

Л. Г. Боронина, С. М. Блинова

## ВЫЯВЛЕНИЕ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ДЕТСКОГО СТАЦИОНАРА

Уральский государственный медицинский университет  
Областная детская клиническая больница №1  
г. Екатеринбург

### Аннотация

Инфекции, вызванные нозокомиальными штаммами, имеют большое значение в работе медицинских учреждений, в связи с потенциальной возможностью развития инфекционных осложнений в стационаре. Для получения положительной динамики и лечения возникающих нозокомиальных инфекций, необходима целенаправленная этиотропная антимикробная терапия, для которой важно мониторировать резистентность штаммов к антимикробным препаратам. В данной работе проводится оценка антибиотикорезистентности штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, как одних из наиболее опасных нозокомиальных патогенов, и выявление тенденций дальнейшего развития устойчивости их к антибиотикам.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, нозокомиальные инфекции.

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, всегда находятся в центре внимания медицинских учреждений по многим причинам. Для лечения нозокомиальных инфекций важно знать их этиологию. В этом случае, при целенаправленной антимикробной терапии, возможно получить положительную динамику и излечение. Наиболее важным является своевременно и правильно собрать, доставить материал для исследования, который является диагностически значимым. Только в этих случаях возможно правильно оценить результат микробиологического исследования, определить резистентность к антимикробным препаратам. Для слежения за нозокомиальной инфекцией важно исследовать такие биоматериалы как кровь, ликвор, моча, трахеобронхиальный аспират, раневое отделяемое, катетеры, истинная мокрота.

*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* — микроорганизмы, наиболее часто имеющие потенциальную возможность вызвать инфекционные осложнения в стационаре, поэтому важно мониторировать резистентность к антимикробным препаратам этих бактерий для этиотропного целенаправленного применения антибиотиков и лечения возникающих инфекций, вызванных нозокомиальными штаммами.

**Целью исследования** явилось изучение антибиотикограмм штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, полученных из различных клинически значимых биоматериалов в проблемных отделениях Областной детской клинической больницы №1 в 2010–2012 гг., для оценки антибиотикорезистентности данных штаммов и возможного выявления тенденций дальнейшего развития устойчивости к антибиотикам выявленных ведущих нозокомиальных патогенов.

Проведено микробиологическое исследование 5595 проб от 3384 больных в 2010 г.; 8039 проб от 5361 больных в 2011 г.; 9030 проб от 6736 больных в 2012 г. Исследовали клинически значимые образцы биоматериалов из отделений стационара: реанимационные и патологии новорожденных, хирургические отделения и отделение гемодиализа. Штаммы *P. aeruginosa* и *A. baumannii* выделены преимущественно из следующих биопроб: кровь, ликвор, моча, трахеобронхиальный аспират, раневое отделяемое, катетеры. А так же материал со слизистой носоглотки. Из обследованных проб диагностически значимых материалов, используя традиционные микробиологические методы, выделено 334 штамма *P. aeruginosa*, 94 штамма *A. baumannii*. Определяли чувствительность к следующим

антисинегнойным антибиотикам: амикацину, гентамицину, меропенему, имипенему, цефтазидиму, цефепиму, пиперациллину/тазобактаму, тикарциллину/клавуланату, левофлоксацину, ципрофлоксацину, полимиксином В и Е, выборочно — к цефоперазону, дорипенему. *A. baumannii* дополнительно тестировался к ампициллину/сульбактаму. В исследование также вошли выделенные в 2013 г. штаммы *A. baumannii* реанимационного отделения. Оценка результатов чувствительности к антибиотикам осуществлялась по категориям чувствительности/резистентности: S — чувствительные штаммы, I — умеренно-резистентные, R — резистентные. Для идентификации и тестирования на чувствительность к антибиотикам использовали автоматические бактериологические анализаторы «MicroScanWalkAway 96», SENSITITRE (TREK Diagnostic Systems), полуавтоматический бактериологический анализатор «ATB Expression» («bioMerieux»), а также диско-диффузионный метод по стандартной методике в соответствии с МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [5] и стандартами EUCAST и CLSI 2011 года. С 2011 года проводили тестирование штаммов на наличие металло-β-лактамаз по скрининговой методике с использованием

парных дисков: имипенем и имипенем + ЭДТА, меропенем и меропенем + ЭДТА (BIO-RAD).

