

## Динамика приобретённой резистентности к бета-лактамам антибиотикам основных грамотрицательных возбудителей инфекций в реконструктивной хирургии в 2004—2008 гг.

Н. С. БОГОМОЛОВА, Л. В. БОЛЬШАКОВ, Т. Д. ОРЕШКИНА, С. М. КУЗНЕЦОВА

Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского РАМН, Москва

### Dynamics of Acquired Resistance in the Main Gramnegative Pathogens of Surgical Infections to Beta-Lactams in 2004—2008

N. S. BOGOMOLOVA, L. V. BOLSHAKOV, T. D. ORESHKINA, S. M. KUZNETSOVA

Academician B.V.Petrovsky Russian Scientific Centre of Surgery, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Изучена резистентность 2134 клинических штаммов основных этиологически значимых видов грамотрицательных бактерий за пятилетний период наблюдения (2004—2008 гг.) к пяти бета-лактамам антибиотикам — цефепиму, пиперациллину/тазобактаму, цефоперазону/сульбактаму, имипенему и цефалоспорины III поколения — цефтазидиму, который в данном исследовании служил препаратом сравнения. Всего проанализирована в динамике резистентность 554 штаммов *E.coli*, 578 штаммов *P.aeruginosa*, 255 штаммов *Acinetobacter* spp., 161 штамма *Proteus mirabilis*, 359 штаммов *Klebsiella pneumoniae* и 227 штаммов *Enterobacter cloacae*. Сравнительный анализ частоты выделения антибиотикоустойчивых штаммов у больных, находившихся на лечении в период 2004—2008 гг., в условиях частого и длительного использования цефоперазона/сульбактама, меропенема и имипенема, показал, что наблюдается нарастание устойчивости ко всем бета-лактамам антибиотикам, в том числе и к ингибиторозащищённым. В значительно меньшей степени это относится к имипенему, однако выделение в 2008 году 39,5% штаммов *P.aeruginosa*, устойчивых к имипенему, подтверждает упомянутую тенденцию. Обращает на себя внимание «стремительный» рост резистентности в 2007 и 2008 гг. штаммов *K.pneumoniae*, *E.cloacae* и *Acinetobacter* spp. к обоим защищённым бета-лактамам в 3—5 раз, достигая соответственно в среднем 56 и 45%, 45 и 35% и 26 и 30% устойчивых штаммов. Это позволяет предположить, что основным механизмом резистентности этих микроорганизмов к защищённым бета-лактамам была гиперпродукция бета-лактамазы CTX-M типа. В пользу этого свидетельствует высокая доля устойчивых к цефепиму штаммов: среди *K.pneumoniae* — 76,8% и среди *Acinetobacter* spp. — 62,2%. Делается вывод о необходимости периодической ревизии политики превентивной антибиотикопрофилактики, которая, являясь надёжной преградой развития послеоперационных осложнений у оперируемых больных, в то же время способствует селекции в госпитальных условиях нозокомиальных штаммов с иными механизмами антибиотикорезистентности.

**Ключевые слова:** нозокомиальные грамотрицательные возбудители, устойчивость, бета-лактамы.

Resistance of 2134 clinical isolates of etiologically significant species of gramnegative bacteria to 5 beta-lactam antibiotics, i. e. cefepime, piperacillin/tazobactam, cefoperazone/sulbactam, imipenem and ceftazidime (the 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin) as the reference drug was investigated for the period of 5 years (2004—2008). In total, 554 strains of *E.coli*, 578 strains of *P.aeruginosa*, 255 strains of *Acinetobacter* spp., 161 strains of *Proteus mirabilis*, 359 strains of *Klebsiella pneumoniae* and 227 strains of *Enterobacter cloacae* were assayed in dynamics. The comparative analysis of the frequency of the antibiotic resistant isolates from the patients treated within 2004—2008 with often and long-term use of cefoperazom-sulbactam, meropenem and imipenem revealed an increase in development of resistance to all beta-lactams, including the inhibitor-protected ones. It least of all concerned imipenem, still isolation of 39.5% of the imipenem resistant strains of *P.aeruginosa* was in favour of the tendency. A dramatic 3—5-fold rise of resistance in 2007 and 2008 in the isolates of *K.pneumoniae*, *E.cloacae* and *Acinetobacter* spp. to both the inhibitor-protected beta-lactams, that averaged 56 and 45%, 45 and 35% and 26 and 30% respectively, deserved attention. It was assumed that the main mechanism of resistance in the isolates to the inhibitor-protected beta-lactams was hyperproduction of beta-lactamase of type CTX-M. The large part of the cefepime resistant isolates of *K.pneumoniae* and *Acinetobacter* spp. (76.8 and 62.2% respectively) was in favour of the assumption. It was concluded that periodical reversion of the policy of preventive antibiotic prophylaxis was necessary, since such a prophylaxis is a reliable barrier to development of postoperative complications and at the same time it promotes selection of nosocomial strains with some other mechanisms of antibiotic resistance under hospital conditions.

**Key words:** nosocomial gramnegative pathogens, resistance, beta-lactams.

© Коллектив авторов, 2010

Адрес для корреспонденции: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.  
Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского РАМН

## Введение

В реконструктивной хирургии ведущую роль играет хирургическое лечение, а антибактериальной терапии отводится сопутствующая (или дополнительная) роль, которая исполняется в двух вариантах: профилактическом и лечебном. Если для предотвращения воспалительно-деструктивных изменений и развития гнойно-воспалительного осложнения достаточно применения антибактериальных препаратов в эмпирическом режиме, исходя из наиболее вероятных возбудителей с предполагаемой чувствительностью, то наличие развившейся хирургической инфекции требует целенаправленной этиотропной терапии.

