

О.Н. Воробьева, Р.Н. Лебедева

## АНАЛИЗ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ К АНТИБИОТИКАМ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

*ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, г.Новокузнецк*

**Реферат.** Изучена чувствительность 457 госпитальных штаммов микроорганизмов, выделенных от больных отделения реанимации и интенсивной терапии «ГКБ №1», к антибиотикам диско-диффузионным методом. Изоляты *Acinetobacter* spp. и *Pseudomonas aeruginosa* обладали высокой резистентностью к большинству антибактериальных препаратов, но были чувствительны к нетилмицину, меропенему и полимиксину В. При инфекциях, вызываемых представителями семейства Enterobacteriaceae, для лечения можно использовать карбапенемы (меропенем и имипенем), цефалотин и фторхинолоны. *Enterococcus* spp. сохраняли 100% чувствительность к линезолиду, в 64,7% – к офлоксацину, в 61,8% – к ванкомицину и в 54,3% – к ципрофлоксацину. *Staphylococcus aureus* оксациллинорезистентные составили 72,6%, они в 100% случаев были чувствительны только к линезолиду, в 96,7% – к фузидиевой кислоте и новым аминогликозидным антибиотикам – нетилмицину (79,3%) и амикацину (65,2%). Среди коагулазоотрицательных стафилококков не было выделено резистентных штаммов к гликопептидным антибиотикам и цефалотину, оксациллиноустойчивыми оказались 38,5% культур.

**Ключевые слова:** госпитальные инфекции, микробиологический мониторинг возбудителей, антибиотикорезистентность

Госпитальные инфекции (ГИ) и гнойно-воспалительные осложнения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) остаются одной из существенных причин неблагоприятных исходов, удлинения сроков госпитализации и увеличения финансовых затрат на лечение. По данным многоцентрового когортного исследования [5], частота инфекций различной локализации в ОРИТ составила 18,9%, при этом в 65% случаев инфекции относились к госпитальным. Летальность среди пациентов без признаков инфекции в приведенном исследовании составляла 16,9%, а среди пациентов с инфекциями достигала 53,6%.

Большинство инфекций в ОРИТ имеет полимикробный характер и вызывается «проблемны-

ми» полирезистентными штаммами микроорганизмов - энтеробактериями, синегнойной палочкой, ацинетобактериями, золотистым и коагулазонегативным стафилококками и энтерококками [1, 2, 4, 5, 6]. Наиболее опасным и проблемным госпитальным патогеном является *Pseudomonas aeruginosa*, имеющим множественные и быстро формирующиеся (на этапе первой линии antimикробной терапии) механизмы резистентности, в том числе и к препаратам, обладающим антисинегнойной активностью [1].

Целью настоящей работы было выяснение реальной картины антибиотикорезистентности среди возбудителей ГИ в ОРИТ крупнейшей больницы Юга Кузбасса – МЛПУ «ГКБ № 1» г. Новокузнецка.

### Материалы и методы

Изучены 457 штаммов микроорганизмов, выделенных от пациентов ОРИТ, находившихся на лечении более 48 часов в 2006-2011 гг. Их чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом с применением стандартных дисков на средах АГВ и Мюллера-Хинтона. Интерпретацию результатов осуществляли согласно критериям NCCLS [7]. Результаты антибиотикограмм внесены в персонализированную базу данных «Возбудители ВБИ», созданную в программе электронных таблиц Microsoft Excel-2003.

### Результаты и их обсуждение

Этиологическая структура тяжелых ГИ в ОРИТ зависит от локализации патологического процесса. Так, при инфекциях дыхательных путей и раневых наиболее часто встречаются грамотрицательные бактерии (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства Enterobacteriaceae), на долю которых приходится соответственно 70,4% и 62,6%. При перитонитах и у тяжелых онкологических больных гнойно-воспалительные осложнения связаны с микроорганизмами, естественным биотопом обитания которых является желудочно-кишечный тракт, энтерококки (27,1%)

и *Escherichia coli* (20,0%). Это свидетельствует о том, что хирургическое лечение, химиотерапия и облучение влияют на состояние естественных анатомических барьеров макроорганизма и ведут к изменению патогенности представителей микрофлоры, постоянно обитающих на коже и слизистых оболочках [3].

