

Э.Д. ГИЗАТУЛЛИНА

Казанский государственный медицинский университет

УДК 616.24-002.51

Характеристика неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом

Гизатуллина Эльвира Данияловна

кандидат медицинских наук,

ассистент кафедры фтизиопульмонологии,

420133, г. Казань, ул. Лаврентьева, д. 22, кв.137, тел.: 8-905-311-80-44.

Представлены результаты изучения неспецифической микрофлоры и ее чувствительности у больных туберкулезом. Установлены изменения в спектре патогенов. Антибиотики широкого спектра действия, обладающие противотуберкулезной активностью, равно как и препараты, рекомендованные для лечения внебольничных инфекций, в противотуберкулезном учреждении обладают низкой активностью in vitro при оценке резистентности неспецифической патогенной микрофлоры.

Ключевые слова: резистентность, туберкулез, неспецифическая микрофлора.

E.D. GYZATULLINA

The characteristic of nonspecific microflora at patients with tuberculosis

Results of studying of nonspecific microflora and her sensitivity at patients with tuberculosis are presented. Changes in a spectrum of microbes are established. Antibiotics of a wide spectrum the actions possessing antitubercular activity, in like manner the preparations recommended for treatment out-of-hospital infections, in antituberculous institution have a low activity in vitro at an estimation of resistance of nonspecific pathogenic microflora.

Keywords: resistance, tuberculosis, nonspecific microflora.

Несмотря на активные мероприятия эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России продолжает оставаться напряженной, не снижается смертность, растет число случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза [1]. Течение туберкулеза нередко осложняется присоединением неспецифического воспаления, что изменяет не только клинические проявления туберкулеза, но и характер тканевых реакций [2]. Сочетание туберкулеза с неспецифическими заболеваниями легких значительно усложняет течение туберкулезного процесса, отмечается многосимптомность, преобладание альтеративных и экссудативных изменений. При сочетанном процессе наблюдаются худшие результаты лечения туберкулеза легких, снижение процента закрытия полостей и абацилирования мокроты, удлинялись сроки выздоровления [3-8]. В то же время больные с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) составляют контингент лиц с повышенным риском заболевания туберкулезом.

В лечении больных туберкулезом органов дыхания наряду с применением противотуберкулезных средств часто

используются антибактериальные препараты широкого спектра действия. Их применение бывает обусловлено сопутствующими заболеваниями бронхолегочной, мочевыводящей и других систем. Длительное пребывание больного в противотуберкулезном стационаре, особенности социального статуса фтизиатрического пациента не могут не сказаться на микрофлоре, высеваемой у этого контингента больных. Лечение госпитальных инфекций является сложным процессом, поскольку внутрибольничные микроорганизмы обладают иным спектром чувствительности к антибактериальным препаратам, чем возбудители, распространенные вне лечебных учреждений. Появление и применение новых поколений антибиотиков приводит прежде всего к качественному изменению нозокомиальной флоры [9].

Цель настоящей работы — изучение спектра нетуберкулезной патогенной микрофлоры, высеваемой у больных активным туберкулезом, находившихся на стационарном и амбулаторном этапах лечения; оценка ее чувствительно-

Таблица 1

Частота высева наиболее часто встречающихся возбудителей из мокроты, мочи и материала из матки в 1997-1998 гг.

Возбудитель	Мокрота n=458	Моча n=334	Материал из матки n=97
<i>Streptococcus pyogenes</i> (haemolyticus)	168 (36,7%)	37 (11,1%)	27 (27,8%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	74 (16,2%)	25 (7,5%)	9 (9,3%)
<i>Escherichia coli</i>	60 (13,1%)	171 (51,2%)	44 (45,4%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	58 (12,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<i>Streptococcus viridans</i>	54 (11,8%)	2 (0,6%)	2 (2,1%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	19 (4,1%)	14 (4,2%)	6 (6,2%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (2,2%)	10 (3,0%)	0 (0,0%)
<i>Proteus vulgaris</i>	7 (1,5%)	52 (15,6%)	5 (5,2%)
<i>Clostridium perfringens</i>	6 (1,3%)	2 (0,6%)	1 (1,0%)
<i>Citrobacter freundii</i>	0 (0,0%)	19 (5,7%)	2 (2,1%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)

сти к антимикробным средствам в разные периоды времени (с интервалом в 5 лет).