Условно можно говорить о трех основных группах хирургической инфекции: моноинфекциях, вызванных преимущественно одним микроорганизмом (чаще всего это — инфекции кожи и мягких тканей, вызванные пиогенным стрептококком или золотистым стафилококком); инфекциях полимикробной этиологии (перитонит, абсцессы брюшной полости, инфекции малого таза, аспирационная пневмония, эмпиема плевры и другие, вызванные аэробными или анаэробными микроорганизмами) и о так называемых нозокомиальных (госпитальных) инфекциях у хирургических больных, вызванных резистентной эндогенной или контаминированной госпитальной микрофлорой на фоне сниженной резистентности макроорганизма.

Лечение больных с различными формами госпитальной инфекции остается одной из актуальных проблем в реконструктивной хирургии, несмотря на наличие широкого арсенала противомикробных средств. Среди антибактериальных препаратов беталактамы антибиотики занимают особое и в большинстве случаев лидирующее место в клинической практике, поскольку при высокой бактерицидной активности и хорошем распределении в организме могут применяться в широком диапазоне химиотерапевтических доз, при этом они малотоксичны.

Из беталактамов при госпитальных инфекциях в последние годы наиболее часто применяются цефалоспорины III поколения, которые обычно рассматриваются как базовые средства эмпирической терапии инфекций различной локализации. Это связано с широким спектром их действия и наиболее выраженной активностью в отношении грамотрицательных бактерий (цефотаксим, цефтриаксон), а также и против *Pseudomonas aeruginosa* (цефоперазон, цефтазидим), но при меньшей активности в отношении стафилококков (по сравнению с цефалоспоринами I—II поколения). Цефалоспорин IV поколения цефепим эффективен как против кокковой флоры, так и в отношении грамотрицательных

бактерий (ГОб), но не обладает антистафилококковой активностью. К сожалению, применение этих препаратов не всегда сопровождается ожидаемым эффектом, что в значительной степени обусловлено неуклонным ростом числа резистентных штаммов практически всех видов микроорганизмов.

Механизмы формирования резистентности бактерий к беталактамам хорошо изучены, основным из них является продукция бета-лактамаз (БЛ), разрушающих бета-лактамное кольцо антибиотиков. БЛ синтезируют многие виды бактерий, включая стафилококки, гемофиллы, энтеробактерии, псевдомонады, ацинетобактеры, легионеллы, разные виды анаэробов.

Наибольшее клиническое значение имеет продукция БЛ грамотрицательными бактериями, которая может быть конституитивной или индуцибельной, последняя возрастает либо в присутствии антибиотиков, либо после предшествующего приёма их пациентом [1]. С терапевтических позиций важно, что БЛ обладают неодинаковым инактивирующим эффектом в отношении разных групп беталактамов и поэтому именуется соответственно пенициллиназами, цефалоспоринозами или карбапенемазами. Известно более 300 разновидностей БЛ, при этом существует несколько их классификаций: клиническая (деление на I—V классы по Richmond и Sykes), микробиологическая (деление на молекулярные классы А, В, С и D по K. Bush) [2] и др.

Наибольшую угрозу представляют БЛ расширенного спектра (БЛРС), так как они характеризуются способностью к гидролизу цефалоспоринов I—III поколения, в меньшей степени — IV поколения, хотя и не способны гидролизовать карбапенемы. Продуцирующие их микроорганизмы отличаются ассоциированной резистентностью к антибиотикам других групп, применяемым при тяжёлых инфекциях (аминогликозидам, фторхинолонам и др.).

БЛРС быстро распространяются среди грамотрицательных бактерий, в том числе принадлежащих к другим родам. Наиболее типично наличие БЛРС для *E.coli* и *Klebsiella* spp., эти штаммы, согласно рекомендациям NCCLS, необходимо рассматривать как устойчивые к пенициллинам, цефалоспорином и азтреонаму [3]. Они могут встречаться у нозокомиальных штаммов *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. и многих других энтеробактерий. В последние годы БЛРС все чаще регистрируются у неферментирующих ГОб — *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и др. Факторами риска распространения БЛРС у хирургических больных, особенно в условиях многопрофильного стационара, являются: предшествующая терапия цефалоспоринами III поколения, применение антибиотиков, центральных венозных и мочевых

катетеров, оказание медицинской помощи в ОРИТ, нарушение санитарно-гигиенического режима больными и медицинским персоналом и др.

Для предупреждения разрушения бета-лактамов применяют ингибиторы БЛ, к которым относятся клавулановая кислота, тазобактам и сульбактам. Они обладают собственной, чаще слабо выраженной, бактерицидной активностью и способны необратимо связываться с БЛ, вызывая инактивацию фермента и таким образом защищая от гидролиза антибиотика. В России используют 4 ингибиторозащищённых антибиотика на основе пенициллинов (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) и один — на основе цефалоспоринов III поколения — цефоперазон/сульбактам.

Сульбактам, в отличие от двух других ингибиторов БЛ, обладает выраженной активностью в отношении *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., анаэробов группы *Bacteroides fragilis*. Он потенцирует бактерицидную активность цефоперазона за счёт связывания с ПСБ-2 (в то время как большинство пенициллинов и цефалоспоринов взаимодействуют с ПСБ-1 и ПСБ-3), повышая его активность против БЛ-продуцирующих микроорганизмов, и расширяет антимикробный спектр цефоперазона. В сравнении с ингибиторозащищёнными пенициллинами цефоперазон/сульбактам более эффективен с точки зрения инактивации БЛРС [4]. При комбинировании сульбактама с цефоперазоном возрастает активность в отношении ещё одного проблемного возбудителя в хирургических отделениях — *Stenotrophomonas maltophilia*.