Результаты оценки антибиотикочувствительности наиболее значимых госпитальных возбудителей представлены в таблицах 1, 2.

*Acinetobacter baumannii* чаще всего выделялся у больных с гнойно-воспалительными процессами в ОРИТ. Штаммы этого вида обладали высокой устойчивостью к большинству изученных антибиотиков: к цефалоспорином I-III-IV поколений, фторхинолонам, гентамицину, амикацину, левомицетину, ампициллину и др. Наибольшую чувствительность ацинетобактерии проявляли к нетилмицину (82,5%), меропенему (73,7%) и полимиксину В (71,4%).

*Pseudomonas aeruginosa* занимает второе место в структуре ГИ среди грамотрицательных палочек. Выделенные изоляты отличались высоким уровнем устойчивости к подавляющему числу антибактериальных препаратов, но наиболее активными оставались карбапенемы (меропенем) и полимиксин В (чувствительных культур соответственно 66,2% и 83,5%). Настораживает неуклонный рост числа штаммов, резистентных к антибиотикам, обладающим

антисинегнойной активностью, так к цефтазидиму, который считается «золотым стандартом» лечения синегнойной инфекции, были чувствительны всего 44,4% изолятов, а к цефоперазону – лишь 12,9%. Более половины изученных возбудителей имели высокую чувствительность к аминогликозидам нового поколения – амикацину (58,7%) и нетилмицину (65%), в отличие от фторхинолонов, обладающих низкой активностью (21,1-16,7%).

*Klebsiella spp.* среди энтеробактерий выделялась в ОРИТ чаще всего (в 12,3% случаев) и сохраняла высокую чувствительность к цефалоспорином, кроме цефазолина (8,3%), цефалексина (15,6%) и цефотаксима (34,1%). Практически все культуры проявляли низкий уровень устойчивости к меропенему (15,4%), фторхинолонам (20,8-23,9%), левомицетину (25,0%) и аминогликозидам (20,8-23,9%), за исключением нетилмицина (60,4% резистентных штаммов).

Выделенные изоляты *Enterobacter spp.* были абсолютно чувствительны (100%) к меропенему, офлоксацину и цефалотину, одновременно проявляя высокую устойчивость к амикацину и гентамицину, ампициллину, цефтазидиму и цефалексину. К ципрофлоксацину, нетилмицину, цефазолину и цефепиму чувствительны более половины штаммов. Необходимо отметить более высокий уровень их резистентности по сравнению с другими представителями семейства

Таблица 1

Распределение часто встречаемых грамотрицательных палочек по степени чувствительности к антибиотикам в ОРИТ, %

Виды Антибиотики	УПЭ			НГОБ	
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>
Ампициллин	12,3	8,3	5,6	35,3	1,1
Цефазолин (ЦС I)	50,0	8,3	56,5	16,6	0,0
Цефалотин (ЦС I)	66,7	100,0	100,0	0,0	16,6
Цефалексин (ЦС I)	64,9	15,6	9,8	0,0	3,4
Цефотаксим (ЦС III)	100,0	34,1	30,0	7,6	2,8
Цефоперазон(ЦС III)	74,5	45,7	34,3	12,9	5,7
Цефтриаксон(ЦС III)	82,9	64,0	42,9	18,6	1,7
Цефтазидим (ЦС III)	75,0	69,2	5,3	44,4	5,7
Цефепим (ЦС IV)	92,9	44,8	57,6	29,9	12,0
Меропенем	100,0	84,6	100,0	66,2	73,7
Гентамицин (АГ)	94,1	76,9	11,1	15,5	8,8
Нетилмицин (АГ)	64,9	39,6	56,5	65,0	82,5
Амикацин (АГ)	93,7	79,2	0,0	58,7	14,7
Ципрофлоксацин(ФХ)	68,8	76,1	50,1	21,1	5,2
Офлоксацин (ФХ)	96,7	79,2	100,0	16,7	4,3
Левомецетин	74,1	75,0	25,9	2,0	2,5
Полимиксин В	-	-	-	83,5	71,4
Рифампицин	-	-	-	3,8	41,4

кишечных бактерий, что связано с продукцией плазмидных бетаактамаз расширенного спектра (ESBL), способных инактивировать цефалоспорины III поколения.

