

**МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
МИКРООРГАНИЗМОВ ЧАСТЬ 1.
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНАЯ МИКРОФЛОРА**

Фурлетова Н.М., Карп В.П., Мирская М.А., Никитин А.П.

(Москва)

В работе продолжено рассмотрение результатов мониторинга спектра выделяемой микрофлоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам с использованием компьютерной системы микробиологического мониторинга на примере деятельности лаборатории клинической микробиологии ГKB№23 г. Москвы в 1998-2001 гг. Проанализирована динамика антибиотикорезистентности микроорганизмов *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*. Рассмотрены хронобиологические аспекты динамики высеваемости и чувствительности микроорганизмов.

**MONITORING OF MICROORGANISMS
ANTIBIOTICORESISTANCE PART 1. GRAMNEGATIVE
MICROFLORA**

Furletova N.M., Karp V.P., Mirskaya M.A., Nikitin A.P.

(Moscow)

The results of computer-aided monitoring of isolated microflora spectrum and its susceptibility to antibacterial drugs have been considered on the example of practical activity of clinical microbiology laboratory at Moscow City Hospital No.23 in 1998-2001. The dynamics of antibioticoreistance for *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* has been analysed. Chronobiological aspects of microorganisms isolation rate and dynamics of their susceptibility have been discussed.

Наблюдаемый во всем мире значительный рост устойчивости (резистентности) возбудителей вне- и внутрибольничных

инфекций к антибактериальным препаратам приводит к тому, что такие инфекции не поддаются традиционным схемам лечения.

К сожалению, к некоторым возбудителям может достаточно быстро вырабатываться локальная устойчивость (например, на уровне стационара или отделения). Поэтому любые конкретные рекомендации по выбору схемы эмпирической терапии имеют лишь локальное значение и не подлежат механическому переносу в другие учреждения [1]. В связи с этим первоочередное значение имеет организация локального (территориального) мониторинга резистентности [2].

Основное значение среди возбудителей госпитальных инфекций в последнее время приобрели: среди грамотрицательных микроорганизмов представители семейства Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp), из неферментирующих микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., среди грамположительных микроорганизмов *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки, а также *Enterococcus* spp [3].

В работе [4] нами был рассмотрен опыт использования автоматизированной компьютерной системы микробиологического мониторинга «Журнал Микробиолога». Было показано, что в период с января 1998 по июнь 2001 г. в лаборатории клинической микробиологии ГКБ№23 было выделено и исследовано более 20 тыс. штаммов микроорганизмов.

Настоящая работа представлена в двух частях: первая посвящена результатам мониторинга резистентности для наиболее часто выделяемых грамотрицательных микроорганизмов, вторая— результатам для грамположительных микроорганизмов.

Материалы и методы

В лаборатории клинической микробиологии ГКБ№23 используются методы доставки, посева биоматериалов и идентификации выделенных микроорганизмов в соответствии с нормативными документами МЗ РФ, Manual of Clinical Microbiology и методическими рекомендациями Межрегиональной Ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Определение чувствительности выделенных микроорганизмов проводится диско-диффузионным методом по

стандартам NCCLS.

Результаты и обсуждение

Грамотрицательная микрофлора составила 27.8% исследованных за отчетный период микроорганизмов, в том числе: *Escherichia coli*— 9.9%, *Klebsiella spp*— 5.8%, *Pseudomonas aeruginosa*— 4.1%, *Acinetobacter spp*— 2.6%, *Proteus spp*— 2.2%, *Enterobacter spp*— 1.7%, *Citrobacter spp*— 0.5%.

Представители семейства *Enterobacteriaceae* (прежде всего *Escherichia coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*) занимают ведущее место в этиологии хирургических инфекций и могут быть причиной инфекции практически любой локализации [5].

Лечение госпитальных инфекций, вызванных микроорганизмами из семейства *Enterobacteriaceae*, усложняется ростом устойчивости к цефалоспорином от I до III поколения и, частично, к цефалоспорином IV поколения. Существенное практическое значение имеет также их устойчивость к аминогликозидным антибактериальным препаратам и фторхинолонам [3,6].

