

**МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
МИКРООРГАНИЗМОВ ЧАСТЬ 2.
ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ МИКРОФЛОРА**

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

(Москва)

В работе проанализированы результаты мониторинга спектра выделяемой грамположительной микрофлоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам, проводимого лабораторией клинической микробиологии ГКБ№23 г.Москвы в период 1998-2001 гг. Проблемы выбора рациональной терапии госпи-тальных инфекций проиллюстрированы при рассмотрении динамики состояния антибиотикорезистентности микроорганизмов *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* spp, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* spp.

**MONITORING OF MICROORGANISMS
ANTIBIOTICORESISTANCE PART 2. GRAM POSITIVE
MICROFLORA**

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

(Moscow)

Results of monitoring of isolated grampositive microflora and its susceptibility to antibacterial drugs have been analysed basing on activity of clinical microbiological laboratory of City Clinical Hospital No.23 (Moscow,Russia) during the period of 1998-2001. Problems of choosing rational therapy for hospital infections have been illustrated by considering antibioticoresistance dynamics of *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* spp, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* spp.

Возросший уровень резистентности госпитальных инфекций и возникновение новых механизмов резистентности в условиях широкого применения антибиотиков предьявляет серьезные

требования к качеству лабораторной диагностики и организации микробиологического мониторинга.

Анализ данных по чувствительности микроорганизмов служит основой для проведения лечебных и организационных мероприятий, направленных на предупреждение распространения антибиотикорезистентных бактерий и профилактику вызываемых ими заболеваний.

Настоящая статья является продолжением начатого в работах [1,2] рассмотрения динамики ведущей микрофлоры и ее антибиотикорезистентности по результатам анализа данных микробиологического мониторинга, проводимого в ГКБ №23 в период 1998-2001 гг. В [2] были представлены результаты для грамотрицательной флоры, а в [1]— основные результаты динамики антибиотикорезистентности метициллин-резистентных штаммов *St.aureus* (MRSA) и освещены связанные с этим вопросы планирования и проведения эмпирической терапии инфекций.

Настоящая работа посвящена обзору состояния антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов по данным микробиологического мониторинга, проводимого в ГКБ№23 в январе 1998— июне 2001 гг.

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. Определение чувствительности выделенных микроорганизмов проводится диско-диффузионным методом по стандартам NCCLS.

Результаты и обсуждение

В целом, за отчетный период грамположительная микрофлора составила 59.7% выделенных штаммов, в том числе: *Streptococcus pneumoniae*— 18.5% (наиболее часто выделяемый микроорганизм), *Staphylococcus epidermidis*— 11.8%, *Staphylococcus aureus*— 8.2%, *Enterococcus spp*— 6.8%, *Streptococcus pyogenes*— 6.6%, *Streptococcus spp*— 5.2%.

Streptococcus pneumoniae

Пневмококк *Str. pneumoniae* является одним из ведущих возбудителей инфекций дыхательных путей, а также бактериально-го менингита. Основная проблема терапии этих инфекций— появление и распространение пенициллинорезистентных (ПРП), а теперь и множественнорезистентных, пневмококков [3].

В мире доля ПРП в США и некоторых странах Европы около 50% [3]. Доля резистентных к макролидам (эритромицину) пневмококков к 1997г. в США достигла 26%, а во Франции почти 70%.

Выбор эмпирической терапии должен основываться на знании локальной структуры резистентности, что определяет необходимость мониторинга *Str.pneumoniae* и получения отечественных эпидемиологических данных о резистентности пневмококков к различным антибактериальным препаратам [4].

В России характерна [5, 6] устойчивость различного уровня *Str. pneumoniae* к пенициллинам, высокая частота ассоциированной устойчивости к макролидам и тетрациклинам, сохранение клинической эффективности цефалоспоринов III поколения.

За период 1998- июнь 2001 г. было выделено 3877 штаммов *Str.pneumoniae* (по биоматериалам: из мокроты выделено 71.1% штаммов, из промывных вод— 11.4%, из бронхиальных смывы— 9.8%, со слизистой зева— 3.9%). Наиболее частые локализации для выделения пневмококка: бронхиальная астма— 25.5%, пневмония — 23.2%, верхние и нижние дыхательные пути— 10.0%, хронический бронхит— 7.2%, бронхит— 5.4%.

