

На фоне проводимой работы, в Онкоцентре за 2004–2005 года отмечается уменьшение количества *P.aeruginosa*, уменьшение доли *Enterobacter* в 4 раз, *K. pneumoniae*, полное исчезновение *E. coli*, но появление в небольшом количестве примерно 4% *Acinetobacter* и рост MRSA (рис. 6).

Определению резистентности подвергались штаммы, полученные в титре 10^5 и более. На рис. 7 представлена динамика резистентности *P.aeruginosa* в двух центрах за последние два года. В ГКБ №40 РАО 3 на протяжении последних двух лет сохраняется стабильная ситуация резистентности данного патогенна к основным антипсевдомонадным антибактериальным препаратам, но к сожалению, резистентность к амикацину возросла с 56 до 81%. В ОНРИТ Онкоцентра отмечается снижение резистентности *P.aeruginosa* ко всем препаратам с антипсевдомонадной активностью. Особенно важно появление 100% чувствительности к карбапенемам.

По уровню резистентности *K. pneumoniae* в ГКБ №40 отмечается тенденция снижения резистентности к ципрофлоксацину с 57 до 38%, отсутствие нарастания резистентности к амикацину, цефепиму, цефтазидиму. В Онкоцентре складывается более благоприятная картина по резистентности данного возбудителя. Произошло снижение резистентности к амикацину в 5 раз, к левофлоксацину, цефтазидиму, цефепиму. Штаммов *K. pneumoniae* резистентных к карбапенемам нет. (рис. 8).

Выводы

1. В этиологии госпитальных инфекций нижних дыхательных путей у нейрохирурги-

ческих больных в ОРИТ, получающих искусственную респираторную поддержку, ведущую роль играют грамотрицательные бактерии. Структура возбудителей инфекций НДП в нейрохирургических центрах Екатеринбурга соответствует регистрируемой системой NNIS.

2. Внедрение рекомендаций CDC по инфекционному контролю и ограничение назначения антибиотиков с профилактической целью позволило снизить уровень антибиотикорезистентности в Онкоцентре и стабилизировать в ГКБ 40.

3. Стратегии сдерживания устойчивости возбудителей ГИ к антибактериальным препаратам должна являться неотъемлемой частью повседневной работы ОРИТ.

Литература

1. Kollef M. N. Prevention of hospital — associated pneumonia and ventilator — associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32: 1396-405.
2. Heyland D. K., Cook D. J., Griffith L., et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator — associated pneumonia in critical ill patients. *Am J Crit Care Med* 1999; 159: 1249-56.
3. Rello J., Ollendorf D. A., Oster C., et al. Epidemiology and outcomes of ventilator — associated pneumonia in large US database. *Chest* 2002; 122,21: 15-21.
4. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика: Монография. Смоленск, 2004. 296.
5. Руднов В. А. Антибиотикотерапия госпитальных инфекций вызванных *P.aeruginosa*. *Русский медицинский журнал*. 2005; 13(7): 485-490.
6. Руководство по инфекционному контролю в стационаре. Пер. с англ. Под ред. Р. Венцеля, Т. Бревера, Ж.-П. Бутцлера, Смоленск: МАКМАХ, 2003; 272.
7. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Страчунский Л. С., и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей., 2005, 54.
8. Гельфанд Б. Р., Белоцерковский Б. З., Проценко Д. Н. и др. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации РАСХИ М., 2004; 24.

Локальная антибиотикорезистентность в многопрофильном стационаре: достаточна ли ежегодная ее оценка?

Э. А. Ортенберг, Р. М. Хохлявина, Л. В. Шпилькина, Р. Л. Хохлявин

ГОУ ВПО ТюмГМА, ГЛПУ «ТОКБ», кафедра клинической фармакологии Тюменской государственной медицинской академии.

Лаборатория бактериологии Тюменской областной клинической больницы

Резюме

Суммированы данные о динамике чувствительности грампозитивной и грамотрицательной флоры в отделениях многопрофильного стационара к основным антибиотикам на протяжении 2 лет с оценкой через полугодовые интервалы. Для большинства штаммов отмечен более или менее выраженный рост резистентности. У клебсиелл, протей, энтерококков резистент-

Э. А. Ортенберг — профессор.