Культуры *Escherichia coli* характеризовались высокой чувствительностью практически ко всем используемым антибактериальным препаратам, кроме ампициллина (12,3%). Среди цефалоспоринов наибольшая частота устойчивости была в отношении цефазолина (50%).

*Enterococcus spp.*, удельный вес которых в этиологической структуре ГИ возрастает с каждым годом, сохраняли 100% чувствительность только к линезолиду, в 64,7% – к офлоксацину, в 61,8% – к ванкомицину и в 54,3% – к ципрофлоксацину. Наблюдался высокий уровень резистентности к линкомицину, аминогликозидам, эритромицину, бетаактамам, в том числе и к цефалоспоринам. В виду частого применения ванкомицина происходит селекция устойчивых к этому препарату штаммов, что создает серьезную проблему при выборе схем эффективной антибактериальной терапии энтерококковых инфекций.

При оценке антибиотикограмм *Staphylococcus aureus* обращает на себя внимание высокая частота устойчивых к оксациллину вариантов – 72,6%, которые сохраняли 100% чувствительность только к линезолиду и к фузидиевой кислоте (96,7%). Препаратами первого ряда могут также являться новые аминогликозидные анти-

биотики – нетилмицин и амикацин (соответственно 79,3% и 65,2% чувствительных культур), второго – рифампицин, доксициклин и офлоксацин; резистентность к ципрофлоксацину выявлена более чем в 70% случаев. Вызывает тревогу рост устойчивых к ванкомицину штаммов (VRSA) - 39,4%. Таким образом, проблема ванкомицинрезистентности становится реальной и для России.

Коагулазоотрицательные стафилококки были высоко чувствительны ко всем изученным препаратам, прежде всего к гликопептидным антибиотикам и цефалотину. Оксациллиноустойчивыми оказались 38,5% культур, чувствительность к рифампицину и эритромицину была невысокой – 42,9% и 14,3% соответственно.

Полученные в ходе настоящего исследования данные по распространению резистентности возбудителей имеют принципиальное значение для обоснования адекватного лечения ГИ и инфекционных осложнений в ОРИТ.

**Выводы:**

1. В связи со значительными различиями чувствительности возбудителей гнойно-септических инфекций тактика применения антибиотиков в ОРИТ должна формироваться с учетом локальной картины их антибиотикорезистентности.

2. Проведение эмпирической антибактериальной терапии тяжелых и крайне тяжелых инфекций сопряжено с высоким риском неудачи.

Таблица 2

Распределение грамположительных кокков по степени чувствительности к антибиотикам в ОРИТ, %

Антибиотики	Стафилококки		<i>Enterococcus spp.</i>
	коагулазо-положительные	коагулазо-отрицательные	
Оксациллин	27,4	61,5	-
Ампициллин	2,6	90,9	28,6
Цефазолин (ЦС I)	29,4	94,4	7,4
Цефалотин (ЦС I)	44,8	100,0	0,0
Цефалексин (ЦС I)	45,2	80,0	7,7
Цефотаксим (ЦС III)	40,0	82,4	26,3
Гентамицин (АГ)	32,1	86,4	10,8
Нетилмицин (АГ)	79,3	66,7	25,7
Амикацин (АГ)	65,2	96,7	31,1
Эритромицин	30,2	14,3	18,8
Ципрофлоксацин (ФХ)	22,8	82,4	54,3
Офлоксацин (ФХ)	54,3	88,9	64,7
Доксициклин	56,3	57,1	25,1
Фузидиевая кислота	96,7	91,9	-
Ванкомицин (ГП)	60,6	100,0	61,8
Линезолид (ГП)	100,0	100,0	100,0
Линкомицин	36,5	78,8	4,4
Рифампицин	57,4	42,9	34,9

Наиболее полно перекрыть весь спектр потенциальных патогенов можно при использовании комбинации карбапенемных антибиотиков с гликопептидами или линезолидом. Однако они должны использоваться как препараты резерва и назначаться только при лечении жизнеугрожающих состояний.

