

С.А. Верещагина<sup>2,4</sup>, М.В. Федосеева<sup>2</sup>, Г.Г. Раднаев<sup>2,3</sup>, Т.С. Белохвостикова<sup>1,2</sup>, Т.В. Фадеева<sup>4</sup>

## ДИНАМИКА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И СОСТОЯНИЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКЕ

<sup>1</sup> ГБОУ ДПО Иркутская государственная академия последипломного образования (Иркутск)

<sup>2</sup> Иркутская областная клиническая больница (Иркутск)

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

<sup>4</sup> ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

Проведен сравнительный анализ результатов микробиологических исследований и антибиотикорезистентности основных возбудителей нозокомиальных инфекций за период с 2005 по 2010 гг. За отчетный период доля MRSE (65–74 %), MRSA (22,7–35 %) стабильно высока, особенно возросла доля продуцентов различных β-лактамаз среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* (3,2–65 %), что привело к существенным расходам на антибиотикотерапию карбапенемами (22,7–40 %), гликопептидами (2,7–10 %). Мониторинг тенденций резистентности наиболее важных возбудителей госпитальных инфекций, оптимизация антимикробной терапии и внедрение системы профилактических мероприятий позволили снизить экономические расходы на антимикробные средства до 17,5 %.

**Ключевые слова:** госпитальная микрофлора, антимикробная химиотерапия, антибиотикорезистентность, экономические расходы, система профилактических мероприятий

## DYNAMICS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF NOSOCOMIAL PATHOGENS AND STATE OF ANTIBIOTIC THERAPY IN MULTIFIELD CLINIC

S.A. Vereshchagina<sup>2,4</sup>, M.V. Fedoseeva<sup>2</sup>, G.F. Radnaev<sup>2,3</sup>, T.S. Belokhvastikova<sup>1,2</sup>, T.V. Fadeeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Academy of Continuing Education, Irkutsk

<sup>2</sup> Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk

<sup>3</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk

<sup>4</sup> Scientific Centre of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

We carried out comparative analysis of the results of microbiological researches and antibiotic resistance of main pathogens of nosocomial infections from 2005 to 2010 years. During this period quota of MRSE (65–74 %), MRSA (22,7–35 %) is stably high and especially quota of producers of different β-lactamases among other *Enterobacteriaceae* pathogens (3,2–65 %) increased that caused significant expenses for antibiotic therapy by carbapenems (22,7–40 %), glycopeptides (2,7–10 %). Monitoring of tendencies of resistance of the most important pathogens of hospital infections, optimization of antimicrobial therapy and introduction of the system of preventive measures allowed to decrease economic expenses for antimicrobial means to 17,5 %.

**Key words:** hospital microflora, antimicrobial chemotherapy, antibiotic resistance, economic expenses, system of preventive measures

Внутрибольничные инфекции являются важнейшей проблемой стационарных медицинских учреждений. В США ежегодно регистрируется два миллиона случаев нозокомиальных инфекций [6]. По данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ число зарегистрированных случаев этой патологии составляло 56 тысяч, а по расчетным данным должно быть около 2,5 млн. [2]. Вызывает большую озабоченность постоянное увеличение доли резистентных штаммов среди основных нозокомиальных возбудителей. Так высеваемость метициллин-резистентных стафилококков MRSA в России достигает до 77,5 % в ожоговых отделениях, реанимационных — 54,8 %, травматологических — 42,1 % [1], а синегнойная палочка уже в большинстве случаев полирезистентна [4].

Целью настоящего исследования является анализ динамики резистентности к антибактериальным препаратам у основных возбудителей, выделенных при нозокомиальных инфекциях

различной локализации за период 2005–2010 гг. и состояние антибиотикотерапии в Иркутской областной клинической больнице (ГУЗ ИОКБ).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В бактериологической лаборатории ГУЗ ИОКБ изучали 10 наиболее часто встречаемых клинических штаммов, выделенных от пациентов, находящихся на стационарном лечении в многопрофильном хирургическом стационаре. Эти штаммы: *Staphylococcus aureus*, *CNS* (коагулазо-негативные стафилококки), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *C. albicans*, *C. non albicans* были выделены из различных биологических материалов (кровь, мокрота, раневое отделяемое, содержимое плевральной полости, моча, перитониальный экссудат) реанимационных и хирургических отделений в период 2005–2010 гг. Идентификацию микроорганизмов проводили с использованием высокоселективных

сред, диагностических экспресс-тестов и полуавтоматического микробиологического баканализатора *ATB Expression* (Bio Merieux, Франция). Определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводили согласно МУК 4.2.1890-04, на среде Мюллера-Хинтон диско-диффузионным методом и методом пограничных концентраций с помощью баканализатора. Результаты оценивали в соответствии с рекомендациями CLSI (2008). Обнаружение БЛРС ( $\beta$ -лактамаз расширенного спектра) у грамотрицательных бактерий проводили с помощью фенотипического метода и метода «двойных дисков». За период 2005–2010 гг. проведено 50 371 микробиологическое исследование по идентификации и определению чувствительности к антибиотикам при НИ (нозокомиальных инфекциях).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Динамика высеваемости и антибиотикорезистентности основных нозокомиальных патогенов выглядит следующим образом (табл. 1).