Среднегодовая доля *Str.pneumoniae* в 1998г. составляла 25.2%, после чего заметно снизилась до 16.6% в 1999г. и стабилизировалась на этом уровне (14.8% в 2000г., 16.6% в 2001г).

Характерно наличие цикличности доли *Str.pneumoniae* при исследовании помесечной динамики: локальные максимумы приходятся на апрель и декабрь 1998, декабрь 1999- январь 2000, октябрь 2000, февраль 2001; локальные минимумы— на август 1998, июль 1999, июль и декабрь 2000, май 2001. В целом в летние месяцы встречаемость пневмококков примерно в полтора раза ниже, чем в зимние (например, в 2000г. зимой 17.8% и летом 11.1%).

Чувствительность *Str.pneumoniae* к антибиотикам представ-

лена в таблице 1.

Таблица 1.

Антибактериальные препараты		Доля штаммов по ГКБ№23, %			Сравни. дан- ные по резистент- ности, %
Группа	Антибиотик	Чувстви- тельных, S	Умеренно- резист., I	Рези- стент- ных, R	
Пенициллины	бензилпеницил- лин	68.6	0.4	31.0	2 [3]
	оксациллин	67.1	1.4	31.5	60 [7]
Цефалоспори- ны I поколения	цефазолин	94.5	1.3	4.2	
Цефалоспори- ны III поколения	цефтриаксон	99.1	0.5	0.4	
Тетрациклины	доксциклин	80.6	8.8	10.6	
Макролиды	эритромицин	89.4	3.3	7.3	6 [3]; 10 [7]
Линкозамиды	линкомицин	96.3	1.2	2.5	22 [7]

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.

Выявлена более высокая доля резистентных штаммов, выделенных в пробах со слизистой зева (например, по эритромицину — до 16.1%, по линкомицину — до 5.8%, по оксациллину — до 36.5%). Для штаммов, соответствующих локализации «пневмония», резистентность к оксациллину и бензилпенициллину оказалась еще выше — около 40%.

При исследовании динамики резистентности не выявлено значимых изменений среднегодовых показателей за период исследований.

Динамика резистентности к оксациллину имеет след. особенности: отмечено два пика до 50% (в мае 1998 и марте 1999) и спад в ноябре 1998 (до 9%), после второго пика чего показатели

стабилизировались на уровне около 30%.

За первым пиком хронологически последовали подъем уровней резистентности к линкомицину (июнь-сентябрь 1998 до 13%), цефазолину (июль 1998-январь 1999, до 13%), эритромицину (июнь-октябрь 1998, до 17%). Впоследствии уровни резистентности к перечисленным антибиотикам стабилизировались, за исключением пика для эритромицина в декабре 2000г. (до 22%).

Перекрестная (одновременная) резистентность к бензилпенициллину и оксациллину составляет по крайней мере 94%. Резистентность одновременно к макролидам (эритромицину) и пенициллинам (оксациллину или бензилпенициллину) отмечена у 3.2% штаммов. Вместе с тем не выявлено увеличения доли таких штаммов за период наблюдения. Таким образом, частота ассоциированной резистентности к антибиотикам других групп у ПРП сравнительно невысока (ср. [7]).

В июле-августе 1998 было обнаружено 4 штамма со множественной резистентностью к цефазолину, линкомицину и оксациллину (из них 2 и к эритромицину). Впоследствии такие мультирезистентные штаммы не выделялись.

Результаты микробиологического мониторинга резистентности *St. pneumoniae* служат основой для выбора препаратов в качестве эмпирической терапии пневмококковых инфекций. Так, сравнительно высокий уровень резистентности к антибиотикам группы пенициллинов (более 30%) ограничивает возможности их применения.

Staphylococcus epidermidis

Наряду с метициллин-резистентным *St. aureus*, *St. epidermidis* является важной причиной стафилококковых инфекций, которые составляют до 1/3 всех инфекций в отделениях интенсивной терапии [8].