В Российском научном центре имени акад. Б. В. Петровского в течение последних 6—7 лет (2003–2009 гг.) цефоперазон/сульбактам наряду с карбапенемами (имипенемом /циластатинном и меропенемом) входит в перечень наиболее часто используемых препаратов, применяемых как в профилактическом режиме (интраоперационно и в первые 3—5 дней после операции) с целью предупреждения послеоперационных осложнений, так и в режиме этиотропной терапии по деэскалационной схеме. Все назначения антибиотиков в Центре исходят от врачей-химиотерапевтов, входящих в состав лаборатории профилактики и лечения инфекций в хирургии (руководитель — к.м.н. Н. С. Богомолова), где на каждого больного ведётся карта назначений антибиотиков, куда вносятся все данные по обследованию больного и динамика его состояния за весь период проведения антибиотикотерапии. В лаборатории осуществляется комплекс микробиологических исследований и мониторинг эпидемиологической ситуации в Центре с установлением профиля приобретённой резистентности микроорганизмов, выделенных от больных.

Следует отметить, что за 5-летний период (2004—2008 гг.) частота инфекционных осложнений у прооперированных больных по всем отделениям Центра была практически на одинаковом уровне, колеблясь в пределах 1,1—3,5%. Столь благополучная ситуация, на наш взгляд, связана с особенностями контингента поступающих больных, подлежащих плановой госпитализации в отделения реконструктивной хирургии. Это минимизирует такие факторы риска послеоперационных инфекционных осложнений, как продолжительность пребывания в стационаре перед операцией и микробная контаминация области хирургического вмешательства. Кроме того, регулярное проведение санитарно-бактериологического мониторинга и продуманная тактика профилактического назначения антибиотиков во время операции и в ранний послеоперационный период способствуют минимизации таких осложнений, как инфекции в области хирургического вмешательства.

Цель настоящего исследования — проанализировать данные мониторинга приобретённой резистентности к бета-лактамам антибиотикам основных грамотрицательных бактерий, относящихся к нозокомиальным возбудителям инфекций в хирургии, выделенных у больных в 2004—2008 гг.

## Материал и методы

Объектами для исследования были штаммы грамотрицательных бактерий, выделенные из различного клинического материала больных (табл. 1), находившихся на лечении в клинических отделениях Российского научного центра хирургии им. акад. Б. В. Петровского РАМН (табл. 2) за период 2004—2008 гг.

Выделение чистых культур проводилось рутинными методами по общепринятой схеме [5], идентификация микроорганизмов — с помощью Определителя бактерий Берджи и с использованием компьютерных программ. Для идентификации энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов использовали наборы реактивов Mikrolatest ENTEROtest 24 и Mikrolatest NEFERMtest фирмы Pliva-Lachema Diagnostika (Чехия).

Чувствительность к антибиотикам определяли диффузионным методом на агаре Мюллера — Хинтона (Becton Dickinson, США) с использованием двойных серийных разведений, при микробной нагрузке  $1-2 \times 10^7$  клеток). Тестирование чувствительности микроорганизмов проводили в соответствии с рекомендациями NCCLS [6], CLSI 2008 и Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2.1890-04.2004). Применялись диски с антибиотиками, содержащие: цефоперазон/сульбактам (сульперазон) — 75/30 мкг, пиперациллин/тазобактам (тазоцин) — 100/10 мкг, цефтазидим — 30 мкг, цефепим — 30 мкг, имипенем — 10 мкг.

Обработку данных по идентификации микроорганизмов и статистическую обработку осуществляли при помощи компьютерных систем Микроб-2 и Микроб-автомат.

## Результаты и обсуждение

Изучение видового состава грамотрицательных бактерий, которые выделялись у больных клинических отделений Центра в течение по-

**Таблица 1. Биоматериалы, из которых были выделены основные грамотрицательные бактерии (2004—2008 гг.)**

Источник	Число штаммов	%
Моча	1475	45,2
Слизистая трахеи	460	14,1
Раневое отделяемое	269	8,2
T-образная трубка	239	7,3
Мокрота	165	5,1
Слизистая зева	154	4,7
Отделяемое по дренажам	138	4,2
Бронхиальный лаваж	87	2,7
Кровь	79	2,4
Асцитическая жидкость	50	1,5
Жёлчь	28	0,9
Слизистая носа	22	0,7
Центральный венозный катетер	12	0,4
Плевральная жидкость	11	0,3
Трахеостома	3	0,1
Прочие	69	2,1
Всего	3261	100,0

**Таблица 2. Хирургические отделения, в которых были выделены от больных грамотрицательные бактерии (2004—2008 гг.)**

Профиль отделения	Профиль отделения
Болезни аорты и ее ветвей	Болезни печени и жёлчных путей
Аутотрансплантация микрохирургическая	Болезни пищевода и желудка
Врождённые пороки сердца	Пластическая микрохирургия
Ишемическая болезнь сердца	Приобретённые пороки сердца
Кардиореанимация	Проктология
Болезни лёгких и средостения	Челюстно-лицевая микрохирургия
Нейрохирургическое отделение	Хирургическое лечение нарушений ритма сердца
Общая реанимация	Хирургия позвоночника
Пересадка печени	Хирургия сосудов
Пересадка почки	Хирургическое лечение болезни миокарда

следних 5 лет (2004—2008 гг.), показало, что преобладающими микроорганизмами среди грамотрицательных бактерий (независимо от профиля отделения и в большинстве случаев — от источника выделения) были *E.coli*, *P.aeruginosa*, *Proteus* spp., *Acinetobacter* spp. и *Enterobacter* spp. (табл. 3).

Нам представлялось интересным изучить частоту резистентности у клинических штаммов энтеробактерий (*E.coli*, *P.mirabilis*, *K.pneumoniae*, *E.cloacae*) и у неферментирующих грамотрицательных бактерий (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и др.) как возможных продуцентов БЛРС к цефалоспорины III поколения цефтазидиму, а также провести сравнение частоты обнаружения устойчивости представителей этой микрофлоры к другим беталактамным антибиотикам, которые можно использовать для лечения инфекций, вызванных резистентными к цефтазидиму микроорганизмами.