Материалы и методы исследования

Было проведено 1090 посевов материала для выявления неспецифической микрофлоры, из них 958 — в 1997-1998 годах и 132 — в 2002-2003 годах. Посредством диффузионного метода проведено 13 626 определений чувствительности немикобактериальной микрофлоры. Из них в 1997-1998 годах 12 042 определения: к оксациллину — 300 пересевов, рифампицину — 923, неомицину — 644, доксициклину — 300, тетрациклину — 770, стрептомицину — 953, линкомицину — 954, тикарциллину/клавуланату — 507, хлорамфениколу — 577, эритромицину — 948, ампициллину — 867, карбенициллину — 432, гентамицину — 953, цефалексину — 29, амоксициллин/клавуланату — 582, ципрофлоксацину — 953, спирамицину — 431, цефуроксиму — 427 и меропенему — 492. В 2002-2003 годах 1584 определения: к бензилпенициллину — 127 пересевов, ампициллину — 3, карбенициллину — 130, оксациллину — 132, цефалексину — 88, гентамицину — 114, стрептомицину — 92, канамицину — 132, эритромицину — 101, олеандомицину — 66, тетрациклину — 131, рифампицину — 80, хлорамфениколу — 129, нитрофурантоину — 129, ципрофлоксацину — 130. Для работы использовались промышленные диски с антибиотиками соответствующей концентрации. Микробиологические исследования проводили в лаборатории Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера МЗ РТ.

Для фиксации результатов исследований в среде DOS с помощью программы-компилятора «Clipper 5.01» разработана программа с доступным русскоязычным интерфейсом, создающая специализированные базы данных в формате dbase-IV. Дальнейшую углубленную обработку полученных баз данных проводили в среде Windows XP с помощью унифицированной статистической программы SPSS-11. Для графиче-

ческого представления материала использовали программы Microsoft Excel 2000 и SPSS-11.

Результаты работы и их обсуждение

В течение 1997-1998 годов было выполнено 958 посевов материала, полученных от пациентов РКПД МЗ РТ. В 841 случае образцы были взяты у больных, находившихся на стационарном лечении и в 117 случаях — у амбулаторно наблюдаемых пациентов диспансерного отделения РКПД МЗ РТ. Материал распределился следующим образом: мокрота — 458 посевов, плевральная жидкость — 18, операционный материал легкого — 1, содержимое торакального свища — 10, мазок из носоглотки — 7, моча — 334, материал из матки — 97, менструальная кровь — 29, операционный материал почки — 2, биоптат лимфатического узла — 2 посева. Существенных различий в частоте высеваемых возбудителей в стационаре и в диспансере обнаружено не было.

Бактериологические исследования показали, что в 1997-1998 годах наиболее часто из материала, полученного от больных туберкулезом легких, высеивали *Escherichia coli* — 31,4%, *Streptococcus pyogenes* (haemolyticus) — 25,9%, *Staphylococcus aureus* — 12,0%, тогда как пневмококк выявили в 6,1% (частота высева от стационарных и амбулаторных больных не различалась).

Была сопоставлена частота высева различных микроорганизмов из различных материалов, поступавших в бактериологическую лабораторию (табл. 1). *Escherichia coli* достоверно реже встречалась в мокроте ($p < 0,01$), тогда как между мочой и материалом из матки различий не было. *Streptococcus pyogenes* из мочи высеивался в 3 раза реже, чем из мокроты ($p < 0,01$). *Proteus vulgaris* обнаруживался в моче в 10 раз чаще, чем в мокроте ($p < 0,01$). Пневмококк был высеян только из мокроты. В разработке оказалось только 18 посевов плевральной жидкости, из которой в 22,2% был высеян *Proteus vulgaris*, по 16,7% пришлось на *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes* (haemolyticus), *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus* и 11,0% — *Clostridium perfringens*.

Штаммы *Escherichia coli*, высеянные из мокроты, мочи и материала из матки, в равной степени были устойчивы к ампициллину (52,5-72,3% изолятов), стрептомицину (61,4-69,1%), гентамицину (до 52,6%), тогда как к амоксициллину/клавуланату резистентность *Escherichia coli* не превышала 7,9%, а к меропенему — 8,3%.

