

## **Микробиологический мониторинг этиологической структуры и чувствительности-устойчивости к антибиотикам возбудителей инфекций области хирургического вмешательства у пациентов с острым аппендицитом**

*Белорусский государственный медицинский университет.  
3-я клиническая больница им. Е.В.Клумова г. Минска*

Установлена динамичность этиологической роли микроорганизмов в развитии послеоперационной раневой инфекции у пациентов с острым аппендицитом в 1970-2003 гг., заключающаяся в перераспределении значимости различных групп бактерий в развитии осложнений. Динамика послеоперационной раневой микрофлоры и ее резистентности к антибиотикам обуславливает необходимость микробиологического мониторинга и периодической коррекции схем эмпирической антибактериальной терапии и системы противоэпидемических мероприятий.

**Ключевые слова:** острый аппендицит, этиология, устойчивость к антибиотикам, микробиологический мониторинг.

E.I. Gudkova, N.F. Sivets, A.A. Adarchenko, I.N. Slabko, T.M. Lastochkina, L.I. Simonenko  
Microbiological monitoring of etiological structure and the resistant of antibiotics indicate wound infection of patients acute appendicitis

The study revealed dynamics of etiological structure of postoperative wound infection of patients acute appendicitis in 1970-2003 its specific character for each type of microorganisms. Dynamics of postoperative wound microflora and the resistant of antibiotics indicate the necessity of a microbiological monitoring on it periodic correction of the scheme of empiric antibacterial therapy and the system of antiepidemiological measures.

Key words: acute appendicitis, etiology, antibiotics resistens, microbiological monitoring.

Частота послеоперационных гнойно-септических осложнений у пациентов с острым аппендицитом не имеет тенденции к снижению, поэтому проблема их профилактики и лечения продолжает оставаться актуальной. Послеоперационная раневая инфекция при остром аппендиците встречается, по данным различных исследователей, у 5,4-18,8% оперированных пациентов и частота ее зависит от формы аппендицита, общего состояния организма, различных факторов риска развития осложнений [1,2,3,4,5].

Важное значение для разработки целенаправленных методов эмпирической антибиотикопрофилактики и лечения гнойно-септических осложнений у пациентов с гнойно-септическими инфекциями имеет микробиологический мониторинг этиологической структуры их возбудителей. [6]

Микробиологический мониторинг должен включать установление в динамике этиологической структуры и показателей устойчивости к антимикробным препаратам (антибиотики, антисептики, дезинфектанты) возбудителей ВБИ, дифференцирование их по видам (родам) микроорганизмов, типам препаратов, нозологическим формам заболеваний, отделениям (стационарам), клиникам и регионам [7,8].

Материал и методы

Забор материала от пациентов с нагноившимися операционными ранами после аппендэктомии производили желатиновыми тампонами и заседали количественным методом для выделения стафилококков, энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий, в том числе синегнойной палочки, на чашки с желточно-солевым агаром, питательной средой с эозин-метиленовой синью и средой с фурагином (100 мкг/мл).

Идентификацию выделенных культур проводили по ключам и схемам, указанным в Определителе бактерий Берджи [9]. Отнесение выделенных культур к семейству Enterobacteriaceae производили на основании морфологических свойств, ферментации глюкозы в среде Хью-Лейфсона и отсутствия цитохромоксидазы. Родовую идентификацию энтеробактерий осуществляли путем изучения комплекса признаков с использованием планшет для биохимической идентификации энтеробактерий (Фирма Bio Merieux, Франция).

Отнесение культур к роду Staphylococcus основывалось на типичной морфологии клеток, культуральных свойствах и способности ферментировать глюкозу в анаэробных условиях. Видовую идентификацию стафилококков производили по способности продуцировать плазмокоагулазу (ПК), ферментировать маннит в анаэробных условиях (АФМ), расти на среде с 2 мкг/мл новобиоцина.