В работе проанализирована резистентность 2134 клинических штаммов основных этиологически значимых видов грамотрицательных бактерий за пятилетний период наблюдения (2004—2008 гг.) к пяти беталактамным антибиотикам — цефалоспорины IV поколения — цефепиму, ингибиторозащищённому уреидопенициллину — пиперациллину/тазобактаму, ингибиторозащищённому цефалоспорины

III поколения — цефоперазону/сульбактаму, карбапенемному антибиотику — имипенему и цефалоспорины III поколения — цефтазидиму, который в данном исследовании служил препаратом сравнения. Всего проанализирована резистентность 554 штаммов *E.coli*, 578 штаммов *P.aeruginosa*, 255 штаммов *Acinetobacter* spp., 161 штамма *Proteus mirabilis*, 359 штаммов *Klebsiella pneumoniae* и 227 штаммов *Enterobacter cloacae* (табл. 4).

Установлено, что резистентность *K.pneumoniae* к цефтазидиму и цефепиму нарастала в течение всего пятилетнего периода наблюдения соответственно с 36,8 и 33,3% в 2004 г. до 78,9 и 76,8% в 2008 г. Также нарастала резистентность к цефтазидиму и цефепиму у изученных штаммов *E.cloacae*. Для этого микроорганизма число устойчивых культур возросло соответственно с 42,8 и 35,0% в 2004 г. до 65,3 и 58,3% в 2007 г. при некотором уменьшении удельного веса устойчивых к обоим препаратам в 2008 г.

Выявлено, что в период с 2004 по 2008 гг. устойчивость штаммов *E.coli* к цефтазидиму и цефепиму возросла соответственно с 15,0 и 12,2% в 2004 г. до 31,7 и 30,7% в 2008 г. Сходная тенденция прослеживалась для штаммов *P.aeruginosa*: наблюдалось увеличение количества устойчивых с 28,8 и 19,6% в 2004 г. до 54,8 и 53,0% штаммов в

Таблица 3. Видовой состав изученных грамотрицательных микроорганизмов

Микроорганизм	Число штаммов (%)*				
	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.
<i>Escherichia coli</i>	79 (8,4)	110 (19,3)	80 (12,5)	116 (12,8)	186 (10,6)
<i>Escherichia</i> spp.	1 (0,1)	8 (1,4)	12 (1,9)	9 (1,4)	14 (0,8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	85 (9,0)	74 (13,0)	85 (13,3)	118 (13,0)	107 (6,1)
<i>Pseudomonas</i> spp.	2 (0,2)	4 (0,7)	4 (0,6)	5 (0,6)	5 (0,3)
<i>Acinetobacter</i> spp.	35 (3,7)	45 (7,9)	37 (5,8)	47 (5,1)	39 (2,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13 (1,4)	35 (6,2)	51 (8,0)	123 (13,5)	97 (5,5)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	9 (1,0)	6 (1,1)	9 (1,4)	18 (2,0)	20 (1,1)
<i>Raoultella</i> spp.	1 (0,1)	—	2 (0,3)	35 (3,9)	65 (3,7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	19 (2,0)	31 (5,4)	49 (7,7)	41 (4,5)	55 (3,1)
<i>Enterobacter</i> spp.	1 (0,1)	2 (0,4)	8 (1,2)	8 (0,9)	14 (0,8)
<i>Pantoea agglomerans</i>	6 (0,6)	1 (0,2)	4 (0,6)	1 (0,1)	2 (0,1)
<i>Serratia</i> spp.	3 (0,3)	5 (0,9)	10 (1,7)	18 (2,0)	22 (1,2)
<i>Citrobacter</i> spp.	22 (2,3)	10 (1,8)	22 (3,4)	7 (0,8)	18 (1,0)
<i>Proteus mirabilis</i>	22 (2,3)	20 (3,5)	18 (2,8)	52 (5,7)	31 (1,8)
<i>Proteus</i> spp.	8 (0,8)	4 (0,7)	17 (2,7)	3 (0,3)	10 (0,5)
<i>Morganella morganii</i>	5 (0,5)	5 (0,9)	12 (1,9)	17 (1,9)	14 (0,8)
<i>Providencia</i> spp.	—	1 (0,2)	3 (0,5)	3 (0,3)	2 (0,1)
<i>Hafnia alvei</i>	—	—	—	1 (0,1)	—
<i>Pasterella aerogenes</i>	—	—	—	1 (0,1)	—
<i>Haemophilus</i> spp.	—	—	2 (0,3)	1 (0,1)	3 (0,2)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	9 (1,0)	15 (2,6)	18 (2,8)	15 (1,7)	19 (1,1)
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	3 (0,3)	9 (1,6)	6 (0,9)	19 (2,1)	26 (1,5)
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	2 (0,2)	3 (0,5)	5 (0,8)	10 (1,1)	11 (0,6)
<i>Burkholderia cepacia</i> complex	1 (0,1)	7 (1,2)	6 (0,9)	7 (0,8)	5 (0,3)
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	—	—	—	2 (0,2)	—
<i>Alcaligenes faecalis</i>	—	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)	1 (0,1)
<i>Aeromonas</i> spp.	—	—	—	2 (0,2)	2 (0,1)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	—	1 (0,2)	—	—	—
<i>Chryseobacterium gleum</i>	—	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)
<i>Rhizobium radiobacter</i>	—	—	1 (0,2)	—	1 (0,1)
<i>Oligella</i> spp.	—	—	—	1 (0,1)	1 (0,1)
<i>Sphingobacterium multivorum</i>	—	—	—	1 (0,1)	—
<i>Kingella denitrificans</i>	—	—	—	—	1 (0,1)
Другие неферментирующие бактерии	14 (1,5)	4 (0,7)	16 (2,5)	6 (0,7)	9 (0,5)
Всего выделено микроорганизмов	946	571	639	908	1756

**Примечание.** \* — процент от общего количества выделенных микроорганизмов (бактерий и грибов).

2008 г., причем, если в 2004—2006 гг. количество устойчивых к цефепиму штаммов *P.aeruginosa* было в 1,5 раза меньше, чем к цефтазидиму, то в последующие два года показатели устойчивости штаммов практически совпадали.