Штаммы *Streptococcus pyogenes* (haemolyticus) были устойчивы к цефалоспорином I генерации в 66,7% случаев, к рифампицину — до 49,1%, к эритромицину — до 47,0%, тогда как к амоксициллину/клавуланату — 6,25%, спирамицину — 9,9%. Во всех случаях изоляты этого патогена были чувствительны к цефуроксиму и тикарциллину/клавуланату. Наименее эффективным *in vitro* в отношении стафилококка были ампициллин — резистентность до 75%, карбенициллин и тетрациклин — до 70%, гентамицин — до 40%, тогда как к цефуроксиму и тикарциллину/клавуланату в 1997-1998 годах резистентности установлено не было. Пневмококки, полученные от больных туберкулезом в этот период, более чем в 50% случаев были устойчивы к оксациллину, цефалексину, карбенициллину, стрептомицину, линкомицину, доксициклину и рифампицину. Наиболее эффективными *in vitro* были цефуроксим (резистентность у 5,8% изолятов), тикарциллин/клавуланат (5,7%), амоксициллин/клавуланат (2,7%), меропенем (0%).

На основании 392 определений чувствительности диск-диффузионным методом было установлено, что штаммы *Escherichia coli* были устойчивы к меропенему только в 2,9% случаев, *Proteus vulgaris* — в 6,1%, *Streptococcus pyogenes*

Таблица 2

Частота высева наиболее часто встречающихся возбудителей в лаборатории противотуберкулезного диспансера в 2002-2003 гг.

Возбудитель	Всего n=132	Стационарные n= 112	Амбулаторные n= 20
<i>Escherichia coli</i>	41(31,1%)	35(31,3%)	6(30%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	21(15,9%)	19(16,7%)	2(10%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	21(15,9%)	17(15,2%)	4(20%)
<i>Streptococcus viridans</i>	20(15,2%)	15(13,4%)	5(25%)
<i>Proteus vulgaris</i>	13(9,8%)	12(10,7%)	1(5%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7(5,3%)	7(6,3%)	0(0%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4(3,0%)	3(2,7%)	1(5%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3(2,3%)	2(1,9%)	1(5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1(0,8%)	1(0,9%)	0(0%)
<i>Citrobacter freundii</i>	1(0,8%)	1(0,9%)	0(0%)

Рисунок 1

Частота высева различных патогенов в противотуберкулезном учреждении в 1997-1998 гг. и 2002-2003 гг.

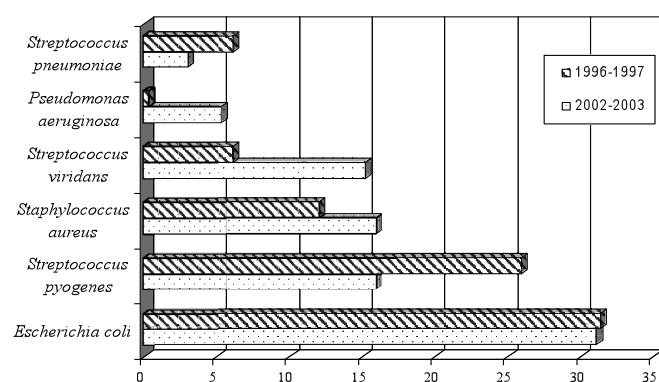
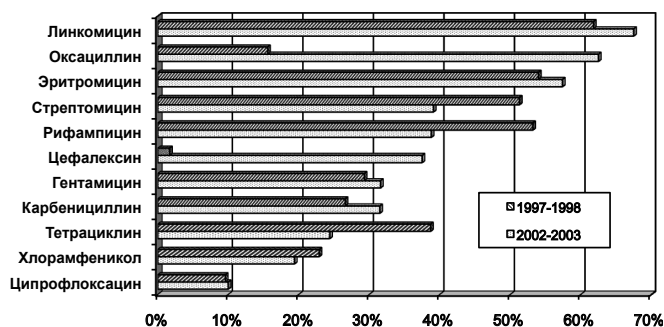


Рисунок 2

Сопоставление частоты устойчивости неспецифической микрофлоры противотуберкулезного диспансера к некоторым антимикробным средствам в 1997-1998 гг. и 2002-2003 гг.



