

УДК 617-001.17-022.7:579.84:615.33.015.8

## ЗНАЧЕНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ СЕМЕЙСТВА ENTEROBACTERIACEAE В ЭТИОЛОГИИ РАНЕВОЙ ОЖГОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Гординская Н.А., Сабирова Е.В., Абрамова Н.В., Дударева Е.В., Некаева Е.С.  
ФГБУ ННИИТО Минздрава России, Н. Новгород, e-mail: info@nniito.ru

Проанализирована частота выделения, видовой состав и антибиотикорезистентность раневых бактерий семейства Enterobacteriaceae в отделениях термической травмы за 2010–2013 годы. Наряду с известными «проблемными» возбудителями инфекции у обожженных возрастает значение энтеробактерий, количество которых выросло в 5,1 раза. Лидирующее положение принадлежит бактериям рода *Klebsiella*, их число выросло за период наблюдения в 11,2 раза и составляет 47,2% от всех энтеробактерий. Анализ продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у раневых клебсиелл показал: в 2011 году 62,5% штаммов были продуцентами БЛРС, в 2012 году – 89,7% штаммов, а за 9 месяцев 2013 года – 91,8%. Клиническую эффективность в отношении этих микроорганизмов могут сохранять ингибиторзащищенные бета-лактамы и карбапенемы.

**Ключевые слова:** раневая ожоговая инфекция, энтеробактерии, β-лактамазы расширенного спектра, антибиотикорезистентность

## ROLE OF ENTEROBACTERIACEAE FAMILY MICROORGANISMS IN ETIOLOGY OF WOUND BURN INFECTION

Gordinskaja N.A., Sabirova E.V., Abramova N.V., Dudareva E.V., Nekaeva E.S.  
Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics,  
Nizhny Novgorod, e-mail: info@nniito.ru

Frequency of recovery, species composition and antibiotic resistance of Enterobacteriaceae family wound bacteria in heat injury units in 2010–2013 was analyzed. Alongside with known «problem» infectious matters in case of patients with burns the role of enterobacteria is of increasing importance (5,1 times increase). The leading position goes to bacteria of *Klebsiella* type – 11.2 times increase recorded over the observation period, and their number is 47,2% of all enterobacteria. Analysis of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) production in case of wound *Klebsiella* revealed: in 2011 62,5% of strains were ESBL producers, in 2012 – 89,7% of strains, and over a period of 9 months of 2013 – 91,8%. Clinical response with regard to these microorganisms can be kept by inhibitor-protected betalactams and carbapenems.

**Keywords:** resistance phenotype, resistance genes, wound burn infection, Enterobacteriaceae

Раневая инфекция у пострадавших с термической травмой представляет собой одну из главных составляющих патогенеза ожоговой болезни и является серьезной проблемой в комбустиологии. Проведение рациональной антибактериальной терапии при этом невозможно без современных знаний об этиологической структуре раневой ожоговой инфекции и антибиотикорезистентности ее возбудителей. Раневая ожоговая инфекция отличается полиэтиологичностью. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что первое место в структуре выделенных микроорганизмов традиционно принадлежит стафилококкам, второе место прочно занимают неферментирующие грамотрицательные бактерии [5]. Наряду с уже известными «проблемными» возбудителями инфекции у обожженных, такими как стафилококк, ацинетобактерии и синегнойная палочка, в настоящее время возрастает значение и других антибиотикорезистентных микроорганизмов, в частности, энтеробактерий. В литературе отсутствуют данные о значении энтеробактерий в этиологии раневой ожоговой инфекции. В этой связи нами проведено исследование, целью которого было

изучение роли энтеробактерий в этиологии раневой ожоговой инфекции и определение молекулярных особенностей антибиотикорезистентных штаммов.

В задачи исследования входили анализ частоты обнаружения энтеробактерий, определение их видового спектра, изучение антибиотикорезистентности выделенных штаммов и детекция β-лактамазы расширенного спектра в отделениях термической травмы ФГБУ ННИИТО Минздрава России за 2010–2013 годы.

### Материалы и методы исследования

В задачи исследования входили анализ частоты обнаружения энтеробактерий, определение их видового спектра, изучение антибиотикорезистентности выделенных штаммов и детекция β-лактамазы расширенного спектра в отделениях термической травмы ФГБУ ННИИТО Минздрава России за 2010–2013 годы.