Анализ изменений бактериологического пейзажа показывает, что среди нозокомиальных стафилококков доля метициллин-резистентных штаммов у *CNS* стабильно высока (65–74%), а среди *Staphylococcus aureus* доля MRSA резко возросла (с 22,7% в 2005 г. до 47% в 2007 г. и 35% в 2010 г.). Особенно впечатляющие сдвиги в изменчивости бактерий происходят у грамотрицательных палочек. Среди *E. coli* доля штаммов с БЛРС с 3,2% в 2005 г. возросла до 57% в 2007 г. и в 2010 г. составила 36%, доля *Pseudomonas aeruginosa*, вырабатывающих  $\beta$ -лактамазы, колеблется от 50% в 2005 г. до 65% в 2007 г. и стабильно высока последние 3 года.

Эти данные примерно сравнимы с данными по ОРИТ (отделение реанимации интенсивной терапии) стационаров Москвы [3, 5]. Массовое появление таких штаммов сопровождается высокой летальностью из-за резкого сужения возможностей антибиотикотерапии [7]. Состояние антибиотикорезистентности за 2010 г. в ГУЗ ИОКБ показано на табл. 2.

**Таблица 1**  
**Динамика встречаемости и антибиотикорезистентности некоторых госпитальных патогенов в ГУЗ ИОКБ в % за период 2005–2010 гг. (n = 50371)**

Микроорганизмы	2005		2006		2007		2008		2009		2010	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
<i>CNS</i> , в т.ч. MRSE в %	11,8	65	7,5	65	11	68	13	71	15	74	19	60
<i>St. aureus</i> , в т.ч. MRSA в %	4,9	27,7	7,3	49	6,1	47	5,6	31	5	32	6	35
<i>E. coli</i> , в т.ч. с БЛРС в % Цефалоспорины 3 карбапенемы	11,3	3,2 1	8,7	52 1	8,2	57 1	6	44 2	8	41 2	8	36 1
<i>Kl. pneumoniae</i> , в т.ч. с БЛРС в % Цефалоспорины 3 карбапенемы	4,1	3 1	3,5	70 2	5	68 2	4	68 2	7	66 2	7	67 3
<i>Ps. aeruginosa</i> , в т.ч. R в % Цефтазидим карбапенемы	8,8	50 55	6,2	69 61	6,1	65 59	6	56 45	5	47 36	5	45 35
<i>Acinet. baumannii</i> в т.ч. R в % Карбапенемы сульперазон	5,6	30 25	3,8	34 18	5	40 17	2	35 19	4	42 22	4	52 26
<i>E. faecalis</i> ампициллин	4	13	4	17	4	14	4	8	4	6	6	7
<i>E. faecium</i> ампициллин	5	67	5	80	6	77	6	89	6	87	6	87
<i>C. albicans</i> флуконазол	4	6	4	5	5	9	5	9	6	4	5	2
<i>C. non albicans</i> флуконазол	2	60	2	52	2	67	1	48	3	35	2	48

**Примечание:** 1 – процент высеваемости возбудителя; 2 – процент устойчивых штаммов к указанным антибиотикам.

Антибиотикорезистентность к антибактериальным препаратам в ГУЗ ИОКБ за 2010 г. (%)

Антибиотик	Возбудитель									
	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Ac. baumannii</i>	<i>E.coli</i>	<i>Kl. pneumoniae</i>	<i>Staph. aureus</i>	CNS	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. non albicans</i>
Количество штаммов	621	554	1180	1095	836	2627	813	771	701	291
цефтазидим	45	78	39	66						
цефтриаксон	71	76	36	67						
цефепим	49	79	37	66						
сульперазон	70	24	35	57						
ампициллин			76	99			7	87		
амоксиклав	85	76	35	57	1	2				
имипенем	35	52	1	3						
меропенем	43	53	1	3						
ципрофлоксацин	29	70	39	39	25	40	35	82		
оксациллин					35	60				
ванкомицин					0	0	0	0		
амикацин	18	47	7	35	19	25				
гентамицин	30	54	25	40	24	35	36	75		
флуконазол									2	48

Обращает внимание: выраженная устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* не только к цефалоспорином III – IV поколений, ципрофлоксацину, аминогликозидам, но и к карбапенемам: имипенем/циластатин – 35 и 52 %, меропенем – 43 и 53 % соответственно (каждый второй и третий штамм).

*E. coli* и *Kl. pneumoniae*, хотя и приобрели в значительной степени устойчивость к цефалоспорином III – IV поколений (за счет выработки  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра), все еще высокочувствительны к карбапенемам (резистентность составляет 1 – 3 %).