Escherichia coli

За период наблюдения было выделено 2067 штаммов *E.coli* (9.9%). Кишечная палочка является наиболее частым возбудителем внебольничных инфекций мочевыводящих путей, что, в частности, показывает распределение доли ее высеваемости по биоматериалам: моча— 47.7%, отделяемое цервикального канала— 13.5%, мокрота— 12.6%.

Среднегодовая доля *E.coli* среди высеваемых микроорганизмов оставалась стабильной, наблюдалась сезонная динамика с максимумами в мае-июне (около 14%) и минимумами в октябре-ноябре (до 8%).

Результаты анализа чувствительности штаммов *E.coli* представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Антибактериальные препараты		Доля штаммов по ГКБ№23 в %			Сравн. данные по резистентности, %
Группа	Антибиотик	Чувствительных, S	Умеренно-резист., I	Резистентных, R	
Пенициллины	ампициллин	57.6	3.4	39.0	33.3 [2]

Антибактериальные препараты		Доля штаммов по ГКБ№23 в %			Сравн. данные по резистентности, %
Группа	Антибиотик	Чувствительных, S	Умеренно-резист., I	Резистентных, R	
	амп./сульбактам	74.8	3.1	22.0	
Аминогликозиды	гентамицин	92.8	0.8	6.4	5.9[2]
	амикацин	98.6	0.5	0.9	1[2]
	нетромицин	97.0	0.9	2.1	0[7]
Цефалоспорины III поколения	цефтазидим	97.1	0.6	2.3	3 [2]; 5 [8]
	цефотаксим	97.8	0.6	1.6	6 [2]
	цефтриаксон	96.3	0.6	3.1	5 [2]; 13 [8]
	цефоперазон	94.4	1.4	4.2	
Цефалоспорины IV поколения	цефепим	97.3	0.4	2.3	3 [8]
Карбапенемы	тиенам	100	0	0	0 [2, 8]
Фторхинолоны	ципрофлоксацин	93.8	0.3	5.9	1-2 [2]; 12 [8]; 20 [3]

Здесь и далее в таблицах используются следующие обозначения: «S» — для чувствительных штаммов, «I» — для умеренно устойчивых, «R» — для резистентных, «н.д.» — недостаточно данных.

В последнем столбце представлены литературные данные по резистентности микроорганизмов в различных лечебных учреждениях России.

В целом подтверждаются данные [9,10] о возможной устойчивости *E.coli* к ампициллину и сохранении активности и клинической эффективности фторхинолонов и цефалоспоринов III и IV поколений.

Анализ динамики резистентности не выявил роста среднегодовых показателей за период наблюдений. При анализе динамики активности ампициллина в 1999-2001 гг. выявилась сезонная динамика: максимум доли резистентных штаммов (55-57%) приходился на ноябрь, второй максимум на апрель (45-51%), а минимумы на летние месяцы (24-32%).

Таким образом, уровни активности применяемых антибактериальных препаратов к *E.coli* стабильны и, в целом, ситуация сравнительно благополучна.

Klebsiella spp

Микроорганизмы *Klebsiella spp* являются еще одним про-

блемным возбудителем, к которому перестают быть эффективными пенициллины и цефалоспорины от I до III поколения [3]. Также характерна высокая частота ассоциированной устойчивости к гентамицину, рост резистентности к фторхинолонам, амикацину. Клиническое значение этих бактерий повышается, особенно в больницах, где широко используются перечисленные антибиотики. Сохраняют эффективность цефалоспорины IV поколения и карбапенемы [9].

Всего за исследуемый период было выделено 1215 штаммов *Klebsiella spp* (5.8%). Наиболее часто *Klebsiella spp* выделялись из мокроты (39.3%), мочи (18.5%), а также раневого отделяемого, бронхиальных смывов и т.д.