ность выросла незначительно, а у золотистого стафилококка, КНС, кишечной и синегнойной палочки — существенно, причем в первую очередь — соответственно — в ожоговом отделении и ОРИТ. Обнаружены некоторые локальные особенности резистентности, в частности, относительно низкая антисинегнойная активность цефалоспоринов и карбапенемов и меньшая чувствительность *Acinetobacter* к меропенему в сравнении с имипенемом.

Не подтверждена целесообразность итоговой оценки резистентности микроорганизмов чаще, чем 1 раз в год.

Ключевые слова: локальная антибиотикорезистентность, ОРИТ, ожоговые больные, карбапенемы, цефалоспорины.

Введение

Систематический мониторинг чувствительности к антибиотикам клинически значимых штаммов, выделенных у пациентов лечебного учреждения, является залогом «зрячей», следовательно, более эффективной антибактериальной терапии (АБТ) (1, 2).

Несмотря на то, что определение резистентности микрофлоры (РМ) к антибиотикам в масштабах страны, региона, города сохраняет свое значение, накапливается все больше данных (3) о целесообразности первоочередной оценки локальной резистентности (ЛПУ и даже конкретные отделения, различия РМ в которых могут быть весьма велики). Кроме того, в некоторых исследованиях (4) постулируется большая, чем считалось ранее, динамичность РМ в ЛПУ и отделениях, в связи с чем предлагается оценивать РМ и информировать врачей о характере ее изменений раз в 2-3 месяца.

Для оценки соответствия этих представлений ситуации в многопрофильном стационаре г. Тюмени (Тюменская областная клиническая больница) мы сравнили данные по РМ в отделениях больницы за первое полугодие 2004 и 2005 гг. и суммарно по годам. За указанный период в отделениях больницы специальных мероприятий по ротации антибиотиков, изменению схем их применения не предпринималось, существенных различий в потреблении антибиотиков (по данным больничной аптеки) также не отмечено.

Материал и методы

Оценка РМ проводилась дискдиффузионным методом. Забор клинического материала и определение РМ выполнялись в соответствии с современными стандартами (NCCLS, МУК 4.2.1890-04) (5). В сомнительных случаях проводили параллельное исследование методом серийных разведений на микробиологическом анализаторе «АТВ-expression» (БиоМерье, Франция). Статистическая обработка — непараметрические методы (критерий χ^2).

Результаты

Грампозитивная флора (табл. 1), выделенная у больных из клинического материала (ра-

невое отделяемое, кровь, моча и пр.) как в 2004 г., так и в 2005 г. была представлена в основном золотистым стафилококком и энтерококками, в небольшой степени — коагулазонегативными стафилококками (КНС), что совпадает с общероссийскими данными (6). Всего за каждый год было проанализировано около 400 штаммов, примерно поровну за 1 и 2 полугодие. Около 40% штаммов *S. aureus* были получены из отделения комбустиологии (ОК). При этом в 2004 г. золотистый стафилококк, высеянный в большинстве отделений, проявил достаточную чувствительность (резистентных штаммов (РШ) — 5-11%) к большинству «классических» антистафилококковых антибиотиков: оксациллину, линкомицину, гентамицину, ципрофлоксацину, рифампицину. К ванкомицину резистентности не обнаружено. Иная картина наблюдалась в отношении штаммов, полученных из ОК — резистентность ко всем перечисленным антибиотикам, за исключением ванкомицина, оказалась выше 60%. «Средняя» по стационару резистентность *S. aureus* составила для разных антибиотиков 30-40%, что, по сути дела, является малоинформативным и еще раз подчеркивает целесообразность определения резистентности *S. aureus* для каждого конкретного отделения.