Такая же закономерность, с точки зрения повышения резистентности, наблюдалась и для штаммов *Acinetobacter* spp.: количество резистентных к цефтазидиму и цефепиму повысилось соответственно с 52,0 и 47,9% в 2004 г. до 77,1 и 62,2% в 2008 г. Отмечено также повышение частоты резистентности к цефтазидиму и цефепиму среди штаммов *P.mirabilis* с 12,0 до 24,2 %.

Тенденция повышения частоты выделения устойчивых штаммов отчетливо проявлялась при изучении устойчивости к двум ингибиторозащитным беталактамам. По сравнительной частоте обнаружения штаммов, резистентных к цефоперазону/сульбактаму и пиперациллину/тазобактаму, оба препарата характеризовались близкими показателями. При этом необходимо отметить, что пиперациллин/тазобактам не использовался в Центре около 20 лет, в то время как цефопера-

зон/сульбактам достаточно интенсивно применялся в течение последних семи лет.

Анализ показал, что среди штаммов *E.coli* количество резистентных к цефоперазону/сульбактаму повысилось с 1,2% в 2004 г. до 14,0% в 2008 г. Количество штаммов *E.coli*, устойчивых к пиперациллину/тазобактаму, на протяжении всего периода наблюдения (за исключением 1,2% в 2004 г.) варьировало в пределах от 4,0 до 16,4%, без какой-либо выраженной тенденции в ту или иную сторону.

У штаммов *P.mirabilis* резистентность к цефоперазону/сульбактаму и пиперациллину/тазобактаму варьировала в пределах от 4,9 до 8,4%, а у штаммов *E.cloacae* и *Acinetobacter* spp. отмечалась выраженная тенденция повышения резистентности в 2006—2008 гг. Так, в 2007 и 2008 гг. резистентными к цефоперазону/сульбактаму были 45 и 32% штаммов *Acinetobacter* spp. соответственно.

Анализ опубликованных данных по чувствительности *Acinetobacter* spp. к цефоперазону/сульбактаму показал, что высокая резистентность штаммов этого микроорганизма была выявлена только в клиниках Китая (25—31% штаммов),

**Таблица 4. Резистентность штаммов этиологически значимых грамотрицательных бактерий к изученным беталактам в 2004—2008 гг.**

Микроорганизмы	Число изученных штаммов					Беталактам	Количество резистентных штаммов, %				
	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.		2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.
<i>E.coli</i> (n=554)	81	120	99	140	114	Цефоперазон/сульбактам	1,2	5,4	10,3	12,3	14,0
						Пиперациллин/тазобактам	1,2	10,3	4,0	16,4	9,6
						Цефтазидим	15,0	28,5	40,7	27,6	31,7
						Цефепим	12,2	25,0	29,0	27,9	30,7
						Имипенем	0	0	2,2	0	0
<i>P.mirabilis</i> (n=161)	25	22	24	57	33	Цефоперазон/сульбактам	4,3	4,6	8,4	7,0	6,7
						Пиперациллин/тазобактам	4,3	4,6	8,4	1,7	6,5
						Цефтазидим	12,0	18,4	21,7	8,8	24,2
						Цефепим	12,0	4,6	4,1	8,8	24,2
						Имипенем	0	0	0	1,8	3,0
<i>K.pneumoniae</i> (n=359)	17	39	65	132	106	Цефоперазон/сульбактам	5,9	10,6	23,1	53,8	56,2
						Пиперациллин/тазобактам	5,3	7,9	19,0	38,6	45,3
						Цефтазидим	36,8	44,7	59,3	73,6	78,9
						Цефепим	33,3	28,3	51,6	74,6	76,8
						Имипенем	0	0	0	0,9	3,2
<i>E.cloacae</i> (n=227)	20	42	63	49	53	Цефоперазон/сульбактам	10,5	7,7	36,5	47,9	40,5
						Пиперациллин/тазобактам	15,8	4,8	22,6	38,3	32,1
						Цефтазидим	42,8	48,7	62,9	65,3	52,1
						Цефепим	35,0	24,4	50,9	58,3	45,3
						Имипенем	5,3	0	1,7	2,2	2,2
<i>P.aeruginosa</i> (n=578)	92	83	117	154	132	Цефоперазон/сульбактам	19,4	8,7	25,9	35,7	40,7
						Пиперациллин/тазобактам	24,8	11,2	28,5	38,3	40,5
						Цефтазидим	28,8	45,7	54,5	40,3	54,8
						Цефепим	19,6	25,3	35,0	40,3	53,0
						Имипенем	15,8	11,1	19,4	19,5	39,5
<i>Acinetobacter</i> spp. (n=255)	43	53	49	71	39	Цефоперазон/сульбактам	9,1	1,9	20,0	47,1	32,2
						Пиперациллин/тазобактам	16,6	11,8	14,3	21,1	41,0
						Цефтазидим	52,0	78,3	88,9	69,4	77,1
						Цефепим	47,9	56,0	64,1	69,4	62,2
						Имипенем	4,6	4,4	2,8	3,4	5,9

Турции (26,2%) и Южной Америки (16,7%) (цит. по [7]). Наши данные существенно отличались от европейских и североамериканских показателей, а также от полученных в России исследовательской группой РОСНЕТ в 2006 г. от 2,2 до 3,5% нечувствительных штаммов). Что касается наших данных по резистентности штаммов *Acinetobacter* spp. к цефтазидиму и цефепиму, то они сопоставимы с результатами европейских, американских и российских исследований [7].