Общее количество выделенных штаммов *St. epidermidis* составило 2478 (11.8%), в основном из следующих биоматериалов: моча (31.2%), отделяемое цервикального канала (20.7%), секрет простаты (16.7%). На протяжении 1998-1999гг. наблюдалась цикличность доли выделенных штаммов с максимумами каждые 4-5 месяцев (июнь, октябрь 1998, март, июль, ноябрь 1999). Средняя доля в январе-октябре 2000 составила 13.5%, после че-

го произошел спад и в 2001г. доля *St.epidermidis* составила 8.7%.

Результаты анализа чувствительности *St.epidermidis* к антибактериальным препаратам представлены в таблице 2.

Таблица 2.

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	оксациллин	90.8	0.0	9.2	44 [7]
Аминогликозиды	гентамицин	89.2	1.0	9.2	36 [7]
Цефалоспорины I поколения	цефазолин	93.1	0.2	6.7	
Макролиды	эритромицин	53.9	3.6	42.5	45 [7]
Линкозамиды	линкомицин	72.1	2.0	25.9	47 [7]
Гликопептиды	ванкомицин	98.0	0.4	1.6	
Фторхинолоны	ципрофлоксацин	90.4	0.8	8.8	14 [7]

Анализ динамики резистентности не выявил существенных изменений за период наблюдений 1998-2001 гг.

Enterococcus spp

Активизация проблемы госпитальных энтерококковых инфекций (особенно при инфекциях мочевыводящих путей) характерна для всего мира [8]. В целом, энтерококки характеризуются высокими уровнями устойчивости ко многим важным антибактериальным препаратам (пенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, макролидам, фторхинолонам) [5, 7]

Общее количество выделенных штаммов *Enterococcus spp*— 1416 (6.8%), больше всего из отделяемого цервикального канала (27.2%), мочи (25.8%), раневого отделяемого, гноя, секрета простаты. Сезонная динамика проявляется нечетко, однако присутствуют максимумы в июле.

В таблице 3 представлены сводные данные о чувствительности энтерококков к антибактериальным препаратам.

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	90.8	1.9	7.3	3-77 [9]
	оксациллин	22.0	3.6	74.4	
Аминогликозиды	гентамицин	81.7	1.4	16.9	0-64 [9]
Цефалоспорины I поколения	цефазолин	8.3	3.0	88.7	
Макролиды	эритромицин	35.0	6.9	58.1	
Линкозамиды	линкомицин	21.2	3.0	75.8	
Гликопептиды	ванкомицин	99.5	0.2	0.3	10 (I) [9] 2.2 [8]
Фторхинолоны	ципрофлокса- цин	87.0	4.6	8.4	35 [8]

По результатам 1998г. выявилась низкая эффективность оксациллина, цефазолина, линкомицина, эритромицина, поэтому в последующие годы чувствительность к ним оценивалась лишь в единичных случаях.

Для ципрофлоксацина выявлена динамика резистентности с периодом около 4-5 месяцев (максимумы в мае и ноябре 1998, феврале, июне и ноябре 1999, марте, июле, декабре 2000 и мае 2001 г.)

В целом, не выявлено устойчивых изменений эффективности ванкомицина, ампициллина, гентамицина, ципрофлоксацина.

Streptococcus pyogenes

Всего было выделено 1390 штаммов *Str.pyogenes* (6.6%). Доля за январь 1998- апрель 2000 менялась мало, составляя в среднем 4.4%. Далее был отмечен существенный рост и доля за оставшийся период наблюдений составила 11.0% (максимум в феврале 2001— 16.5%)

В таблице 4 приведены данные о чувствительности штаммов *Str.pyogenes* к антибиотикам. Подтверждается положение [9], что *Str.pyogenes* практически всегда чувствителен к бета-лактамным антибиотикам. В целом, уровень резистентности к применяемым антибактериальным препаратам достаточно низок.

Таблица 4.