На протяжении 2005 г. число штаммов *S. aureus*, выделенных от больных вне ОК, резистентных к гентамицину, линкомицину и ципрофлоксацину, существенно не возросло. В то же время резистентность к оксациллину и рифампицину увеличилась более, чем в 2 раза. В ОК РМ оставалась высокой, но относительно стабильной (тенденция к повышению на 5-10% в отношении большинства АБ). РШ к ванкомицину, как и ранее, не выявлено, равно как и к фузидиевой кислоте (исследована в нескольких случаях). Данные за каждое полугодие соответствующего года были близки к суммарным данным (заметные колебания наблюдались лишь для рифампицина, что, видимо, связано с небольшим числом исследований), т.е., на протяжении полугода РМ существенно не менялась.

Клинически значимых штаммов КНС в ОК выделено не было. В 2004 г. резистентных

Таблица 1. Динамика резистентности грампозитивной флоры (% резистентных штаммов)

Возбудитель	Антибиотик	Гентамицин	Линкомицин	Оксациллин	Ципрофлоксацин	Ванкомицин	Рифампицин	Ампициллин	Хлорамфеникол
		S. aureus	Вне ОК	9, 11, 10, 8	9, 9, 12, 13	6, 6, 11, 15	7, 5, 7, 4.	0,0,0,0	25, 8, 50, 21.
	ОК	63,65,71, 70.	65, 66, 76, 76.	65, 67, 69, 71.	63, 64, 71, 69.	0,0,0,0	71, 68, 65, 63.	-	-
S. epiderm.		42, 46, 60, 55.	37, 40, 67, 67*.	37, 43, 60, 49.	23, 20, 14, 44*.	0,0,0,0	0, 0, 0, 16.	-	-
E. faecalis		34, 44, 20, 46.	-	-	-	0,0,0,0	-	29, 26, 13, 18.	25, 29, 33, 37.
E. faecium		60, 67, 82, 76.	-	-	-	0,0,0,0	-	80, 73, 91, 79.	12, 17, 4, 6.

Примечание. ОК — отделение комбустиологии.

В табл. 1 и 2 цифры в ячейках последовательно: 1 полугодие 2004 г.; 2004 г суммарно; 1 полугодие 2005 г.; 2005 г суммарно.

* — Различие 2005 — 2004 гг статистически достоверно, $p < 0,05$.

штаммов к ванкомицину и рифампицину не выделено, резистентность к ципрофлоксацину составила 20%. В то же время более 40% штаммов КНС были резистентны к гентамицину, линкомицину и оксациллину. В 2005 г. наблюдалось возрастание резистентности КНС: для линкомицина и ципрофлоксацина, соответственно, в 1,7 и 2,2 раза, для гентамицина и оксациллина — примерно на 10%; появились штаммы, резистентные к рифампицину. Существенные отличия числа РШ по полугодиям отмечены лишь в 2005 г. для ципрофлоксацина. Чувствительность КНС к ванкомицину как в 2004 г., так и в 2005 г. составила 100%.

Анализ уровня резистентности энтерококков был проведен отдельно для *E. faecalis* и *E. faecium*. На протяжении 2 лет в целом и по полугодиям он существенно не колебался. В частности, РШ к ванкомицину не было. К ампициллину чувствительность *E. faecalis* была выше 70%, а *E. faecium* — практически отсутствовала (РШ — 80-90%). К хлорамфениколу, напротив, РШ *E. faecium* в 2005 г. было менее 10%, а *E. faecalis* — почти 40%. Гентамицин в отношении обоих видов энтерококка оказался малоактивен: для *E. faecalis* — резистентность на уровне 50% (хотя небольшое число штаммов, полученных в 1 полугодии 2005 г., случайным образом проявило более высокую чувствительность), для *E. faecium* — ниже 30%.

Исследуемая грамотрицательная флора (более 500 штаммов ежегодно) в сравнении с грампозитивной включала большее число возбудителей и ее чувствительность тестировалась к большему числу антибиотиков, включая карбапенемы, цефалоспорины и (для *Acinetobacter*

spp.) защищенные пенициллины (табл. 2). Из ОРИТ получено примерно 10% от всех изученных штаммов, в частности, большая часть штаммов неферментирующих бактерий.