3. В отношении госпитальных инфекций, вызываемых *Pseudomonas aeruginosa*, наиболее активными являются карбапенемы и аминогликозиды (нетилмицин и амикацин), из цефалоспоринов препаратом первой очереди может быть цефтазидим. Высокий уровень чувствительности сохраняется и к полимиксину В, который в настоящее время в России не производится и не импортируется. Около трети выделенных штаммов являются панрезистентными (одновременно устойчивы к цефалоспорином, меропенему, аминогликозидам, фторхинолонам и ампициллину). В столь неблагоприятной ситуации для повышения эффективности терапии необходимо подбирать комбинации препаратов с наименьшим уровнем устойчивости к ним, по данным *in vitro*, и использовать их в максимально допустимых дозах.

4. В связи с циркуляцией в ОРИТ госпитальных штаммов золотистого стафилококка, для включения в формуляр в качестве препаратов выбора рекомендуем линезолид и фузидиевую кислоту (эффективна и для местной терапии поверхностных поражений), нетилмицин и амикацин, а также ванкомицин. В качестве альтернативных препаратов можно использовать рифампицин, доксициклин и офлоксацин. Важно отметить высокую частоту выделения оксациллин- и ванкомицинрезистентных штаммов (72,6% и 39,4% соответственно), что вызывает необходимость включения в схемы эмпирической терапии грамположительных инфекций ванкомицина и линезолида в комбинации с аминогликозидами.

5. Большинство штаммов энтерококков были чувствительны к линезолиду (100%), ванкомицину (61,8%) и фторхинолонам (64,7-54,3%), которые следует использовать при лечении данной инфекции.

6. При высеве из гнойно-воспалительных очагов представителей семейства *Enterobacteriaceae* до получения результатов оценки антибиотикочувствительности возбудителей, с высокой вероятностью успеха, можно использовать карбапенемы (меропенем), цефалотин и фторхинолоны (офлоксацин в первую очередь). В каче-

стве альтернативных препаратов рекомендуются цефалоспорины III-IV поколений. Наибольший уровень резистентности проявляли штаммы энтеробактеров, затем – клебсиелл, а кишечная палочка была чувствительна практически ко всем изученным антибиотикам, кроме ампициллина.

7. Госпитальные штаммы ацинетобактерий обладают множественной лекарственной устойчивостью. Препаратами выбора являются карбапенемы и нетилмицин, альтернативным – рифампицин.

8. Этиологическая структура возбудителей ГИ в ОРИТ и их чувствительность к антибиотикам со временем меняются, поэтому очень важен постоянный микробиологический мониторинг их как для разработки рациональных подходов к использованию антибактериальных препаратов, так и при оценке эпидемиологической ситуации.

## Литература

1. Иванов Д.В. Чувствительность к антибиотикам *Pseudomonas aeruginosa*, выделенным при внутрибольничных инфекциях / Д.В. Иванов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 5. – С. 32-36.
2. Карабак В.И. Микробиологический мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций (на примере отделений реанимации и интенсивной терапии) / В.И. Карабак // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45. № 3. – С. 20-23.
3. Митрохин С.Д. Значимость локального (регионального) микробиологического мониторинга при лечении госпитальных инфекций у больных с онкологической патологией / С.Д. Митрохин, А.А. Соколов, Н.Д. Авилова // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. – Т. 50. № 5-6. – С. 24-28.
4. Сидоренко С.В. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей / С.В. Сидоренко, С.П. Резван, Л.В. Еремина и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. – Т. 50. № 2-3. – С.33-41.
5. Alberti C. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study / C. Alberti, C. Brun-Buisson, H. Burchardi et al. // *Intens. Care Med.* – 2002. – Vol. 28. – P. 108-121.
6. Fagon J.Y. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units / J.Y. Fagon, J. Chastre, A. Vuagnat et al. // *JAMA.* – 1996. – Vol. 20:275, № 11. – P. 866-869.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: Approved standard / Sixth ed. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, 2003.