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	оксациллин	94.8	0.4	4.8	0 [9]
	бензилпеницил- лин	98.8	0.0	1.2	
Цефалоспорины I поколения	цефазолин	97.3	0.5	2.2	
Цефалоспорины III поколения	цефтриаксон	99.9	0.1	0.0	
Тетрациклины	доксциклин	90.9	3.2	5.9	
Макролиды	эритромицин	95.6	1.6	2.8	9.7 [9]
Линкозамиды	линкомицин	98.6	0.4	1.0	
Фторхинолоны	ципрофлоксацин	89.6	6.9	3.5	

Streptococcus spp

Всего было выделено 1086 штаммов Streptococcus spp. Сезонная динамика не выражена. Абсолютный максимум достигнут в августе 2000 – 11.4%, абсолютный минимум в январе 2001 – 1.4%. Сводные данные по активности антибиотиков в отношении Streptococcus spp представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Антибактериальные препараты		Доля штаммов по ГКБ№23, %		
Группа	Антибиотик	Чувстви- тельных, S	Умеренно- резист., I	Резистент- ных, R
Пенициллины	оксациллин	34.4	2.0	63.6
	бензилпенициллин	17.9	0.2	81.9
Цефалоспорины I поколения	цефазолин	63.1	3.2	33.7
Цефалоспорины III поколения	цефтриаксон	88.8	6.3	4.9
Тетрациклины	доксциклин	51.3	14.0	34.6
Макролиды	эритромицин	40.0	6.3	53.6
Линкозамиды	линкомицин	63.7	3.0	33.3
Фторхинолоны	ципрофлоксацин	84.3	10.2	5.4

В таблице 6 представлены динамика доли резистентных штаммов Streptococcus spp за годы наблюдения. Анализ данных показывает, что за период наблюдения падала эффективность

оксациллина, эритромицина и линкомицина, а эффективность доксициклина в 2000-2001 гг. наоборот возросла.

Таблица 6.

Антибактериальные препараты		Доля резистентных штаммов, %				
Группа	Антибиотик	Всего	1998	1999	2000	2001
Пенициллины	оксациллин	63.6	53.0	67.1	88.9	н.д.
	бензилпенициллин	81.9	н.д.	н.д.	86.7	72.7
Цефалоспорины I поколения	цефазолин	33.7	33.7	34.0	н.д.	н.д.
Цефалоспорины III поколения	цефтриаксон	4.9	н.д.	н.д.	4.8	4.6
Тетрациклины	доксициклин	34.6	32.2	48.7	31.9	18.7
Макролиды	эритромицин	53.6	44.2	50.0	55.9	75.6
Линкозамиды	линкомицин	33.3	32.6	22.7	32.4	64.8
Фторхинолоны	ципрофлоксацин	5.4	5.6	3.7	н.д.	н.д.

Вывод

Анализ антибиотикорезистентности грамположительной микрофлоры показывает, что ее уровень на протяжении 1998-2001 гг. в ГКБ№23 в целом стабилен. Это позволяет сделать вывод об адекватности предпринимаемых в больнице организационных мероприятий (ротация антибактериальных препаратов, тактика выбора эмпирической терапии и т.д.).

Работа выполнена при поддержке РФФИ и РГНФ.

Литература.

1. Фурлетова Н.М., Карп В.П., Мирская М.А., Никитин А.П. Мониторинг спектра и чувствительности выделяемой микрофлоры в стационаре. (наст. сборник)
2. Фурлетова Н.М., Карп В.П., Мирская М.А., Никитин А.П. Мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов. Часть 1. (наст. сборник)
3. Кречикова О.И. Состояние антибиотикорезистентности *Streptococcus pneumoniae* в России // Русский медицинский журнал Пульмонология VIII Российский национальный конгресс «Человек и Лекарство».— 2001.— 8-10.
4. Строганов В.П. Феномен резистентности // Медицина для всех.— 1998.— №5.
5. Сидоренко С.В. Резистентность микроорганизмов и антибак-

- териальная терапия // Русский медицинский журнал.— 1998.— т.6.— №11.
6. Сидоренко С.В. Механизмы антибиотикорезистентности / Антибактериальная терапия: Практическое руководство под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н.— 2000.— М.:Фарммединфо.— 190с.
 7. Скала Л.З., Сидоренко С.В., Нехорошева А.Г., Резван С.П., Карп В.П. Практические аспекты современной клинической микробиологии.- М.:«Лабинформ».- 1997.- 184с.
 8. Белобородова Н.В. Антибиотики гликопептиды: клиническое значение // Русский медицинский журнал.— 1998.— т.6.— №13.
 9. 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.