Наибольший удельный вес (около трети) среди выделенных как в 2004 г., так и в 2005 г. штаммов приходился на *E. coli*, удельный вес *P. aeruginosa* составил 20-25%, *Acinetobacter spp.* — около 20%, *Enterobacter spp.* — 12-14%, клебсиелла, протей — менее 10%. Примерно такие же соотношения отмечены и в других работах (7).

В 2004 г. резистентность *E. coli*, полученной от больных вне ОРИТ, к исследуемым антибиотикам (цефалоспорином, фторхинолонам, аминогликозидам) не превышала 10%. РШ к карбапенемам не было. В первом полугодии 2005 г. ситуация оставалась на прежнем уровне, но к концу года процент РШ к гентамицину, цефотаксиму, ципрофлоксацину возрос в 1,5-2 раза.

Резистентность штаммов *E. coli*, полученных от больных в ОРИТ, в 2004 г., к гентамицину, цефотаксиму, ципрофлоксацину — колебалась между 20 и 30%, к амикацину она составила 18%, резистентности к карбапенемам не было. В 2005 г чувствительность *E. coli* в ОРИТ к карбапенемам осталась прежней, но к другим антибиотикам уже в 1 полугодии снизилась весьма существенно, а к концу года число РШ составило: к амикацину — 23%, к остальным препаратам — около 60% (то есть, чувствительность снизилась почти в 2 раза).

Выделенные в 2004 г. вне ОРИТ штаммы *Enterobacter* были высокочувствительны (РШ не обнаружены) к карбапенемам, а также к

амикацину и ципрофлоксацину (5-15% РШ) и менее чувствительны (25-30% РШ) к цефотаксиму и гентамицину. У штаммов, полученных из ОРИТ, резистентность к антибиотикам (исключая карбапенемы) была на 20-30% выше. На протяжении 2005 г. в целом ситуация кардинальным образом не изменилась, но в ОРИТ штаммов *Enterobacter*, резистентных к цефотаксиму, оказалось почти в 2 раза больше, да и «общая» чувствительность к нему снизилась довольно существенно. Почти на 20% в ОРИТ возросло число РШ к ципрофлоксацину.

Неферментирующие бактерии, как уже упоминалось, примерно в 2/3 случаев были получены от больных, находившихся в ОРИТ.

Выделенные как в 2004 г., так и в 2005 г. штаммы *Acinetobacter* оказались практически резистентными к аминогликозидам и ципрофлоксацину (в ОРИТ число РШ выше 70-80%, вне ОРИТ — выше 50%). Вместе с тем достаточно высокой оказалась их чувствительность к ампициллину-сульбактаму (к концу каждого года число РШ не превышало 20%, причем вне зависимости от профиля отделения). Наибольшую активность (0-6% РШ), не снижавшуюся на протяжении 2 лет исследования, проявил имипенем. Активность меропенема была заметно ниже: число РШ вне ОРИТ — к концу 2005 г. — 15% («полугодовые» данные были даже выше), в ОРИТ — 34%.

P. aeruginosa, как уже упоминалось, занимала второе место после *E. coli* по числу выделенных штаммов, причем число штаммов по полугодиям было примерно одинаковым. При этом чувствительность ее к тестируемым антибиотикам как вне, так и в особенности, в ОРИТ оказалась низкой, а динамика резистентности — неблагоприятной, что соответствует общероссийским и мировым тенденциям (8, 9).

Так, в 2004 г. число РШ синегнойной палочки вне ОРИТ даже для карбапенемов превышало 25%, причем преимуществ меропенема, постулируемых в ряде публикаций (10), мы не отметили. В 1 полугодии при небольшом числе оцененных штаммов зафиксирована высокая (62% РШ) резистентность к имипенему, однако суммарными данными за год это не подтвердилось. В ОРИТ число РШ для имипенема составило 41%, для меропенема — 51%. В 2005 г. как в 1 полугодии, так и по итогам года чувствительность к карбапенемам штаммов, выделенных в ОРИТ, значительно снизилась (порядка 70% РШ). Вне ОРИТ выраженное (практически двукратное) повышение числа РШ *P. aeruginosa* наблюдалось только для меропенема.