Чувствительность выделенных культур к 18 антибиотикам определяли методом разведений препаратов в плотной питательной среде [10].

При анализе результатов распределения штаммов по категориям чувствительности-устойчивости к антибиотикам испытанные препараты были разделены на 5 групп: с очень высокой частотой выделения чувствительных или устойчивых к ним вариантов (более 80 %), высокой (61-80 %), средней (41-60 %), умеренной (21-40 %) и низкой (до 20 %) частотой.

#### Результаты и обсуждение

Для изучения роли энтеробактерий, неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) и стафилококков в развитии послеоперационной раневой инфекции у пациентов с острым аппендицитом проведены бактериологические исследования частоты выделения этих бактерий и их численности в нагноившихся операционных ранах у 129 пациентов. Средняя численность условно-патогенных энтеробактерий в 1 мл гнойного отделяемого у пациентов с послеоперационной раневой инфекцией составила  $8,2 \pm 1,4 \times 10^6$  колониеобразующих единиц (КОЕ/мл), НГОБ –  $3,4 \pm 0,9 \times 10^6$  КОЕ/мл, стафилококков –  $2,5 \pm 0,6 \times 10^6$  КОЕ/мл, что свидетельствует об этиологической значимости этих микроорганизмов в развитии гнойных осложнений.

Состав микрофлоры нагноившихся операционных ран после аппендэктомии в различные периоды претерпел существенные изменения (табл. 1).

#### Таблица 1

Динамика состава микрофлоры, выделенной от больных с послеоперационной раневой инфекцией после аппендэктомии в 1992-2003 гг.

Состав микрофлоры	Распределение больных по составу микрофлоры, в %			
	1992-1993 гг. (n = 32)	1995-1996 гг. (n=24)	1998-1999 гг. (n=22)	2002-2003 гг. (n= 51)
Монокультуры (всего) в том числе	56,2±8,7	70,8 ±9,3	95,4 ±4,5*	92,2 ±3,8**
Энтеробактерии	34,3 ±8,4	54,2 ±10,1	40,9 ±10,4	33,3± 6,6
Золотистый стафилококк	0,0 ±3,5	4,2 ±4,1	0,0 ±3,8	3,9 ±2,7
Коагулазоотрицательные стафилококки	15,6 ±6,4	4,2 ±4,1	13,6±7,3	19,6 ±5,6
Синегнойная палочка	6,2 ±4,3	4,2 ±4,1	18,2±8,2	11,8 ±4,5
Неферментирующие грамотрицательные бактерии	0,0 ±3,5	4,2 ±4,1	22,7 ±8,9	2,0 ±2,0*
Ассоциации (всего) в том числе	46,8 ±8,7	29,2 ±9,3	4,5 ±4,4*	7,8 ±3,8
Энтеробактерии + синегнойная палочка	15,6 ±6,4	0,0 ±3,7*	0,0 ±3,8	2,0 ±2,0
Энтеробактерии + неферментирующие грамотрицательные бактерии	12,5 ±5,8	0,0 ±3,7	0,0 ±3,8	0,0 ±2,6
Энтеробактерии + коагулазоотрицательные стафилококки	6,2±4,3	4,2 ±4,1	0,0± 3,8	3,9 ±2,7
Золотистый стафилококк + коагулазоотрицательные стафилококки	3,1 ±3,0	16,7± 7,6	0,0 ±3,8	0,0 ±2,6
Синегнойная палочка + неферментирующие грамотрицательные бактерии	3,1 ±3,0	4,2 ±4,1	0,0 ±3,8	0,0 ±2,6
Многокомпонентные ассоциации	3,1 ±3,0	8,4± 5,7	4,5 ±4,4	2,0± 2,0

Примечания:

«\*» – различия в сравнении с предшествующим периодом достоверны ( $P < 0,05$ );

«\*\*» – в монокультуры включены энтерококки, которые выделялись у 21,5?5,8% пациентов.