Видовая идентификация микроорганизмов проводилась на анализаторе iEMS Reader FM (Labsystems, Финляндия) с помощью коммерческих тест-систем (Lachema, Чехия). Антибиотикорезистентность оценивалась диско-диффузионным методом на агаре Мюллера–Хинтон (BD) с помощью сенсидисков (Oxoid, Англия) в соответствии с методическими указаниями 4.2.1890-04 [3]. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) препаратов определялись на

анализаторе ADAGIO (Bio-Rad, США). С 2012 года энтеробактерии тестировали на предмет продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Детекцию БЛРС проводили с помощью E-тестов с цефтазидимом и цефтазидимом/клавуланатом (BioMerieux, Франция) по инструкции. Для сравнения зоны задержки роста использовали штамм *E.coli* ATCC 25922, не продуцирующий бета-лактамазы и штамм *E.coli* ATCC 700603, продуцирующий БЛРС.

### Результаты исследования и их обсуждение

Выделенные в анализируемый период бактерии семейства Enterobacteriaceae составили 359 штаммов. Удельный вес энтеробактерий в спектре других возбудителей раневой ожоговой инфекции относительно небольшой, вместе с тем прослеживается тенденция к его увеличению в 2013 году (рис. 1). Кроме того, абсолютное количество раневых энтеробактерий выросло в 5,1 раза (рис. 2).

Структура выделенных у пациентов с ожоговой инфекцией энтеробактерий отличается многообразием, среди них присут-

ствуют *Klebsiella sp.*, *E.coli*, *Enterobacter sp.*, *Citrobacter sp.*, *Proteus sp.* Лидирующее положение принадлежит бактериям рода *Klebsiella*, число которых выросло за период наблюдения в 11,2 раза и составило 47,2% от всех энтеробактерий (рис. 3). Количество штаммов *E.coli* увеличилось в два раза, это 9,8% представителей семейства Enterobacteriaceae, другие представители выделялись еще реже. Анализ видового состава микроорганизмов показал, что 89% всех клебсиелл составляет *Klebsiella pneumoniae*. Участие *Klebsiella pneumoniae* в развитии инфекций в хирургических стационарах и отделениях реанимации и интенсивной терапии обсуждается в научной литературе уже много лет [2]. Для ожоговых стационаров эта ситуация ранее не была актуальной, однако к настоящему времени раневая ожоговая инфекция, вызванная *K. pneumoniae*, становится самостоятельной проблемой не только в силу увеличения частоты обнаружения, но и нарастания антибиотикорезистентности *K. pneumoniae* (рис. 4).

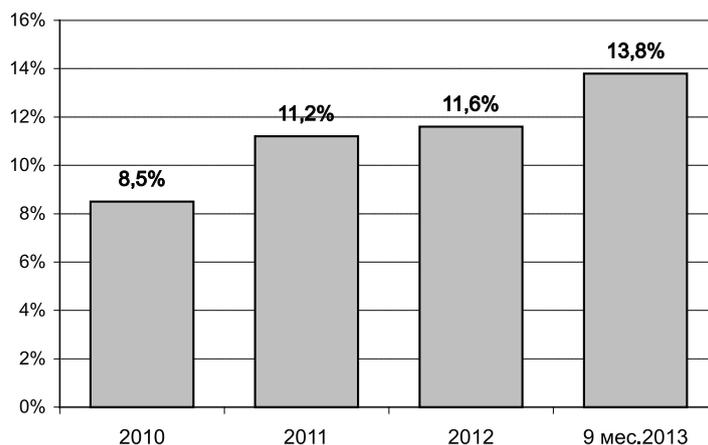


Рис. 1. Удельный вес энтеробактерий в структуре возбудителей раневой ожоговой микрофлоры

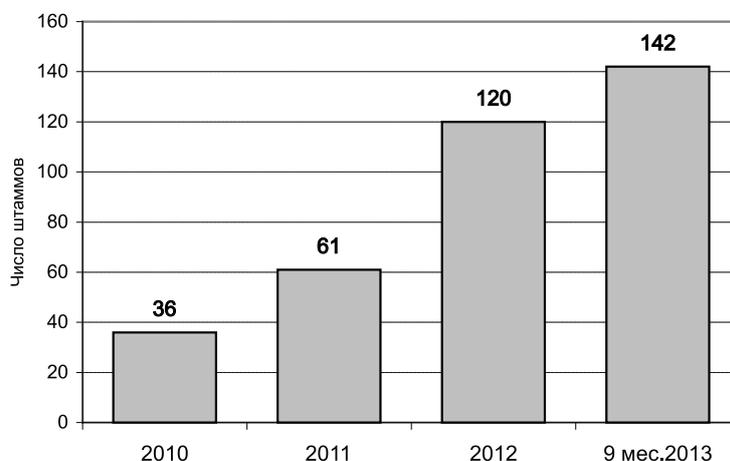


Рис. 2. Число штаммов энтеробактерий из раневого отделяемого пациентов с термической травмой