(haemolyticus) — в 0,9% и *Streptococcus viridans* — в 3,5%. Все эти штаммы относились к материалам, полученным из стационара (338), тогда как в 54 посевах материала от амбулаторных больных устойчивость к меропенему отсутствовала. В мокроте был выявлен 1 штамм *Streptococcus pyogenes* из 68, устойчивый к меропенему, и 1 штамм *Streptococcus viridans* из 25.

К тикарциллину/клавуланату (в 507 исследованиях) изоляты *Escherichia coli* были устойчивы в 5,6%, *Proteus vulgaris* — в 13,3%, *Streptococcus pneumoniae* — в 5,7%, *Staphylococcus aureus* — в 1,3%, устойчивых штаммов *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus viridans* обнаружено не было. В материалах от амбулаторных пациентов устойчивость штаммов *Escherichia coli* отмечалась в 5,8%, а в стационаре — 5,9%.

Чувствительность микрофлоры к амоксициллин/клавуланату проводилась в 582 исследованиях. *Escherichia coli* была к этому защищенному аминопенициллину устойчива в 6,6%, *Klebsiella pneumoniae* — в 10,5%, *Proteus vulgaris* — в 9,1%, *Staphylococcus aureus* — в 7,8%, *Streptococcus pneumoniae* — в 2,7%, *Streptococcus pyogenes* (haemolyticus) — 2,6%. Среди 171 штамма кишечной палочки, высеянной в стационаре, 11 были резистентны к амоксициллин/клавуланату, а в амбулаторных условиях — 2 из 25. Стафилококки, высеянные в стационаре, были устойчивы в 2 случаях из 50 (4%), а высеянные от амбулаторных больных — в 3 случаях из 14 (21,4%). Среди пневмококков был высеян 1 резистентный внутрибольничный штамм из 33 высевок, тогда как среди материала от амбулаторных больных резистентных штаммов не было. В мокроте кишечная палочка была устойчива к амоксициллин/клавуланату в 3 случаях из 38, патогенный стафилококк — в 3 случаях из 41, пневмококк — в 1 из 36, гемолитический стрептококк — в 1 случае из 106. В моче кишечная палочка была устойчива к амоксициллин/клавуланату в 9 случаях из 124, *Proteus vulgaris* — в 2 случаях из 25, гемолитический стрептококк — в 1 случае из 23, патогенный стафилококк — в 2 случаях из 15. В материале из матки кишечная палочка, протей, патогенный стафилококк, гемолитический и зеленящий стрептококки оставались чувствительными к амоксициллин/клавуланату.

Среди 953 посевов с оценкой чувствительности микрофлоры к ципрофлоксацину *Escherichia coli* была устойчива к этому фторхинолону в 12,8% случаев, *Klebsiella pneumoniae* — в 30,4%, *Proteus vulgaris* — в 19,7%, *Staphylococcus aureus* — в 7,9%, *Streptococcus pneumoniae* — 3,5%, *Streptococcus haemolyticus* — 3,8%, *Streptococcus viridans* — 5,2%. В отношении практически всех возбудителей не было существенной разницы в устойчивости микрофлоры из стационара и от амбулаторных больных.

К цефуроксиму оценка чувствительности микрофлоры проводилась в 427 случаях и выявила резистентность штаммов кишечной палочки к этому цефалоспорино II поколения в 14% случаев, пневмококка — в 5,9%, зеленящего стрептококка — в 4,3%, *Klebsiella pneumoniae* — 12,5%, *Proteus vulgaris* — 41,7%. Среди флоры из стационара только устойчивость *Escherichia coli* встречалась несколько чаще, чем у амбулаторных больных. Ее резистентность встречалась соответственно в 14,9% и 6,2%, тогда как *Proteus vulgaris* — в 40,9% и 50%.

В 2002-2003 годах было выполнено 132 посева (бактериологические исследования проведены в том же учреждении спустя 5 лет). Материал распределился следующим образом: мокрота — 62 посева (47,0%), плевральная жидкость — 10 (7,6%), операционный материал легкого — 2 (1,5%), содержимое торакального свища — 4 (3,0%), мазок из носоглотки — 1 (0,8%), моча — 51 (38,6%), материал из матки — 2 (1,5%). Спектр высеянной микрофлоры представлен в таблице 2 и расположен по убыванию частоты.