Резистентность *P. aeruginosa* к амикацину в 2004 г. как вне ОРИТ, так и в ОРИТ была примерно такой же, как для карбапенемов

Таблица 2. Динамика резистентности грамотрицательной флоры (% резистентных штаммов)

Антибиотик		Гентамицин	Амикацин	Имипенем	Меропенем	Амп/Сульб.	Цефотаксим	Цефепим	Цефтазидим	Цефоперазон	Ципрофлоксацин
<i>E. coli</i>	Вне ОРИТ	9, 8, 9, 16.	2, 2, 3, 5.	0, 0, 0, 0	0, 0, 0, 0	-	7, 6, 6, 14.	-	-	-	8, 9, 17, 22.
	ОРИТ	28, 26, 67, 59*.	18, 18, 0, 23.	0, 0, 0, 0	0, 0, 0, 0	-	25, 29, 75, 61*.	-	-	-	24, 23, 67, 56*.
<i>Enterobact.</i>	Вне ОРИТ	26, 25, 37, 34.	7, 4, 10, 14.	0, 0, 0, 0	0, 0, 0, 0	-	21, 30, 56, 47.	-	-	-	14, 14, 15, 12.
	ОРИТ	53, 39, 14, 48.	24, 18, 0, 23.	0, 0, 0, 12.	14, 9, 0, 8.	-	46, 47, 75, 83.	-	-	-	37, 32, 43, 50.
<i>Acinetobact.</i>	Вне ОРИТ	48, 57, 72, 58.	50, 56, 61, 46.	0, 0, 0, 0	48, 24, 33, 15.	12, 19, 20, 12.	-	-	-	-	50, 56, 67, 50.
	ОРИТ	91, 86, 86, 87.	76, 75, 63, 71.	7, 6, 0, 0.	31, 22, 25, 34.	21, 24, 14, 18.	-	-	-	-	79, 75, 62, 62.
<i>P. aeruginosa</i>	Вне ОРИТ	46, 48, 70, 59*.	27, 27, 16, 30.	62, 27, 32, 31.	23, 26, 50, 45*.	-	-	39, 39, 61, 54.	35, 40, 71, 77.	35, 37, 54, 64.	29, 29, 52, 47.
	ОРИТ	74, 61, 80, 76.	53, 50, 57, 62.	43, 41, 68, 69*.	57, 51, 76, 68.	-	-	70, 67, 67, 72.	69, 73, 68, 82.	78, 73, 69, 76.	68, 62, 63, 67.
<i>Klebsiella</i>		24, 18, 31, 18.	10, 7, 6, 5.	0, 0, 0, 0	22, 23, 0, 0.	-	17, 10, 27, 24.	-	-	-	14, 9, 12, 10.
<i>Proteus</i>		0, 8, 17, 23*.	0, 0, 0, 8.	0, 0, 0, 0	0, 0, 0, 0	-	0, 5, 0, 4.	-	-	-	0, 8, 0, 8.

(соответственно, около 30 и 50% РШ), в 2005 г. — тоже возрастала, хотя и не так резко (в ОРИТ — число РШ с 50 до 62%). Полугодовые колебания РМ выражены не были. Гентамицин оказался предсказуемо малоактивным, причем резистентность *P. aeruginosa* к нему продолжала расти (в ОРИТ в 2004 г. РШ — 61%, в 2005 г. — 76%). Резистентными к «антисинегнойным» цефалоспорином (цефтазидим, цефоперазон, цефепим) в ОРИТ на протяжении времени наблюдения было около 70% штаммов (к цефтазидиму в 2005 г. — 82%). Вне ОРИТ в 2004 г. — 30-40%, в 2005 — 55-65% (цефтазидим — 77%). «Полугодовые» колебания во всех случаях были незначительны. Аналогично выглядела ситуация и для ципрофлоксацина.