Эта динамика обусловлена резким возрастанием частоты обнаружения монокультур микроорганизмов с 56,2% в 1992 г., до 95,4-92,2% в 1998-2003 гг. Отмечена также тенденция увеличения частоты выделения монокультур синегнойной палочки с 6,2% в 1992 г. до 18,2-11,8% в 1998-2003 гг. и других НГОБ – с 0,0% в 1992 г. до 22,7% в 1998г. ( $P < 0,05$ ), в 2002-2003 гг. частота обнаружения других НГОБ резко уменьшилась (2,0%,  $P < 0,05$ ). Этиологическая роль коагулазоотрицательных стафилококков была во все периоды выше, чем золотистого стафилококка. Роль ассоциаций микроорганизмов в этиологии нагноений ран постоянно снижалась, причем уменьшалось и разнообразие состава этих ассоциаций.

Анализ частоты выделения микроорганизмов проведен и по суммарной (кумулятивной) частоте их выделения в монокультурах и ассоциациях (табл. 2).

Таблица 2

Куммулятивная частота выделения микроорганизмов в монокультурах и ассоциациях у пациентов с послеоперационной раневой инфекцией после аппендэктомии в 1992-2003 гг.

Микроорганизмы	Частота выделения, в %			
	1992-1993 гг. (n = 32)	1995-1996 гг. (n = 24)	1998-1999 гг. (n = 22)	2002-2003 гг. (n = 51)
Энтеробактерии	71,9 ± 7,9	58,3 ± 10,1	40,9 ± 10,4	41,2 ± 6,9
Коагулазоотрицательные стафилококки	25,0 ± 7,6	29,2 ± 9,3	18,2 ± 8,2	25,5 ± 6,1
Синегнойная палочка	25,0 ± 7,6	12,5 ± 6,8	18,2 ± 8,2	13,7 ± 4,8
Неферментирующие грамотрицательные бактерии	15,6 ± 6,4	8,3 ± 5,6	27,3 ± 9,4	3,9 ± 2,7*
Золотистый стафилококк	6,2 ± 4,2	25,8 ± 8,8*	0,0 ± 3,8*	3,9 ± 2,7
Энтерококки	-	-	-	23,5 ± 5,9

Примечания:

«\*» - различия в сравнении с предшествующим периодом достоверны ( $P < 0,05$ );

«-» - исследования не проводили.

При таком анализе установлено, что основным этиологическим фактором послеоперационной раневой инфекции в 1992-2003 гг. были условно-патогенные энтеробактерии (40,9-71,9%). Этиологическая роль коагулазоотрицательных стафилококков (18,2-29,2%), синегнойной палочки (12,5-25,0%) и других неферментирующих грамотрицательных бактерий (3,9-27,3%) оказалось значительно ниже. Золотистые стафилококки в течение 1992-2003 гг. обнаруживали в гнойном отделяемом операционных ран не постоянно и частота их выделения (кроме 1995-1996 гг. – 25,8%) была низкой (3,9-6,2%). Проведенные в 2002-2003 гг. целенаправленные бактериологические исследования на выделение энтерококков выявили их высокую этиологическую значимость в развитии нагноений операционных ран после аппендэктомии (23,5 ± 5,9% пациентов).

Приведённые данные свидетельствуют о динамичности и специфичности этиологической роли микроорганизмов, заключающейся в перераспределении значимости различных групп бактерий в развитии послеоперационных раневых осложнений. Ведущими возбудителями гнойно-септических осложнений операционных ран во все периоды наблюдений являлись условно-патогенные энтеробактерии, хотя их этиологическая роль постоянно снижалась. С 1995 г. уменьшается частота выделения золотистых стафилококков, а в 1998-1999 гг. в нагноившихся операционных ранах они вообще не обнаруживались. Вместе с тем, в 2002-2003 гг. установлено снижение частоты выделения неферментирующих грамотрицательных бактерий, которые в 1998-1999 гг. выделялись из гнойного отделяемого каждого третьего больного с послеоперационным гнойно-септическим осложнением. Этиологическая значимость синегнойной палочки и коагулазоотрицательных стафилококков во все периоды исследований достоверно не различалась ( $P > 0,05$ ). Динамика этиологической структуры послеоперационных