Увеличилось число штаммов *K.pneumoniae*, резистентных к цефоперазону/сульбактаму и пиперациллину/тазобактаму, соответственно с 0 и 5,3% в 2004 г. до 56,2 и 45,3% в 2008 г. Как правило, различия в сравнительной частоте выделения штаммов, устойчивых к обоим препаратам, не превышали 5—10%.

Имипенем был лучшим в сравниваемой группе антибактериальных средств. Так, за 5-летний период наблюдения встречались лишь единичные штаммы, устойчивые к нему, среди *E.coli* (2,2%) и *P.mirabilis* (1,8—3,0%), несколько чаще среди *K.pneumoniae* (0,9—3,2%), *E.cloacae* (1,7—5,3%) и *Acinetobacter* spp. (2,8—5,9%). Одновременно с этим

отмечено, что среди штаммов *P.aeruginosa* частота выявления резистентных к имипенему была более высокой и колебалась в период 2004—2007 гг. в пределах 11,1—19,4%, при значительном повышении её к 2008 году (39,5% устойчивых). Полученные нами результаты существенно отличаются от показателей, опубликованных по результатам исследования MISTIC, обобщающих европейские данные по устойчивости к имипенему штаммов *P.aeruginosa* — 29,9% устойчивых, и данные, полученные в США — 14,8%. Наши данные оказались сопоставимыми с результатами, опубликованными исследовательской группой РОСНЕТ (Россия) в 2006 году, где сообщалось о 39% устойчивых к имипенему штаммов [7].

Таким образом, сравнительный анализ частоты выделения штаммов основных грамотрицательных бактерий, этиологически значимых для больных, находившихся на лечении в период 2004—2008 гг., в условиях частого и длительного использования цефоперазона/сульбактама, меропенема и имипенема, позволяет прийти к следующему заключению. Наблюдается нарастание устойчивости ко всем беталактамным

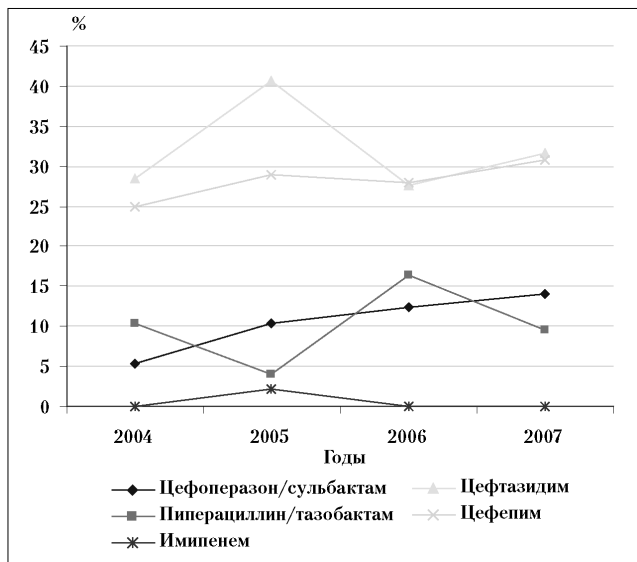


Рис. 1. Динамика резистентности штаммов *E.coli* к бета-лактамам в 2004–2008 гг. (n=554).

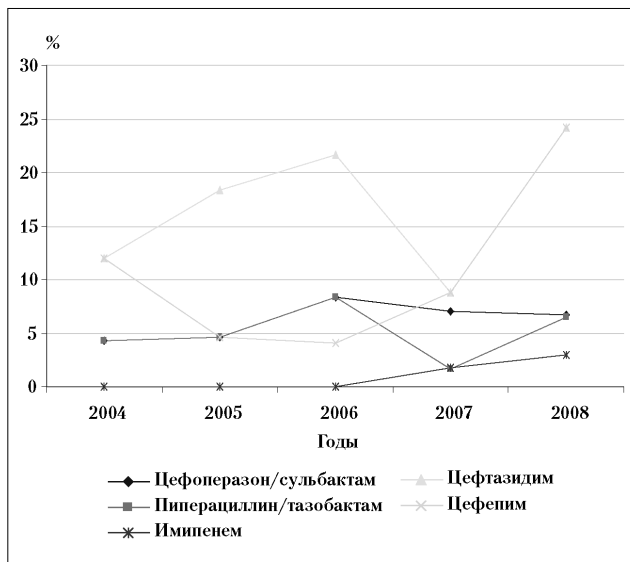


Рис. 2. Динамика резистентности штаммов *P.mirabilis* к бета-лактамам в 2004–2008 гг. (n=161).

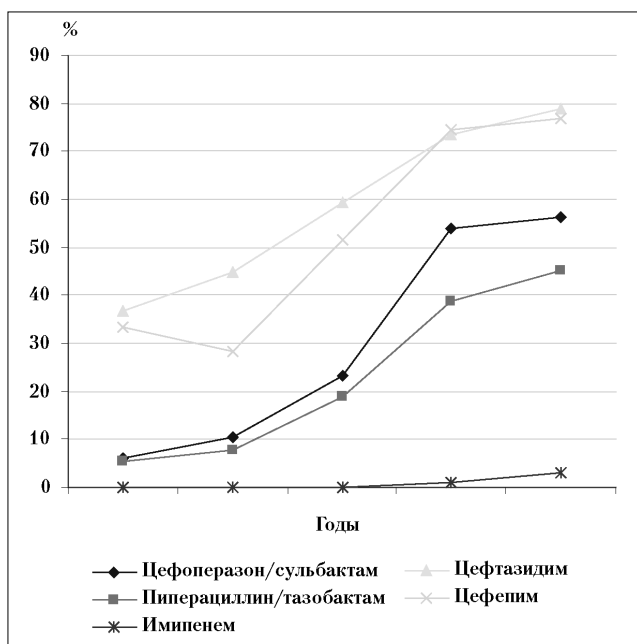


Рис. 3. Динамика резистентности штаммов *K.pneumoniae* к бета-лактамам в 2004–2008 гг. (n=359).

