кардинально отличается от показателей *Klebsiella oxytoca*, возможно это показатель продукции *Klebsiella pneumoniae* хромосомных β-лактамаз класса C грамотрица-

За пять лет произошел рост практически в 2 раза количества метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) и в 2012 г. их количество выделенных из ран составило 61,53 %.

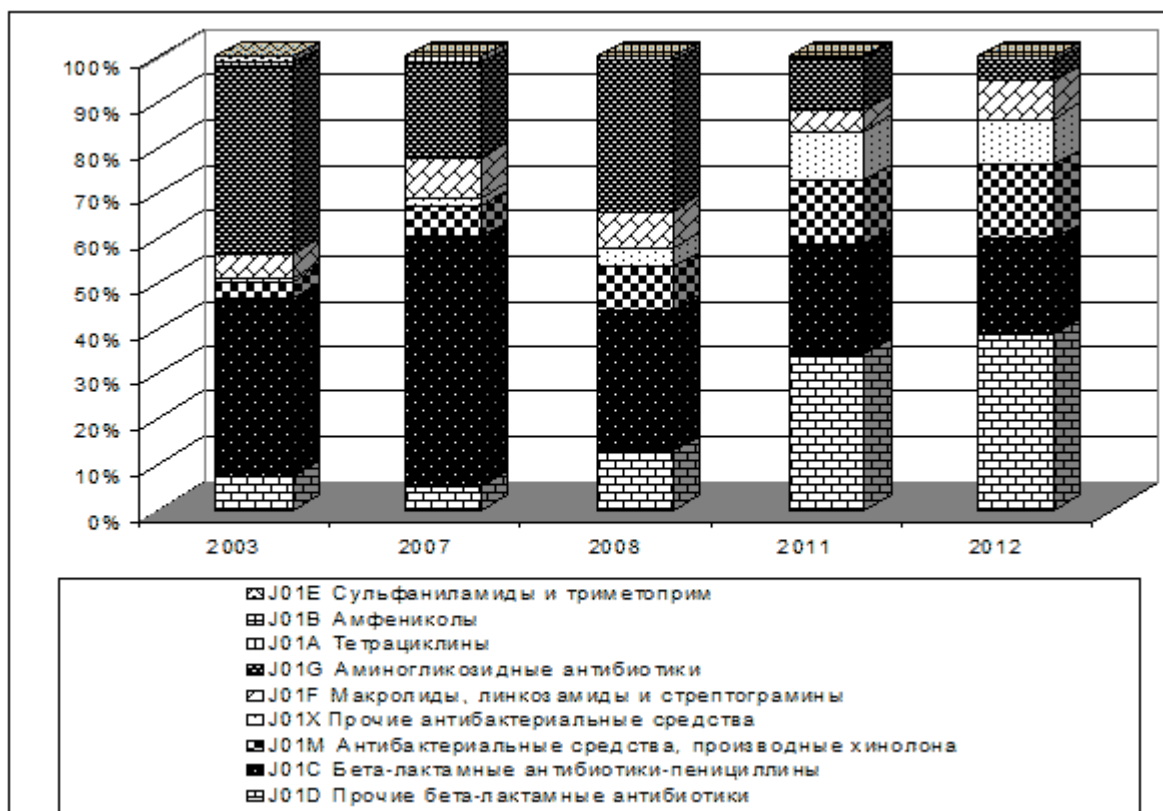


Рис. 2. Потребление антимикробных препаратов по группам в 2003 – 2012 гг. в хирургическом отделении (% от DDD на 100 койко-дней).

В то же время возросло потребление группы J01D прочие бета-лактамные антибиотики с 7,47% в 2003 г. до 38,55 % в 2012 г. (p<0,05), J01M антибактериаль-

ные средства, производные хинолона с 3,69 % до 16,69 % (p<0,05).

Анализ потребления антимикробных препаратов выявил достоверные изменения структуры их потребления в профильных

отделениях. Так в хирургическом отделении за 10 лет, было выявлено достоверное сокращение потребления группы J01G аминогликозидные антибиотики с 41,85 % в 2003 г. до 4,5 % в 2012 г. ( $p < 0,05$ ), J01C бета-лактамы антибиотики-пенициллины с 39,31 % в 2003 г. до 21,12 % в 2012 г. ( $p < 0,05$ ) (Рис. 2).

При проведении сравнительного анализа потребления АМП в DDD на 100 койко-дней по международным непатентованным наименованиям (МНН) с 2003 г. отмечается достоверное снижение потребления ампициллина с 27,18 до 3,29 DDD на 100 койко-дней ( $p < 0,05$ ), гентамицина с 30,32 до 0,35 DDD на 100 койко-дней ( $p < 0,05$ ), пенициллина ( $p > 0,05$ ) (Табл. 3).