гнойно-септических осложнений указывает на необходимость постоянного микробиологического мониторинга возбудителей различных нозологических форм заболеваний и использование полученных данных для проведения целенаправленных и эффективных химиотерапевтических, антисептических, дезинфекционных мероприятий.

Выяснение закономерностей динамики признака устойчивости к антибиотикам у возбудителей гнойно-септических раневых осложнений при остром аппендиците является основой для проведения эмпирической рациональной

антибиотикопрофилактики и терапии этих инфекций у пациентов. В этой связи нами изучена динамика чувствительности-устойчивости к различным антибиотикам основных возбудителей послеоперационной инфекции у больных после аппендэктомии – энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий.

Результаты изучения динамики частоты выделения чувствительных-устойчивых вариантов энтеробактерий, выделенных от больных с послеоперационной раневой инфекцией в 1992-2003 гг., свидетельствуют о разнонаправленности этих показателей к различным антибиотикам (табл. 3).

К большому числу препаратов (карбенициллин, бруламицин, рифампицин, тетрациклин, левомицетин, ципрофлоксацин, цефепим) в 2002-2003гг. установлено повышение частоты выделения устойчивых вариантов энтеробактерий до очень высоких (более 80 %) значений. К некоторым препаратам (цефотаксим, цефтазидим, цефокситин) устойчивые варианты энтеробактерий выделялись с меньшей частотой (30-50%). Частота выделения устойчивых вариантов энтеробактерий к имипенему и амикацину возросла за 5 лет наблюдений лишь до 10,0-16,7%. К другим препаратам (цефтриаксон, цефоперазон, канамицин, гентамицин), напротив, в последний период отмечено снижение частоты выделения устойчивых штаммов до низких, умеренных или средних показателей. У части препаратов (карбенициллин, цефазолин) показатели устойчивости колебались в различные периоды как в сторону повышения, так и снижения. Частота выделения устойчивых к цефуроксиму и ампициллину вариантов энтеробактерий колебалась в 1992-2003 гг. на уровне средних и высоких показателей и в различные периоды достоверно не различалась ( $p > 0,05$ ).

#### Таблица 3

Динамика частоты выделения устойчивых к антибиотикам вариантов энтеробактерий от больных с послеоперационной раневой инфекцией после аппендэктомии в 1992-2003 годах

Антибиотики	Частота выделения устойчивых вариантов, в %:			
	1992-1993 (n=146-155)	1996-1997 (n=50)	1998-1999 (n=149-176)	2002-2003 (n=30)
Карбенициллин	85,2±2,9	70,0±6,5*	72,2±3,4	100,0±2,5*
Ампициллин	84,5±2,9	76,0±6,0	73,8±3,6	73,4±8,1
Цефазолин	66,4±3,9	46,2±7,0*	28,4±3,4*	56,7±9,0*
Цефуроксим	57,5±4,1	-	-	50,0±9,1
Цефоперазон	46,8±6,3	44,0±7,6	8,7±2,3*	6,3±8,8
Цефотаксим	44,5±4,1	60,0±7,0	9,4±2,4*	46,7±9,1*
Цефтазидим	-	-	1,3±0,9	46,7±9,1*
Цефтриаксон	-	-	40,1±1,6	33,3±8,6*
Цефокситин	-	-	2,7±1,3	30,0±8,4*
Цефепим	-	-	2,7±1,3	86,7±6,2*
Канамицин	80,6±3,2	96,0±2,8*	100,0±0,6	46,7±9,1*
Гентамицин	47,9±4,1	72,0±6,3*	91,5±2,1*	13,3±6,2*
Амикацин	-	-	0,0±0,7	10,0±5,5
Рифампицин	92,3±2,1	-	100,0±0,7*	96,7±3,3
Тетрациклин	88,5±2,6	98,0±2,0*	100,0±0,7	-
Левомецетин	-	98,0±2,0	100,0±0,7	100,0±2,5
Имипенем	-	-	0,0±0,7	16,7±6,8*
Ципрофлоксацин	-	-	6,0±1,9	76,7±7,7*