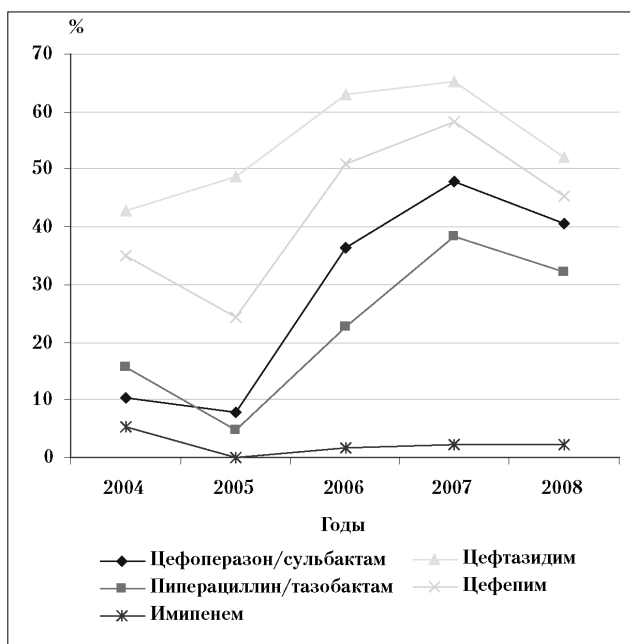


Рис. 4. Динамика резистентности штаммов *E.cloacae* к бета-лактамам в 2004–2008 гг. (n=227).

антибиотикам, в том числе и к ингибиторозащищённым (рис. 1–6). В значительно меньшей степени это относится к имипенему, однако выделение в 2008 году 39,5% штаммов *P.aeruginosa*, устойчивых к имипенему, подтверждает упомянутую тенденцию. (см. рис. 6). Известно, что имипенем, как и другие карбапенемы, в т. ч. до-рипенем, отличаются от других бета-лактамов устойчивостью к гидролизу различными бета-лактамазами, в том числе пенициллиназами, цефалоспориноазами и БЛРС [8]. Обнаруженное повышение частоты резистентности изученных штаммов *P.aeruginosa* с 19,4 до 39,5% в 2008 году,

очевидно [9], обусловлено другими механизмами резистентности, а именно: комбинацией двух механизмов — утратой поринового белка OprD и экспрессией хромосомной бета-лактамазы класса AmpC. Можно предположить, что длительное применение цефоперазона/сульбактама, меропенема и имипенема могло привести к селекции бактерий с иными механизмами резистентности к антибиотикам, что проявилось в повышении частоты выделения в 2007–2008 гг. штаммов *P.aeruginosa*, обладающих иными механизмами резистентности, чем продукция бета-лактамазы.

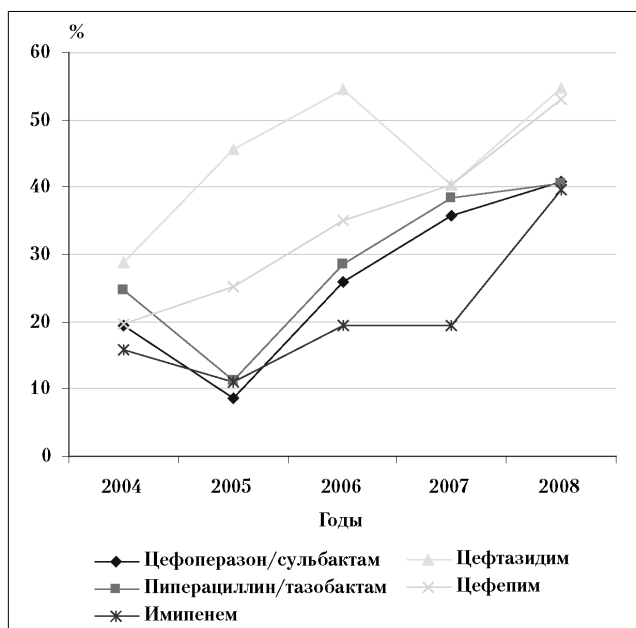


Рис. 5. Динамика резистентности штаммов *P.aeruginosa* к беталактамам в 2004–2008 гг. ( $n=578$ ).

Обращает на себя внимание «стремительный» рост резистентности в 2007 и 2008 гг. штаммов *K.pneumoniae*, *E.cloacae* и *Acinetobacter* spp. к обоим защищённым беталактамам в 3–5 раз, достигая соответственно в среднем 56 и 45%, 45 и 35% и 26 и 30% устойчивых штаммов. Это позволяет предположить, что основным механизмом резистентности этих микроорганизмов к защищённым беталактамам была гиперпродукция бета-лактамазы СТХ-М типа. В пользу этого свидетельствует высокая доля среди изученных штаммов *K.pneumoniae*, устойчивых к цефепиму — 76,8% и среди *Acinetobacter* spp. — 62,2%. Высокий процент устойчивости к цефепиму у продуцентов СТХ-М (по сравнению с БЛРС других типов — SHV и др.) объясняют повышенной гидролитической активностью СТХ-М в отношении цефепима [10]. Учитывая этот факт, цефепим не следует рекомендовать как эффективный препарат для лечения инфекций, обусловленных продуцентами БЛРС.

После имипенема в порядке нарастания частоты обнаружения устойчивых штаммов следовали цефоперазон/сульбактам и пиперациллин/тазобактам — резистентность к этим антибиотикам примерно одинакова, а затем цефепим и цефтазидим.