На протяжении 1998-2001г. присутствовала сезонная динамика количества выделенных штаммов с максимумами в сентябре и минимумами в декабре-январе и июне. Доля резистентных штаммов *Klebsiella* к различным группам антибактериальных препаратов представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Антибактериальные препараты		Доля штаммов по ГКБ№23 в %			Сравн. данные по резистентности, %
Группа	Антибиотик	Чувствительных, S	Умеренно-резист., I	Резистентных, R	
Пенициллины	ампициллин	0.1	0.2	99.7	100 [11]
Аминогликозиды	гентамицин	79.0	0.8	20.2	58 [2]
	амикацин	94.6	1.5	3.9	0 [2]
Цефалоспорины III поколения	нетромицин	92.6	1.1	6.3	10 [7]
	цефтазидим	90.6	2.4	7.0	26 [2]; 31 [8]
	цефотаксим	90.1	3.9	6.0	32 [2]
	цефтриаксон	79.9	3.6	16.6	33 [2]; 40 [8]
Цефалоспорины IV поколения	цефоперазон	84.0	3.5	12.5	
	цефепим	85.5	0.5	14.0	16 [8]
Карбапенемы	тиенам	97.5	0.0	2.5	0 [2, 3, 8]
Фторхинолоны	ципрофлоксацин	96.4	0.4	3.1	2 [2]; 14 [8]

Отметим более низкую долю штаммов, резистентных к цефалоспорином III поколения и ципрофлоксацину по сравнению с данными исследования «Micromax» 1999г. [8].

При исследовании динамики резистентности отмечено увеличение доли штаммов, резистентных и умеренно резистентных к цефтазидиму (5%, 7%, 15%, 18% за 1998-2001 гг. соответственно).

Множественная резистентность одновременно к гентамицину и к цефотаксиму/цефтазидиму составляет около 6.7%. При этом при резистентности к цефотаксиму/цефтазидиму, резистентность к гентамицину наблюдается в 80% случаев, что совпадает с данными [1], о том, что практически все штаммы грамотрицательных микроорганизмов, устойчивые к цефалоспорином III поколения, обладают резистентностью к гентамицину.

Pseudomonas aeruginosa

Значительные трудности в практике лечения госпитальных инфекций связаны с *Pseudomonas aeruginosa*, которая является частым возбудителем госпитальных инфекций, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Инфекции, вызванные синегнойной палочкой, характеризуются тяжелым течением и высокой летальностью.

Вследствие наличия у *P.aeruginosa* различных механизмов устойчивости для нее характерна ассоциированная устойчивость к цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолоном, а также нередки случаи выделения штаммов с множественной устойчивостью к большинству, иногда ко всем антибиотикам [3, 5, 9, 12].

За отчетный период было выделено 849 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, что составило 4.1%. Из биоматериалов: мокрота— 22.4%, бронхиальные смывы— 17.7%, плевральная жидкость— 16.1%, раневое отделяемое— 10.8%. Наблюдается сезонная динамика с максимумами в октябре-ноябре (около 5.5%) и минимумами в январе (1-3%). Уровни активности антибактериальных препаратов к *P.aeruginosa* представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Антибактериальные препараты		Доля штаммов по ГКБ№23, %			Сравн. дан- ные по резистент- ности, %
Группа	Антибиотик	Чувстви- тельных, S	Умеренно- резист., I	Рези- стент- ных, R	
Пенициллины	ампициллин	2.6	0	97.4	
	карбенициллин	38.4	6.0	55.6	
Аминогликози- ды	гентамицин	41.9	1.0	57.1	60-75[2];50[5]
	амикацин	65.9	4.6	29.4	7-11 [2]
	нетромицин	72.9	1.8	25.4	26 [7]
Цефалоспорины III поколения	цефтазидим	82.7	6.3	11.0	10-55[2];20[5]
	цефотаксим	49.9	21.6	28.6	
	цефтриаксон	34.1	6.6	59.3	
	цефоперазон	67.4	4.3	28.3	
Цефалоспорины IV поколения	цефепим	84.9	8.9	6.3	47 [2]
Карбапенемы	тиенам	77.7	2.5	19.8	0-18 [2]
Фторхинолоны	ципрофлокса- цин	59.5	2.2	38.3	6-45 [2]

Таким образом, подтверждается значительный уровень устойчивости к антипсевдомонадным цефалоспорином (цефтазидиму), фторхинолонам и карбапенемам [3]. Выявлены существенные различия по уровню чувствительности к различным цефалоспорином III поколения (ср. [13]).

В то же время множественная резистентность к цефтазидиму, ципрофлоксацину, тиенаму невысока и составляет около 6% (31 штамм из 521 исследованного) с тенденцией к росту (в 2001 г- 16%).