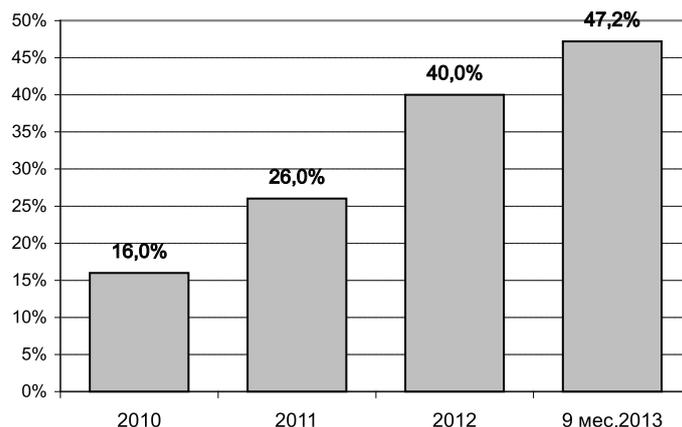


Рис. 3. Доля *Klebsiella sp.* среди ранних бактерий рода *Enterobacteriaceae* в ожоговом стационаре

Основные проблемы резистентности энтеробактерий связаны с выработкой бета-лактамаз расширенного спектра – ферментов, способных разрушать различные β-лактамы

антибиотики. На сегодняшний день известно большое количество хромосомных и плазмидных β-лактамаз, разрушающих цефалоспорины I-IV поколений и азтреонам [4].

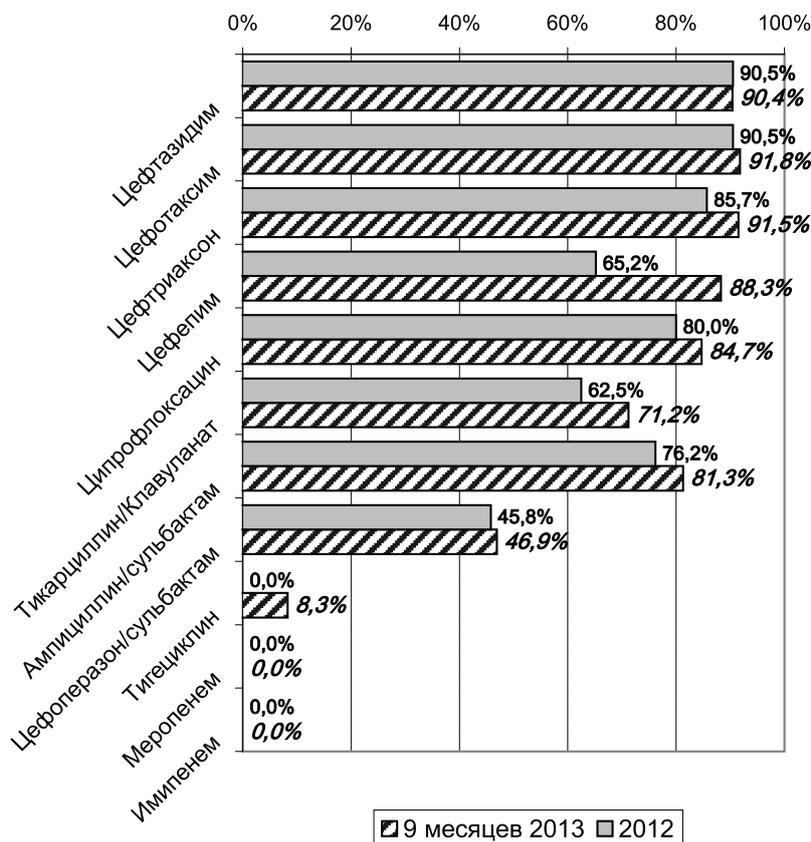


Рис. 4. Резистентность *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у пациентов с термической травмой в 2012–2013 гг.

Анализ продукции бета-лактамаз расширенного спектра у раневых клебсиелл, выделенных у пациентов с тяжелой термической травмой, показал, что в 2011 году 62,5% штаммов были продуцентами БЛРС, в 2012 году – 89,7% штаммов, а за 9 месяцев 2013 года – 91,8%. Детекция БЛРС су-

щественно затрудняется при наличии у микроорганизмов нескольких детерминант резистентности. Так, например, продукция хромосомных бета-лактамаз класса C обуславливает устойчивость микроорганизмов к клавуланату, маскируя при этом присутствие БЛРС [7]. Но даже без учета таких

штаммов фенотип резистентности и количество явных продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра свидетельствуют о том, что резистентные энтеробактерии становятся самостоятельной проблемой в лечении пострадавших с тяжелой термической травмой.