Как и предполагалось, наблюдалась перекрестная устойчивость к цефтазидиму и цефепиму у большинства штаммов *E.coli* и *K.pneumoniae*, значительно реже она встречалась среди штаммов *P.aeruginosa* и *E.cloacae*, при этом во всех случаях показатели частоты резистентности были выше для цефтазидима, чем для цефепима.

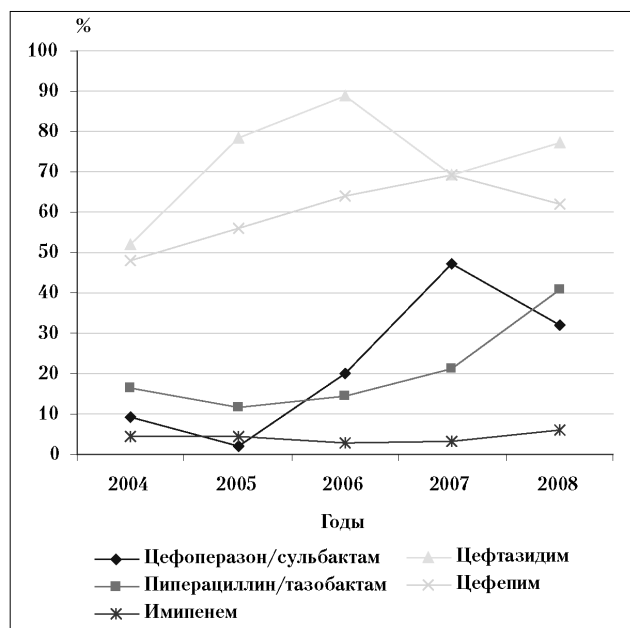


Рис. 6. Динамика резистентности штаммов *Acinetobacter* spp. к беталактамам в 2004–2008 гг. ( $n=255$ ).

М. И. Эльдельштейн и соавт. отмечают, что из всех существующих комбинаций беталактамов с ингибитором цефоперазон/сульбактам (1:1) потенциально обладает наибольшей активностью в отношении БЛРС-продуцирующих штаммов, поскольку цефоперазон более стабилен к действию  $\beta$ -лактамаз класса А, чем пенициллины (ампициллин, амоксициллин, тикарциллин и пиперациллин) [10].

Согласно современным рекомендациям NCCLS и мнению ряда экспертов [11–13], все штаммы, продуцирующие БЛРС, должны рассматриваться как резистентные к любым оксиминобеталактамам, независимо от уровня устойчивости *in vitro*. С другой стороны, эффективность цефепима в отношении отдельных БЛРС-продуцирующих штаммов показана в некоторых экспериментальных фармакокинетических исследованиях [14], а также на примере нескольких клинических случаев, описанных отечественными авторами [15]. Среди других исследованных беталактамов только комбинация цефоперазона с сульбактамом (1:1) может рассматриваться как альтернатива карбапенемам [10].

## Заключение

Как показали наши исследования, за пятилетний период наблюдения резистентность грамотрицательной нозокомиальной микрофлоры возросла в целом практически ко всем изученным беталактамным препаратам. Резюмируя результаты наших исследований, а также данные литературы, можно сделать вывод, что резистентность бактерий, обусловленная БЛРС и



другими механизмами резистентности, ограничивает возможность использования современных бета-лактамовых препаратов при проведении эмпирической химиотерапии. Это свидетельствует о необходимости периодической ревизии политики превентивной антибиотикопрофи-

лактики, которая, являясь надежной преградой развития послеоперационных осложнений у оперируемых больных, в то же время способствует селекции резистентных нозокомиальных штаммов с разнообразными механизмами антибиотикорезистентности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pool K. Resistance to beta-lactam antibiotics. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 2200—2223.
2. Bush K., Jacoby G., Medeiros A. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211—1233.
3. NCCLS. 2000. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A5, 5th ed. NCCLS, Wayne, Pa.
4. Эйдельштейн М. В. Выявление  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов. Современные методы клинической микробиологии. Выпуск 1. 2003; 104.
5. Скала Л. З., Сидоренко С. В., Нехорошева А. Г. и др. Практические аспекты современной клинической микробиологии. Выпуск 1. 2003; 312.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards 2001. M 100-S11(M2). Disk Diffusion Eleventh informational Suppl. NCCLS.
7. Решедько Г. К., Рябкова Е. Л., Фаращук А. Н., Страчунский Л. С. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2006; 8: 243—257.
8. Queenan A. M., Shang W., Bush K., Flamm R. Hydrolysis parameters for doripenem, meropenem, and imipenem tested with  $\beta$ -lactamases of molecular classes A to D. In: Program and Abstracts of the 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, April 19—22, 2008, Barcelona, Spain.
9. El Amin N., Giske C. G., Jalal S. et al. Carbapenem resistance mechanisms in *P.aeruginosa* alterations of porin OprD and efflux proteins do not fully explain resistance patterns observed in clinical isolates. *APMIS* 2005; 113: 187—196.
10. Эйдельштейн М. В., Страчунский Л. С., исследовательская группа РОСНЕТ. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7: 323—336.
11. National Committee for Laboratory Standards, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 14th informational supplement NCCLS document M100-S14. 2004. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.
12. Livermore D. M. Beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 557—584.
13. Paterson D. L. Recommendation for treatment of severe infection caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 460—463.
14. Maglio D., Ong C., Banevicius M. A. et al. Determination of the *in vivo* pharmacodynamic profile of cefepime against extended-spectrum-beta-lactamase-product *Escherichia coli* at various inocula. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1941—1947.
15. Ромашов О. М., Яковлев С. В., Сидоренко С. В., Березин А. Г. Эффективность цефепима при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных энтеробактериями — продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра. *Инфекц антимикроб тер* 2003; 5.