Множественная резистентность к гентамицину, ципрофлоксацину и ампициллину наблюдается в 44% случаев (116 из 263 исследованных штаммов).

В таблице 4 представлены данные по изменению средней доли резистентных штаммов *P.aeruginosa*.

Обращает на себя внимание устойчивый рост резистентности к амикацину, нетромицину, цефтазидиму, тиенаму, ципрофлоксацину. Наиболее клинически эффективным препаратом остается

ся цефепим.

Таблица 4.

Антибактериальные препараты		Доля резистентных штаммов, %				
Группа	Антибиотик	Всего	1998	1999	2000	2001
Пенициллины	ампициллин	97.4	н.д.	94.4	97.3	98.1
	карбенициллин	55.6	63.3	42.4	69.8	н.д.
Аминогликозиды	гентамицин	57.1	59.8	44.7	60.9	68.9
	амикацин	29.4	14.7	24.3	33.9	58.3
	нетромицин	25.4	12.8	9.6	31.4	48.0
Цефалоспорины III поколения	цефтазидим	11.0	6.6	9.9	10.1	22.5
	цефотаксим	28.6	27.4	30.3	н.д.	н.д.
	цефтриаксон	59.3	н.д.	н.д.	80.8	45.0
	цефоперазон	28.3	н.д.	10.0	н.д.	42.3
Цефалоспорины IV поколения	цефепим	6.3	10.3	н.д.	5.1	6.5
Карбапенемы	тиенам	19.8	7.1	6.2	27.9	35.5
Фторхинолоны	ципрофлоксацин	38.3	18.0	36.3	42.4	63.2

Acinetobacter spp

Пневмонии, вызванные *Acinetobacter spp*, по литературным данным [11] составляют не более 5% нозокомиальных инфекций, тем не менее лечение таких пневмоний является очень сложной проблемой из-за их множественной устойчивости к различным антибиотикам. По зарубежным данным почти все штаммы *Acinetobacter* резистентны к гентамицину и амикацину, 90% — к цефтазидиму [11]. Также, как и для *P. aeruginosa*, характерна ассоциированная устойчивость к цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам [9].

В таблице 5 представлены данные мониторинга чувствительности *Acinetobacter*.

Тревожным фактом является обнаружение мультирезистентных штаммов *Acinetobacter*. Так, было выделено 29 штаммов одновременно резистентных к цефтазидиму, ципрофлоксацину, амикацину, гентамицину и ампициллину (из них 27 в период, начиная с декабря 2000г.). Для таких штаммов дополнительно проверялась чувствительность еще к нескольким антибиотикам и активными оказались (по возрастанию доли чувствительных штаммов из 29) карбенициллин, ампициллин/сульбактам, цефепим, нетромицин.

Таблица 5.

Антибактериальные препараты		Доля штаммов по ГКБ№23, %			Сравн. данные по резистентности, %
Группа	Антибиотик	Чувствительных, S	Умеренно-резист., I	Резистентных, R	
Пенициллины	ампициллин	12.0	2.9	85.1	67 [13]
	амп./сульбактам	62.9	4.8	32.3	
Аминогликозиды	гентамицин	59.4	1.1	39.5	91 [2]
	амикацин	76.7	2.0	21.3	
	нетромицин	73.3	2.6	24.1	
Цефалоспорины III поколения	цефтазидим	64.9	10.2	24.9	78 [2]
	цефотаксим	48.5	14.0	37.6	
	цефтриаксон	53.8	4.6	41.6	
	цефоперазон	33.3	13.3	53.3	
Цефалоспорины IV поколения	цефепим	60.4	15.3	24.3	
Карбапенемы	тиенам	67.5	3.3	29.2	0 [2, 3]
Фторхинолоны	ципрофлоксацин	77.6	3.0	19.4	24[13]; 53 [2]

Динамика средней чувствительности (по годам) представлена в таблице 6.

Таблица 6.