Частота встречаемости штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii* в отделениях больницы различна, как и частота распределения их по отделениям отличается и зависит от диагноза больных: штаммы *P. aeruginosa* от больных муковисцидозом выделяются чаще, чем от больных с другими диагнозами. Анализ частоты выделения штаммов *A. baumannii* показал, что 40% случаев выявления этой бактерии приходится на реанимационные отделения и только 10% — на хирургические отделения, что сопоставимо с результатами исследований ряда авторов [3, 4]. По объективным причинам, не всегда удается провести тестирование к одним и тем же антибиотикам одним и тем же методом на одном и том же оборудовании, поэтому количество изолятов, протестированных к тем или другим антибиотикам, неодинаково (табл. 1).

В нашем исследовании в 2010 г. наибольшую активность в отношении *P. aeruginosa* проявляли полимиксин В (100% чувствительных штаммов) и полимиксин Е (97,8% чувствительных штаммов, резистентный штамм всего 1). В ходе исследования выявлено, что к пиперациллину/тазобактаму 22,95% и к тикарциллину/клавуланату 34,7% штаммов оказались резистентными.

Таблица 1

Количество штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, протестированных к антибиотикам

Антибиотик	<i>P. aeruginosa</i>			<i>A. baumannii</i>		
	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
амикацин	105	113	100	27	28	22
гентамицин	76	84	81	19	21	22
тикарциллин/клавулановая кислота	98	106	102	21	21	26
пиперациллин/тазобактам	61	101	106	11	9	22
имипенем	86	112	102	21	19	19
меропенем	94	93	92	22	22	20
дорипенем	-	2	1	-	-	-
цефтазидим	92	107	93	20	25	19
цефоперазон	20	1	2	6	1	1
цефепим	75	91	83	20	22	20
ципрофлоксацин	97	112	33	20	21	4
левофлоксацин	40	48	24	11	17	11
полимиксин В	10	11	4	1	-	-
полимиксин Е	45	48	12	7	7	2
ампициллин/сульбактам	-	-	-	20	26	20

При тестировании к цефалоспорином III–IV поколений выявлена резистентность к цефтазидиму у 28,26% штаммов, цефоперазону — 70% штаммов, цефепиму — 20%. Из группы карбапенемов тестировались имипенем и меропенем. Резистентными к имипенему оказались 31,4% тестируемых штаммов. Меропенем проявил несколько большую активность в сравнении с имипенемом — резистентных штаммов выявлено 15,96%.

Выявлено 30,26% резистентных к гентамицину штаммов, к амикацину — 20%. Из фторхинолонов к ципрофлоксацину выявлено 23,7% резистентных штаммов, к левофлоксацину — 22,5%.

В 2011 году наибольшую активность в отношении *P. aeruginosa* проявляли полимиксин В (90,9% чувствительных штаммов) и полимиксин Е (97,9% чувствительных штаммов, 1 резистентный штамм). К пиперациллину/тазобактаму 10,89% и к тикарциллину/клавуланату 18,86% штаммов оказались резистентными. При тестировании к цефалоспорином III–IV поколений выявлена резистентность к цефтазидиму у 11,21% штаммов, цефепиму — 10,9%. Из группы карбапенемов тестировались имипенем, меропенем и дорипенем. Резистентными к имипенему оказались 20,54% тестируемых штаммов. Меропенем проявил несколько большую активность в сравнении с имипенемом — резистентных штаммов выявлено 18,82%. 2 штамма были протестированы к дорипенему: 1 оказался чувствительным, 1 — резистентным (для оценки пользовались стандартами EUCAST 2011 года).

Выявлено 14,29% резистентных к гентамицину штаммов, к амикацину — 12,39% резистентных штаммов *P. aeruginosa*. Из фторхинолонов к ципрофлоксацину выявлено 12,5% резистентных штаммов, к левофлоксацину — 12,5%.

В 2012 году наибольшую активность в отношении *P. aeruginosa* проявляли полимиксин В и полимиксин Е (все исследованные штаммы чувствительны). К пиперациллину/тазобактаму 7,54% и к тикарциллину/клавуланату 20,58% штаммов оказались резистентными. Выявлена резистентность к цефтазидиму у 8,6% штаммов, цефепиму — 6,02%. Из группы карбапенемов тестировались имипенем, меропенем и дорипенем. Резистентными к имипенему оказались 15,69% тестируемых штаммов.

Меропенем проявил несколько большую активность в сравнении с имипенемом — резистентных штаммов выявлено 10,87%. 1 штамм протестирован к дорипенему, оказался резистентным (для оценки пользовались стандартами EUCAST 2011 года). Выявлено 3,7% резистентных к гентамицину штаммов, к амикацину — 1%. Из фторхинолонов к ципрофлоксацину выявлено 6,06% резистентных штаммов, к левофлоксацину — 4,17%.

В 2010 году активность в отношении *A. baumannii* проявляли полимиксин Е и имипенем (100% чувствительных штаммов). К меропенему выявлен лишь 1 умеренно-резистентный штамм.