На практике крайне важно, что устойчивость штаммов *Klebsiella pneumoniae* – продуцентов БЛРС часто ассоциируется с устойчивостью к аминогликозидам и фторхинолонам [6]. Клиническую эффективность в отношении этих микроорганизмов могут сохранять ингибиторзащищенные бета-лактамы. Изучение резистентности БЛРС-продуцирующих штаммов к различным антибиотикам β-лактаминового ряда доказывает, что большинство штаммов, устойчивых к цефоперазон/сульбактаму, проявляют высокую резистентность к ингибиторзащищенным пенициллинам. Вместе с тем большее число штаммов, не чувствительных к тикарциллин/клавуланату и ампициллин/сульбактаму, сохраняют чувствительность к цефоперазон/сульбактаму (рис. 4). Однако наиболее надежными являются карбапенемы, отличающиеся высокой активностью в отношении большинства β-лактамаз. В то же время широкое использование карбапенемов в качестве средств эмпирической терапии опасно в плане селекции микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы.

Использование цефепима в настоящее время не может рассматриваться как возможный вариант антибактериальной терапии инфекций, вызванных энтеробактериями, в силу широкого распространения СТХ-М β-лактамаз, обуславливающих устойчивость ко всем цефалоспорином, включая препараты IV поколения [1]. Повышение резистентности клебсиелл к цефепиму с 65,2% в 2012 г. до 88,3% в 2013 г. в ожоговом стационаре является тому подтверждением.

Таким образом, в последние годы среди возбудителей раневой ожоговой инфекции наблюдается увеличение частоты обнаружения микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae. В спектре энтеробактерий лидирующее место занимает *K. pneumoniae*. Более 90% выделенных клебсиелл не чувствительны к цефалоспорином, практически все они продуцируют бета-лактамазы расширенного спектра. Антимикробные препараты для эмпирической стартовой терапии раневой инфекции в отделениях термической травмы должны назначаться на основе протоколов определения видового состава циркулирующей микрофлоры в определенный промежуток времени, данных о распространении анти-

биотикорезистентных возбудителей инфекции, а также тщательном анализе причин резистентности.

### Список литературы

1. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России / М.В. Эйдельштейн [и др.] // Клинич.микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 2005. – № 4. – С. 323–336.
2. Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. – Смоленск, 2004. – 296 с.
3. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: метод. указания МУК 4.2.1890-04. – М., 2004. – 93 с.
4. Сидоренко С.В. Бета-лактамазы расширенного спектра: клиническое значение и методы детекции // Инфекции и антимикроб. терапия. – 2002. – Т.4, № 6. – С. 164–170.
5. Фенотипические и молекулярно-генетические особенности возбудителей раневой ожоговой инфекции / Н.А. Гордinskая [и др.] // Клинич. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 2012. – № 4. – С. 342–347.
6. Яковлев С.В. Госпитальные инфекции, вызванные резистентными грамотрицательными микроорганизмами: клиническое значение и современные возможности терапии // Инфекции и антимикробная терапия. – 2004. – Т.6, № 4. – С. 133–137.
7. Queenan A.M., Folono B., Gownley C. [et.al.] Effect of inoculum and beta-lactamase activity in AmpC- and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates tested by using NCCLS methodology / A.M. Queenan et.al. // J.Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42. – P. 269–275.

### References

1. Jejdel'shtejn M.V., Strachunskij L.S. *Klinich.mikrobiol. i antimikrob.himioterapija*. 2005. no. 4. pp. 323–336.
2. Efimenko N.A., Guchev I.A., Sidorenko S.V. *Infekcii v chirurgii. Farmakoterapija i profilaktika*. [Infections in surgery. Pharmacotherapy and preventive maintenance] Smolensk, 2004. 296 p.
3. *Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'ny'm preparatam: metod. ukazaniya* MUK 4.2.189004. M., 2004. 93 p.
4. Sidorenko S.V. *Infekcii i antimikrob. terapija*. 2002. T.4, no. 6. pp. 164–170.
5. Gordinskaja N.A., Sabirova E.V., Abramova N.V., Dudareva E.V., Skleenova E.Ju., Nekaeva E.S. *Klinich.mikrobiol. i antimikrob.himioterapija*. 2012. no. 4. pp. 342–347.
6. Jakovlev S.V. *Infekcii i antimikrobnaja terapija*. 2004. T.6. no. 4. pp. 133–137.
7. Queenan AM, Foleno B, Gownley C, Wira E, Bush K. *J.Clin. Microbiol*. 2004. Vol. 42. pp. 269–275.

### Рецензенты:

Королев С.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии им. М.В. Колокольцева, ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, г. Нижний Новгород;

Никифоров В.А., д.м.н., профессор, зав. лабораторией микробиологии, ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.