Примечания. В таблицах 3 и 4:

« - » – исследования не проводились, “n” – число штаммов,

« \* » - различия в сравнении с предшествующим периодом достоверны ( $P < 0,05$ ).

Показатели устойчивости к антибиотикам неферментирующих

граммотрицательных бактерий, выделенных от больных с послеоперационной раневой инфекцией, изучены в 1996-2003 гг. (табл. 4). При сопоставлении частоты выделения устойчивых вариантов в разные периоды выделены 3 группы препаратов, к которым: 1) показатели устойчивости штаммов были очень высокими и в исследуемые периоды не изменялись (левомецетин, нетилмицин, карбенициллин и цефазолин);

2) частота обнаружения устойчивых вариантов в 2002-2003 гг. по сравнению со штаммами, выделенными в предыдущие периоды, снизилась (канамицин, азтреонам, имипенем); 3) частота выделения устойчивых вариантов повысилась до умеренных (амикацин), средних (цефтриаксон), высоких (цефтазидим, цефокситин) и очень высоких (цефепим, ципрофлоксацин и рифампицин) показателей устойчивости.

Таблица 4

Динамика частоты выделения устойчивых к антибиотикам вариантов неферментирующих граммотрицательных бактерий от пациентов с послеоперационной раневой инфекцией после аппендэктомии в 1996-2003 гг.

Антибиотики	Частота выделения устойчивых вариантов, в %:		
	1996-1997 гг. (n=17)	1998-1999 гг. (n=45)	2002-2003гг. (n=17)
Карбенициллин	100,0 ± 5,0	97,8 ± 2,2	100,0±5,0
Ампициллин	100,0 ± 5,0	93,3 ± 3,7	52,9±12,1*
Цефазолин	94,2 ± 3,9	82,2 ± 4,1	88,2±7,8
Цефоперазон	94,2 ± 3,9	0,0 ± 2,1*	82,3±9,3*
Цефотаксим	94,2 ± 3,9	22,2 ± 6,2*	53,0±12,1*
Цефтазидим	-	22,2±6,2	64,7±11,6*
Цефтриаксон	-	35,6±7,1	58,8±11,9
Цефокситин	-	13,3±5,1	70,6±11,0*
Цефепим	-	0,0±2,1	94,1±5,7*
Канамицин	100,0 ± 5,0	97,8 ± 2,2	47,1±12,1*
Гентамицин	100,0 ± 5,0	100,0 ± 2,1	35,3±11,6*
Амикацин	-	0,0±2,1	35,3±11,6*
Нетилмицин	100,0 ± 5,0	93,3 ± 3,7	-
Рифампицин	-	53,3± 7,4	100,0±5,0*
Левомецетин	100,0 ± 5,0	100,0 ± 2,1	100,0±5,0
Азтреонам	82,4 ± 9,2	55,6 ± 7,4*	-
Ципрофлоксацин	-	55,6±7,4	100,0±5,0*
Имипенем	94,2 ± 3,9	55,6 ± 7,4*	58,8±11,9

Таким образом, полученные данные по устойчивости к антибиотикам возбудителей инфекций области хирургического вмешательства у пациентов с острым аппендицитом позволяют сделать следующие выводы:

1. Показатели чувствительности-устойчивости к антибиотикам возбудителей послеоперационной раневой инфекции зависят от вида микроорганизмов, типа препарата и периода исследований.
2. Условно-патогенные энтеробактерии, выделенные от пациентов с нагноениями операционных ран, характеризуются высокой чувствительностью к амикацину и имипенему, средней – к цефотаксиму, цефтриаксону, цефокситину, гентамицину, канамицину, синегнойные бактерии – к имипенему и цефтриаксону. Эти антибиотики являются в настоящий период препаратами выбора для проведения рациональной эмпирической антибиотикотерапии и профилактики гнойно-воспалительных осложнений у пациентов с острым аппендицитом.
3. Динамическое наблюдение в 1992-2003 гг. за показателями устойчивости к антибиотикам основных возбудителей послеоперационной раневой инфекции – энтеробактерий, неферментирующих грамотрицательных бактерий и стафилококков – выявило разнонаправленный характер их изменений: повышение, снижение или стабилизация частоты выделения устойчивых вариантов. Эти данные указывают на необходимость проведения мониторинга за чувствительностью-устойчивостью к антибиотикам возбудителей гнойно-воспалительных раневых осложнений у пациентов с острым аппендицитом.

## Литература

1. Артишевский Л.И., Николаев Н.Е. Изучение причин инфицирования для выбора способа профилактики осложнений после аппендэктомии // Тез. докл. 1 Бел. междунар. конгр. хирургов / Под общей ред. А.Н.Косинца. – Витебск, 1996. – С. 146-147.
2. Воленко А.В., Максимов Е.М. Дискутабельные вопросы антибиотикотерапии гнойно-воспалительных процессов // Матер. II конгр. Ассоциации хирургов им. Н.И.Пирогова / Под ред. акад. Б.В.Петровского, акад. В.Д.Фёдорова, член-корр. Ю.Я.Шевченко. – Санкт-Петербург, 23-25 сентября 1998г. / Ассоц. Хирургов им Н.И. Пирогова, МЗ РФ. – СПб, 1998. – С.81-82.
3. Нехаев А.Н., Рычагов Г.П. Послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения в абдоминальной хирургии // Тез. докл. междунар. научн. – практ. конф. 27-28 мая 2003г. / Минск. 2003. – С. 69-70.
4. Рабиджанов М.Р., Рабиев А.З., Мирзоев Х.Х. и др. Вопросы гнойно-воспалительных осложнений ран после аппендэктомии // Здоровоохранение Таджикистана. – 1989. - № 2. – С. 57-59
5. Рычагов Г.П., Нехаев А.Н. Значение госпитальной инфекции в развитии осложнений после аппендэктомии // Актуальные проблемы биологии и медицины: Сб. науч. тр. сотр. МГМИ. – Минск, 1996. – т.2. – С.314-316
6. Практическое руководство по антиинфекционной терапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск, 2002. – С. 520.
7. Титов Л.П., Адарченко А.А., Гудкова Е.И., Микробиологический мониторинг устойчивости возбудителей внутрибольничных инфекций к антимикробным препаратам.//Мед. новости. – 1999. - №8. – С. 8-10.
8. Гудкова Е.И., Адарченко А.А., Слабко И.Н., Ласточкина Т.М., Симоненко Л.И. Формирование устойчивости к антисептикам и дезинфектантам возбудителей внутрибольничных инфекций и её микробиологический мониторинг // Белорусский медицинский журнал. – 2003.- №3. – С. 57-60.
9. Определитель бактерий Берджи. В 2т. / Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уилльямса. – М.: Мир, 1997. – т.1. – 432с; т.2 – 368с.
10. Эпидемиологический надзор за лекарственной устойчивостью основных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний и тактика антибактериальной терапии: Метод. руководство / Всес. центр науч.-фармацевт. информации ВО «Союзфармация» / Сост. В.И.Покровский, Н.А.Семина, И.П.Фомина и др. – М., 1991. – Вып. 3. – 72 с.