Антибактериальные препараты		Доля чувствительных штаммов, %				
Антибиотик		Всего	1998	1999	2000	2001
Пенициллины	ампициллин	12.0	14	11	13	9
	ампициллин/сульбактам	62.9	н.д.	77	н.д.	55
Аминогликозиды	гентамицин	59.4	72	59	63	41
	амикацин	76.7	89	88	74	35
	нетромицин	73.3	92	88	62	73
Цефалоспорины III поколения	цефтазидим	64.9	68	63	72	35
	цефотаксим	48.5	43	50	н.д.	н.д.
	цефтриаксон	53.8	н.д.	н.д.	52	62
	цефоперазон	33.3	н.д.	14	н.д.	45
Цефалоспорины IV поколения	цефепим	60.4	н.д.	н.д.	63	63
Карбапенемы	тиенам	67.5	88	82	63	55
Фторхинолоны	ципрофлоксацин	77.6	87	79	81	54

Таким образом, наблюдается устойчивая тенденция снижения чувствительности к гентамицину, амикацину, нетромицину

и тиенаму, а в последний год резкое ее снижение к ципрофлоксацину и цефтазидиму. При оценке динамики резистентности к цефтриаксону в последние два года наблюдается следующая тенденция: максимумы (до 80%) в апреле и октябре-декабре и минимумы (до 20%) в феврале и августе-сентябре.

Выводы

1. Анализ данных мониторинга для *E.coli* и *Klebsiella spp* показывает, что на протяжении 1998-2001 гг. в ГКБ№23 уровень антибиотикорезистентности к этим микроорганизмам в целом стабилен.

2. Для *P.aeruginosa* и *Acinetobacter spp* выявлен рост количества резистентных и мультирезистентных штаммов, что совпадает с глобальными тенденциями роста антибиотикорезистентности.

Работа выполнена при поддержке РФФИ и РГНФ.

Литература.

1. Сидоренко С.В. Эмпирическая терапия госпитальных инфекций: желая и возможности // Клиническая фармакология и терапия.— 1998.— т.7 — №2.
2. Страчунский Л.С., Богданович Т.М. Состояние антибиотикорезистентности в России/ Антибактериальная терапия: Практическое руководство под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н.— 2000.— М, Фарммединфо.— 190с.
3. Сидоренко С.В., Резван С.П., Грудинина С.А., Стерхова Г.В. Динамика антибиотикорезистентности возбудителей госпитальных инфекций в отделении реанимации // Consilium Medicum.— 2001.— т.3.— №2.
4. Фурлетова Н.М., Карп В.П., Мирская М.А., Никитин А.П. Мониторинг спектра и чувствительности выделяемой микрофлоры в стационаре (настоящий сборник)
5. Яковлев С.В. Клиническое значение резистентности микроорганизмов для выбора режима антибактериальной терапии в хирургии // Consilium-Medicum.— 2001.— т.3.— №2.
6. Строганов В.П. Феномен резистентности // Медицина для всех.— 1998.— №5.
7. Зубков М.Н. Антибиотики в операционной зоне // Медицина

- для всех.— 1998.— №5.
8. Сидоренко С.В., Страчунский Л.С., Ахмедова Л.И., Белобородов В.Б., Богомолова Н.С., Большаков Л.В., Дехнич А.В., Карабак В.И., Маликов В.Е., Поликарпова С.В., Руднов В.А., Яковлев В.П., Павлова М.В. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых госпитальных инфекций (программа «Micromax») // Антибиотики и химиотерапия.— 1999.— №.11.
 9. Сидоренко С.В. Резистентность микроорганизмов и антибактериальная терапия // Русский медицинский журнал.— 1998.— т.6.— №11.
 10. Сидоренко С.В. Механизмы антибиотикорезистентности / Антибактериальная терапия: Практическое руководство под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н.— 2000.— М.:Фарммединфо.- 190с.
 11. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — 2000.— М:ХТриада. (www.clinpharma.com/book)
 12. Сидоренко С.В., Резван С.П., Стерхова Г.А., Грудина С.А. Госпитальные инфекции, вызванные *Ps. aeruginosa*. Распространенность и клиническое значение антибиотикорезистентности // Антибиотики и химиотерапия.— 1999.— т.44.— №3.
 13. Скала Л.З., Сидоренко С.В., Нехорошева А.Г., Резван С.П., Карп В.П. Практические аспекты современной клинической микробиологии.- М.:«Лабинформ».-1997.— 184с.