Представленные изменения резистентности бактерий привели к соответствующей динамике расходов на антибиотикотерапию. Так расходы на карбапенемы с 22,7 % от общих затрат на антибактериальные препараты в 2004 г. возросли до 41,9 % в 2005 г. В 2006 г. составили 39,4 %, в 2007 г. – 30,9 %, а в 2010 г. только на имипенем и меропенем – 40 % (свыше 9 млн. руб.). Резкий рост использования карбапенемов в 2005 г. связан с увеличением внутрибольничных инфекций, обусловленных энтеробактериями (*E. coli*, *Kl. pneumoniae*), вырабатывающими БЛРС. В последующие годы предпринимаются попытки по оптимизации антибиотикотерапии для сокращения использования карбапенемов, в частности, за счет более активного применения ципрофлоксацина, но, к сожалению, недостаточны другие возможности (применение полимиксинов, азтреонама).

Доля гликопептидов составила 2,7 % от затрат на антибактериальные препараты в 2004 г., 4,6 % – в 2005 г., 6,2 % – в 2006 г. и 10 % – в 2007 г. Рост потребления гликопептидов (ванкомицина) закономерен,

учитывая массовое увеличение доли MRSA среди *Staphylococcus aureus*. В период 2008 – 2010 гг. значительный рост использования гликопептидов обусловлен в т.ч. ростом *Clostridium difficile* – ассоциированных инфекций. *Clostridium difficile* считается возбудителем неклостридиальной инфекции, так как возникает после длительного, массивного применения антибиотиков широкого спектра действия. Диагноз НИ ставился на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Для диагностики был использован качественный иммунохроматографический экспресс-тест для определения «Toxins A и B *Clostridium difficile*» в кале «Ummuno Card Toxins A и B». Частота встречаемости инфекции, обусловленной *Clostridium difficile* у больных ГУЗ ИОКБ составила в 2008 – 2010 гг. по данным применяемого ИХА экспресс-теста – 35,1 %. Распространенность этого резистентного возбудителя определена в 2008 – 2010 гг. в хирургических отделениях (гнояной, торакальной, нейрохирургии), реанимациях № 3, 4, 5, 8, в терапевтических отделениях (гематологии, неврологии, пульмотерапии).

В крупной многопрофильной больнице, такой как ИОКБ, с большим количеством хирургических и реанимационных отделений расходы на антимикробные средства традиционно занимают первое место среди всех лекарственных препаратов. В связи с постоянным усложнением антимикробной терапии и большими финансовыми затратами предпринимаются меры по оптимизации антимикробной терапии, заключающейся в постоянном контроле антибиотикорезистентности бактериологической лабораторией, заполнение карт антибиотикотерапии в медицинской карте стационарного больного, создании группы инфекционного

контроля, разработке и издании методических пособий по рациональному выбору антибиотиков и антибиотикопрофилактике, регулярные противоэпидемические мероприятия.

Благодаря этим усилиям удалось снизить долю расходов на антимикробные средства с 25 % в 2004 г. до 17,5 % в 2010 г. от общего объема затрат на лекарственные препараты без существенного ухудшения качества химиотерапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белозерский Б.З., Попов Т.В., Попов Д.Н. и др. Ванкомицин. Клиническая эффективность в анестезиологии и интенсивной терапии // Инфекции в хирургии. — 2007. — Т. 5, № 3. — С. 71–76.

2. Концепция профилактики внутрибольничных инфекций: метод. реком. — М.: Минздрав РФ, 1999. — 36 с.

3. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис в начале XXI века. Практическое руководство. — М.: Литтерра, 2006. — 175 с.

4. Яковлев С.В. Устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* к карбапенемам: уроки исследования MYSTIC // Фарматека. — 2007. — № 8/9. — С. 1–3.

5. Mesaros N., Nordmann P., Plesiat P. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium // Clin. Microbiol Infect. — 2007. — Vol. 13. — P. 60–78.

6. Notice to Readers: Fourth Decennial International Conference on Nosocomial and Healthcare // Associated Infections MMWR. — 2000. — Vol. 49 (07). — P. 138.

7. Rossolini G.M., Nantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* // Clin. Microbiol Infect. — 2005. — Vol. 11. — P. 17–31.

#### Сведения об авторах

**Верещагина Светлана Анатольевна** – зав. лабораторией бактериологии Иркутской ОКБ, к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664079, м-н Юбилейный, 100; тел.: 8-914-8-77-88-68; e-mail: s\_vereschagina@mail.ru)

**Раднаев Георгий Гырелович** – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ИГМУ, клинический фармаколог ГУЗ ИОКБ (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; тел.: (3952) 40-78-16)

**Федосеева Марина Владимировна** – зам. главного врача по клинико-экспертной работе ГУЗ ИОКБ, клинический фармаколог (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; тел.: (3952) 40-78-16)

**Белохвостикова Татьяна Сергеевна** – д.м.н., зав. лабораторией поликлиники ГУЗ ИОКБ, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ИГМАПО (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; тел.: (3952) 40-79-99)

**Фадеева Татьяна Владимировна** – д.б.н., доцент, зав. лабораторией микробиологии и гемостаза ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; тел.: (3952) 40-76-67)