Таблица 3. Потребление АМП по МНН в 2003 – 2012 гг. в хирургическом отделении (DDD на 100 койко-дней)

| Код АТХ | МНН                              | 2003  | 2007  | 2008  | 2011  | 2012  |
|---------|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| J01DB04 | Cefazolin                        | 2,75  | 2,68  | 3,61  | 10,01 | 5,77  |
| J01DD01 | Cefotaxime                       | 2,30  | 2,23  | 3,11  | 6,56  | 5,02  |
| J01CA01 | Ampicillin                       | 27,18 | 44,89 | 8,00  | 7,97  | 3,29  |
| J01XD01 | Metronidazole                    | 0,00  | 1,83  | 2,59  | 5,13  | 3,28  |
| J01MA02 | Ciprofloxacin                    | 2,98  | 4,05  | 3,92  | 4,80  | 3,22  |
| J01FF02 | Lincomycin                       | 3,94  | 8,75  | 4,93  | 2,28  | 2,63  |
| J01CE01 | Benzylpenicillin                 | 4,35  | 8,31  | 8,15  | 0,00  | 2,19  |
| J01DD04 | Ceftriaxone                      | 0,48  | 0,15  | 0,51  | 0,35  | 1,43  |
| J01CA04 | Amoxicillin                      | 0,00  | 1,37  | 1,80  | 3,77  | 1,32  |
| J01MA01 | Ofloxacin                        | 0,00  | 2,60  | 1,01  | 2,18  | 1,18  |
| J01GB06 | Amikacin                         | 0,00  | 3,35  | 4,05  | 2,03  | 1,10  |
| J01GB03 | Gentamicin                       | 30,32 | 16,67 | 13,61 | 3,62  | 0,35  |
| J01AA02 | Doxycycline                      | 0,00  | 1,23  | 0,51  | 0,00  | 0,26  |
| J01DD62 | Cefoperazone, combinations       | 0,36  | 0,04  | 0,13  | 0,06  | 0,16  |
| J01DH02 | Meropenem                        | 0,02  | 0,00  | 0,00  | 0,01  | 0,05  |
| J01CR02 | Amoxicillin and enzyme inhibitor | 0,00  | 0,14  | 0,66  | 0,05  | 0,01  |
| J01DD02 | Ceftazidime                      | 0,11  | 0,00  | 0,00  | 0,00  | 0,00  |
|         | Прочие                           | 5,99  | 1,60  | 2,75  | 0,38  | 0,97  |
|         | Всего                            | 80,80 | 99,89 | 59,33 | 49,20 | 32,24 |

В то же время значительно возросло потребление цефотаксима с 2,3 до 5,02 DDD на 100 койко-дней ( $p < 0,05$ ), цефазолина с 2,75 до 5,77 DDD на 100 койко-дней ( $p > 0,05$ ). Таким образом, в ЛПУ стационарного профиля за 10 лет практически полностью изменились под-

ходы к проведению стартовой эмпирической антибактериальной терапии. Наиболее часто используемая схема в 2003 г. комбинация ампициллин с гентамицином ± метронидазол заменились на цефотаксим ± метронидазол.

Нужно отметить, что от селективного воздействия возросших объемов потре-

ния цефалоспоринов III поколения произошло формирование высоких уровней резистентности к данной группе АМП штаммов семейства Enterobacteriaceae. В этой связи учитывая дальнейшее возрастание удельного веса данных возбудителей в раневой инфекции необходимо пересмотреть стартовую антимикробную терапию с учетом показателей резистентности к АМП лидирующих микроорганизмов.

### Заключение

1. Устойчивые тенденции в увеличении потребления цефалоспоринов третьего поколения приводит к росту резистентности к ним у микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae.
2. При построении прогностической модели отмечается дальнейшее увеличение удельного веса микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae выделенных из ран, при сокращении количества грамположительных микроорганизмов.
3. Для предотвращения роста резистентности микроорганизмов необходимо как можно раньше переходить с эмпирической антимикробной терапии, на этиотропную с учетом чувствительности к антимикробным препаратам. В связи этим необходимо оснастить бактериологическую лабораторию бактериальным анализатором.

4. По результатам микробиологического мониторинга наиболее эффективными антимикробными препаратами для лечения инфекционных заболеваний следует считать группу защищенных аминопенициллинов, цефоперазон с сульбактамом, меропенем или комбинацию данных препаратов с ванкомицином.

### Список литературы

1. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения // Consilium medicum. Хирургия. – 2007. – Т.9, №1. – С.54-67.
2. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Т.2, №1. – С. 16-31.
3. Петров В.И. Прикладная фармакоэкономика: Учебное пособие для вузов. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. – 336 с.
4. Семина Н.А. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические рекомендации. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т.6, №4. – С. 306-359.
5. Яковлева Л.В., Матяшова Н.А., Филиппенко Ю.В. Фармакоэпидемиологическая оценка потребления пенициллиновых антибиотиков с использованием АТC/DDD-методологии // Рациональная фармакотерапия. - 2010. - № 4. - С. 37-39.