В ходе исследования выявлено, что к пиперациллину/тазобактаму оказались резистентными 9,1% штаммов, к тикарциллину/клавуланату — 5,2% штаммов, к ампициллину/сульбактаму резистентных штаммов не выявлено, штаммов с умеренной резистентностью 10%. При тестировании цефалоспоринов III–IV поколений выявлена резистентность к цефтазидиму у 25% штаммов, к цефоперазону все 6 протестированных штаммов оказались резистентными, к цефепиму — 35%. Аминогликозиды: выявлено 26,32% резистентных к гентамицину штаммов, к амикацину — 40,74%. Из фторхинолонов к ципрофлоксацину выявлено 25% резистентных штаммов, к левофлоксацину — 27,27%.

В 2011 году наибольшую активность в отношении *A. baumannii* проявлял меропенем (100% чувствительных штаммов). К имипенему и полимиксину Е выявлено лишь по 1 умеренно-резистентному штамму. В ходе исследования выявлено, что к пиперациллину/тазобактаму 11,11%, к тикарциллину/клавуланату 9,52% и к ампициллину/сульбактаму 7,69% штаммов оказались резистентными. При тестировании цефалоспоринов III–IV поколений выявлена резистентность к цефтазидиму у 20% штаммов, к цефоперазону 1 протестированный штамм оказался резистентным, к цефепиму — 18,18%. Аминогликозиды: выявлено 28,57% резистентных к гентамицину штаммов, к амикацину — 17,86%. Из фторхинолонов к ципрофлоксацину выявлено 19,23% резистентных штаммов, к левофлоксацину — 23,53%.

В 2012 году наибольшую активность в отношении *A. baumannii* проявляли имипенем и меропенем, ципрофлоксацин и левофлок-

сацин, полимиксин Е (100% чувствительных штаммов).

В ходе исследования выявлено, что к пиперациллину/тазобактаму 22,73%, к тикарциллину/клавуланату 11,53% и к ампициллину/сульбактаму 5% штаммов оказались резистентными. При тестировании цефалоспоринов III-IV поколений выявлена резистентность к цефтазидиму у 15,79% штаммов, к цефоперазону 1 протестированный штамм оказался резистентным, к цефепиму — 5%. Аминогликозиды: выявлено 23,81% резистентных к гентамицину штаммов, при тестировании к амикацину — 13,64% резистентных штаммов.

В соответствии с представленными данными, резистентные штаммы *P. aeruginosa* обнаружены ко всем антисинегнойным антибиотикам, взятым в тестирование. Тем не менее, в целом можно отметить снижение уровня резистентности к антибиотикам выделенных изолятов.

Наибольшую чувствительность *P. aeruginosa* демонстрирует по отношению к полимиксидам; эта тенденция сохраняется на протяжении всех трех лет. Однако этот класс антибиотиков для лечения, в частности, в педиатрии применяется ограниченно. Поэтому важно проследить тенденции возможного развития резистентности для других классов антибактериальных препаратов. В отношении имипенема (карбапенемы) наблюдается снижение количества резистентных штаммов, в отношении меропенема можно говорить о сохранении более низкого уровня резистентности (в среднем 15%) в течение анализируемого периода, что сопоставимо с данными ряда авторов [1, 2]. Скорее всего, это свидетельствует об отсутствии новых высоко резистентных штаммов *P. aeruginosa*, а также о том, что в большинстве клинических ситуаций карбапенемы остаются актуальными препаратами для лечения таких инфекций.

Цефалоспорины III-IV поколений, ингибиторзащищенные β-лактамы: наблюдается снижение обнаружения резистентных штаммов. Аминогликозиды: за трехлетний период наблюдается снижение количества резистентных штаммов. Также наблюдается снижение количества резистентных штаммов. *A. baumannii* к фторхинолонам. На протяжении трехлетнего периода выделенные изоляты *A. baumannii*

демонстрировали неплохую чувствительность к большинству антибиотиков, взятых в тестирование. Все выделенные штаммы чувствительны к имипенему и меропенему, что делает эти препараты наиболее востребованными для лечения в проблемных отделениях стационара. Цефалоспорины III-IV поколений, фторхинолоны: наблюдается снижение частоты обнаружения резистентных штаммов.

В отношении пиперациллина/тазобактама и тикарциллина/клавуланата отмечается увеличение количества выделенных резистентных штаммов; а для ампициллина/сульбактама такой тенденции не обнаружено, что сопоставимо с данными других исследований [2, 4]. Если к амикацину (аминогликозиды) в течение трех лет количество резистентных изолятов падает, то к гентамицину их число остается примерно на одном уровне.