При сравнении с 1997-1998 годами число изолятов кишечной палочки не изменилось. Негативная тенденция состояла в учащении выявления патогенного стафилококка в материале как стационарных, так и амбулаторных пациентов, и синегнойной палочки в материале больных из стационара.

Штаммы кишечной палочки в 63,4% случаев высевались из мочи, в 21,9% — из мокроты. Наиболее устойчивыми они были

к бензилпенициллину — 92,7%, олеандомицину — 85,0%, эритромицину — 83,9%, стрептомицину — 56,0%, канамицину — 51,2%. Наименее резистентным этот возбудитель был к ципрофлоксацину — 4,9%, тетрациклину — 12,2%. При сравнении *Escherichia coli*, высеянной из мокроты и из мочи, достоверной была разница в устойчивости к оксациллину (100% — в мокроте и 69,2% — в моче, $p < 0,05$).

Staphylococcus aureus наиболее часто высевался из мокроты (66,7%), реже из мочи (23,8%). Резистентность к олеандомицину составила 90,0%, линкомицину — 66,7%, бензилпенициллину — 65,0%, оксациллину — 61,9%, рифампицину — 60,0%, эритромицину — 60,0%. *Staphylococcus aureus*, высеянный из мокроты, был менее резистентен к бензилпенициллину, чем высеянный из мочи (57,1% против 100,0%, $p < 0,05$).

Streptococcus pyogenes наиболее часто обнаруживался в мокроте (52,3%), реже в моче (23,8%), плевральной жидкости (19,0%) и других материалах, чаще всего резистентность встречалась к эритромицину (35,3%), бензилпенициллину (28,8%) и линкомицину (27,8%).

Все пневмококки были высеяны из мокроты. *Streptococcus pneumoniae* был устойчив к бензилпенициллину в 75,0% случаев, к олеандомицину и оксациллину — 100,0%.

Streptococcus viridans в 19 случаях (95,0%) был обнаружен в мокроте, причем у каждого второго пациента устойчивость определялась к бензилпенициллину, линкомицину, рифампицину, оксациллину. Чаще чувствительность встречалась к ципрофлоксацину (94,7%), тетрациклину (94,7%), цефалексину (92,9%), олеандомицину (92,3%).

На высеянные штаммы *Proteus vulgaris* (в 84,6% из мочи, в 7,7% из мокроты) наиболее часто не действовали канамицин (100,0%), оксациллин (92,3%), бензилпенициллин (84,6%), стрептомицин и эритромицин (по 80,0%). У каждого второго пациента была устойчивость к карбенициллину, олеандомицину и тетрациклину. Реже устойчивость встречалась в отношении ципрофлоксацина (23,0%).

Штаммы синегнойной палочки сохраняли чувствительность к ципрофлоксацину (резистентны только 14,3% изолятов), тогда как в отношении других изученных антибиотиков *in vitro* резистентные штаммы составляли 40% и более.

Анализ резистентности микрофлоры показал, что к оксациллину, бензилпенициллину, а также линкомицину и олеандомицину устойчивость отмечалась у каждого второго пациента. К рифампицину в стационаре резистентность встречалась чаще, чем в амбулатории (42,2% против 25,0%). Среди антибиотиков наименее эффективными оказались стрептомицин (39,1%) и канамицин (43,9%), в отношении гентамицина — устойчивость встречалась в каждом третьем случае.

При сравнении устойчивости неспецифической микрофлоры противотуберкулезного диспансера к некоторым антимикробным средствам в 1997-1998 годах и 2002-2003 годах было отмечено падение чувствительности к таким бета-лактамам, как оксациллин и цефалексин ($p < 0,05$).

Рисунок 2 отражает частоту устойчивости неспецифической микрофлоры противотуберкулезного диспансера к некоторым антимикробным средствам в 1997-1998 годах и 2002-2003 годах.

Исследование показало, что антибиотики широкого спектра действия, обладающие противотуберкулезной активностью, равно как и препараты, рекомендованные для лечения внебольничных инфекций, в противотуберкулезном учреждении проявляли низкую активность *in vitro* в отношении неспецифической патогенной микрофлоры. Более современные препараты, относительно редко применяемые во фтизиатрической практике, были наиболее активны *in vitro*.