Эти данные существенно отличаются не только от общероссийских (11), но и от данных, полученных по ОРИТ нашими ближайшими географическими соседями (г. Екатеринбург) (9), где число РШ *P. aeruginosa* в ОРИТ было примерно в 2 раза ниже, чем у нас. Вероятно, частично это связано с тем, что большинство штаммов в нашем исследовании были получены от больных, находившихся в ОРИТ ОК (раневое отделение).

Выделенные штаммы *Proteus* spp. и *K. pneumoniae* в 2004-2005 гг. проявили высокую чувствительность (РШ менее 10%) к карбапенемам, ципрофлоксацину и амикацину, несколько ниже (РШ — порядка 20%) к цефотаксиму и гентамицину. Существенной динамики по полудодиям не обнаружено.

Литература

1. Решедько Г. К. Механизмы резистентности к аминогликозидам у нозокомиальных грамотрицательных бактерий в России: результаты многоцентрового исследования. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2001; 2:111-125.
2. Marr J. J., Moffet H. L., Kurin C.M. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the infectious diseases society of America. *J Infect Disease* 1988; 157: 869-76.
3. Гиссенс И. К. Оценка качества антимикробной химиотерапии. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2001; 2: 133-147.
4. Monnet DL, MacKenzie FM, Lopez-Lozano JM, Beyaert A, et al. Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996-2000. *Emerg Infect Dis*. 2004 Aug; 10(8): 1432-41.
5. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04). *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2004; 4: 306-359.
6. Страчунский Л. С., Галкин Д. В., Козлов Р. С. и др. Эффективность цефоперазона/сульбактама при бактериальном сепсисе: результаты многоцентрового проспективного исследования «ИРИС». *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2003; 4: 318-328.

Обсуждение

Таким образом, для большинства изученных штаммов (как грампозитивных, так и грамотрицательных) на протяжении 2 календарных лет отмечен более или менее выраженный рост резистентности к основным антибиотикам. При этом динамика локальной РМ зависит как от вида микроорганизма, так и от типа отделения, где он выделен. В частности, у клебсиелл, протей, энтерококков на протяжении 2 лет резистентность выросла незначительно, а у золотистого стафилококка, КНС, кишечной и синегнойной палочки — существенно, причем в первую очередь — соответственно — в ожоговом отделении и ОРИТ. Обнаружены некоторые локальные особенности РМ, в частности, низкая антисинегнойная активность цефалоспоринов и карбапенемов и меньшая чувствительность *Acinetobacter* к меропенему в сравнении с имипенемом.

В целом анализ наших данных не подтверждает целесообразности итоговой оценки РМ (с предоставлением данных заинтересованным специалистам, администрации и формулярному комитету) чаще, чем 1 раз в год. Полугодовые «флюктуации» наблюдались, как правило, при небольшом числе исследованных штаммов и, видимо, носили случайный характер.

Кроме того, для обоснованной коррекции алгоритмов антибактериальной терапии в «проблемных» отделениях следует сопоставить полученные бактериологические данные с результатами применения соответствующих антибиотиков у больных, от которых были получены штаммы.

7. Paterson DL, Rossi F, Baquero F, Hsueh PR et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother*. 2005 Jun; 55(6): 965-73
8. Шагинян И. А., Чернуха М. Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 3: 271-285.
9. С. М. Розанова, В. А. Руднов, Е. Ю. Перевалова, В. П. Шилова и др. Сравнительный анализ этиологии и антибиотикорезистентности основных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ различного профиля города Екатеринбурга. *Клин микробиол антимикроб химиотер*. 2005; 7(4): 410-418.
10. Березняков И. Г. Карбапенемы: мифы и действительность. *Клин микробиол антимикроб химиотер*. 2003; 5(2): 126-143.
11. Страчунский Л. С., Решедько Г. К., Эйдельштейн М. В., Стецюк О. У. и др. Сравнительная активность цефепима и других антибиотиков в отношении нозокомиальных грамотрицательных возбудителей инфекций в России. *Клин микробиол антимикроб химиотер*. 2003; 5(3): 259-274.