Обращает на себя внимание, что в 2013 г. в реанимационном отделении впервые выделены 13 штаммов *A. baumannii*, характеризовавшихся высокой резистентностью практически ко всем классам антибактериальных препаратов (панрезистентность). Клинически значимыми образцами биоматериалов послужили отделяемое трахеи и в одном случае мазок из зева. Все пациенты реанимационного отделения — это дети до года, находившиеся в тяжелом состоянии: гипоксия, недоношенность, пневмонии, а также перенесшие тяжелые операции в кардиохирургическом отделении другого стационара. При анализе антибиотикограмм выявлено 10 штаммов *A. baumannii*, резистентных ко всем тестируемым антибактериальным препаратам; 3 штамма проявляли чувствительность к тетрациклину, 2 — к полимиксину Е, один изолят был чувствителен к миноциклину. У всех штаммов *A. baumannii*, выделенных от этих больных, фенотипически выявлена продукция металло-β-лактамаз. Факт появления в реанимационном отделении штаммов *A. baumannii*, продуцирующих металло-β-лактамазы, позволяет предположить вероятность нарастания антибиотикорезистентности в ближайшем будущем и может представлять очень серьезную проблему персистенции в отделении ацинетобактеров, резистентных ко всем классам антибактериальных препаратов. Несмотря на обнаружение резистентных штаммов *A. baumannii* в 2013 г., в последующем при исследовании материалов

из отделения реанимации не были обнаружены штаммы *A. baumannii* с продукцией металло- $\beta$ -лактамаз.

### Выводы.

*P. aeruginosa* и *A. baumannii*, безусловно, являются одними из самых опасных нозокомиальных патогенов [7].

Однако в нашем исследовании за период изучения в целом не прослеживается нарастания их резистентности к антибиотикам. Этому способствует несколько факторов, в частности: соблюдение санитарно-противоэпидемического режима в отделениях стационара; эффективное проведение мероприятий инфекционного контроля в проблемных отделениях стационара; адекватная антибактериальная политика, осуществляемая силами не только клиницистов, но и отделом клинической фармакологии при непосредственном участии специалистов лаборатории клинической микробиологии.

Представленные данные за период изучения не позволяют говорить о наличии нозокомиальной инфекции; скорее всего речь может идти о колонизации макроорганизма. Тем не менее,

к ряду антибиотиков наблюдается нарастание резистентности выделенных изолятов в течение исследуемого периода. Так, нельзя рекомендовать в качестве средств, в особенности, монотерапии инфекций, вызванных *A. baumannii*, пиперациллин/тазобактам и тикарциллин/клавуланат тикарциллин/клавуланат для *P. aeruginosa*. Применение карбапенемов для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, требует постоянного слежения (мониторинга) за возможным нарастанием антибиотикорезистентности.

Проблема антибиотикорезистентности, в особенности нозокомиальных патогенов, всегда будет значимой в проблемных отделениях стационаров. Только междисциплинарный подход, включающий в себя мероприятия инфекционного контроля, адекватное применение имеющихся антибактериальных препаратов, оптимизацию режимов дозирования и разумное применение новых антибиотиков может как-то затормозить широкое распространение этого феномена. «Резистентность создается человеком, и только человек может решить эту проблему» [6].

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Агеев В. А. Чувствительность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, к антибиотикам различных групп/Агеев В. А., Партина И. В., Лисицына Е. С., Батыршин И. М., Попенко Л. И., Шляпников С. А., Ильина Е. Н., Сидоренко С. В. // Антибиотики и химиотерапия.— 2013.— Т. 58, №3-4.— С. 10-14.
2. Виноградова К. А. Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам: резистенция, ее объем, разнообразие и развитие/Виноградова К. А., Булгакова В. Г., Полин А. Н., Кожевин П. А. // Антибиотики и химиотерапия.— 2013.— Т. 58, №5-6.— С. 38-48.
3. Горбич Ю. Л. Значение адекватной эмпирической терапии при нозокомиальных инфекциях, вызванных *Acinetobacter baumannii*/Горбич Ю. Л., Карпов И. А. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.— 2012.— Т. 14, №1.— С. 67-73.
4. Мартинович А. А. Динамика антибиотикорезистентности и эпидемиология инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*, в России/Мартинович А. А. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.— 2010.— Т. 12, №2.— С. 96-105.
5. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания 4.2.1890-04.— М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004.— 91 с.
6. Страчунский Л. С. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России/Страчунский Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова С. Н. // Болезни и антибиотики.— 2012.— Т. 1, №6.— С. 7-10.
7. Шагинян И. А. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности/Шагинян И. А., Чернуха М. Ю. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.— 2005.— Т. 7, №3.— С. 271-285.