Выводы

1. Наиболее часто из материала, полученного от больных туберкулезом легких в 1997-1998 годах и в 2002-2003 годах, высевали *Escherichia coli* — 31,4% и 31,1%, *Streptococcus pyogenes* (haemolyticus) — 25,9% и 15,9%, *Staphylococcus aureus* — 12,0% и 15,9%, тогда как *Streptococcus pneumoniae* только в 6,1% и в 3,0% соответственно. Было отмечено учащение высева синегнойной палочки с 0,4% до 5,3% из материалов от больных из стационара.

2. Устойчивость штаммов *Escherichia coli*, полученных от больных активным туберкулезом в 1997-1998 годах и 2002-2003 годах, к хлорамфениколу была соответственно 50,9% и 52,2%, но сохранялась высокая чувствительность к ципрофлоксацину (резистентны 4,9% изолятов). Отмечен рост резистентности *Staphylococcus aureus* к гентамицину с 19,3% до 43,2%. Чувствительность стрептококков была высокой к спирамицину, цефалоспорином II генерации, амоксицил-лину/клавуланату. Пневмококки, высеянные в 2002-2003 годах, в 100% случаев были резистентны к оксациллину и олеандомицину, в 66,7% к цефалексину. Штаммы синегнойной палочки сохраняли чувствительность к ципрофлоксацину (резистентны только 14,3% изолятов), тогда как в отношении других изученных антибиотиков *in vitro* резистентные штаммы составляли 40% и более.

3. При выборе антибактериального средства для лечения неспецифических инфекционных заболеваний дыхательных путей у больных туберкулезом следует учитывать, что изоляты неспецифических патогенов являются представителями высокорезистентной нозокомиальной микрофлоры, среди которых преобладают кишечная палочка, патогенные стрептококки и стафилококки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шилов М. В. Итоги оказания противотуберкулезной помощи населению России в 2003 г. Пробл. туб. 2005; 6: 3–9.
2. Ерохин В.В., Филиппенко Л.Н., Давыдов А.П. Электронно-микроскопическое изучение легких при туберкулезе и неспецифическом воспалении. Пробл. туб. 1982; 10: 58–62.
3. Приймак А.А., Шестерина М.В., Свищунова А.С. Ранняя диагностика сопутствующих неспецифических заболеваний легких у больных туберкулезом. Пробл. туб. 1987; 3: 16–18.
4. Исмаилов Ф.М., Асадов М.Э., Эфендиев Н.Ф. и др. Профилактика и лечение туберкулеза в сочетании с неспецифическими заболеваниями легких и другими сопутствующими заболеваниями. Съезд врачей-фтизиатров, 11-й: Сб. резюме. СПб., 1992. Рез. № 770. С. 213.
5. Гаврильев С.С., Николаев В.П., Винокурова М.К., Петухова Н.Ю., Гаврильева Л.П., Малогулова И.Ш. Совершенствование технологии химиотерапии туберкулеза легких, отягощенного сопутствующими заболеваниями. Пробл. туб.; 2001; 2: 8–11.
6. Макиева В.Г., Мишин В.Ю., Селина Л.Г., Кузьмин А.Н. Эффективность лечения остро прогрессирующего туберкулеза легких, осложненного неспецифической бронхо-легочной инфекцией. Материалы юбилейной сессии 80-летие Центрального НИИ туберкулеза. 75 лет со дня рождения академика РАМН А.Г.Хоменко. Издательство «Медицина и жизнь», Москва, 2001. С. 83–85.
7. Плетнев Г.В., Краснов В.А., Поташова В.А. Лечение больных деструктивным туберкулезом легких и неспецифическим гнойным эндобронхитом. Пробл. туб. 2003; 2: 33–35.
8. Мишин В.Ю., Завражнов С.П. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом легких с сопутствующей неспецифической бронхолегочной инфекцией. Пульмонология, 2005. Приложение. 15 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. Рез. № 767. С. 208.
9. Сидоренко С.В. Эмпирическая терапия госпитальных инфекций: желания и возможности. Клин. фармакол. тер. 1998; 2: 11–13.