

УДК 616.98:579.861.2]-085.33:615.015.8

С.В. Дьяченко, Е.А. Мятлик, К.П. Топалов

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СДЕРЖИВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Дальневосточный государственный медицинский университет (г. Хабаровск),
Краевая клиническая больница № 1, им. профессора
С.И. Сергеева (г. Хабаровск)

*Ключевые слова: паспорт резистентности,
золотистый стафилококк.*

Антибактериальные препараты являются одним из наиболее значительных открытий XX века. Благодаря им стало возможным эффективное лечение тех заболеваний, которые ранее были смертельными (туберкулез, менингит, скарлатина, пневмония). В настоящее время антибактериальные препараты — одна из самых многочисленных групп лекарственных средств. Так, в России в настоящее время используются около 30 типов антибактериальных препаратов, представленных более чем 200 международными непатентованными наименованиями. Сегодня более трети пациентов в процессе лечения получают антибактериальную терапию. За последние 5 лет фармацевтическими компаниями было потрачено 17 млн долларов на исследования и разработку новых лекарственных средств, применяемых для лечения инфекционных заболеваний [3].

За прошедшее время многие аспекты антимикробной химиотерапии подверглись пересмотру из-за того, что активность лекарственных средств со временем снижается, что обусловлено формированием у микроорганизмов лекарственной устойчивости [2]. Поэтому изучение резистентности к антимикробным препаратам и разработка путей ее преодоления являются одними из наиболее приоритетных задач отечественного здравоохранения.

Важность этих задач определяется тем, что антимикробная резистентность затрагивает многие проблемы. Так, распространение устойчивых микроорганизмов в стационарах приводит к увеличению сроков госпитализации и затрат на лечение, к повышению летальности, особенно при проведении высокотехнологичных вмешательств (операции на сердце, трансплантация органов и др.). Следует подчеркнуть, что во многих случаях эффективность применения препаратов определяет исход лечения пациентов. Экономическое значение лекарственной резистентности здесь обусловлено и необходимостью применения антибиотиков более широкого спектра действия, стоимость которых выше традиционно используемых средств. Социальный аспект проблемы определяется ростом заболеваемости

населения, увеличением числа нетрудоспособных граждан, необходимостью применения более дорогостоящих препаратов.

Всемирная организация здравоохранения относит проблему микробной резистентности к числу наиболее приоритетных, о чем свидетельствует разработка «Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию резистентности к антимикробным препаратам», которая касается всех, кто в той или иной мере имеет отношение к применению или назначению антибиотиков — от пациентов до врачей, от административных работников больниц до министров здравоохранения. Она направлена на содействие разумному применению антимикробных препаратов с целью минимизации резистентности и создания возможности следующим поколениям применять эффективные лекарства [1].

Комитетом ВОЗ были определены следующие мероприятия, призванные уменьшить распространенность резистентных штаммов микроорганизмов:

- мониторинг резистентности и эпидемиологический надзор должны стать рутинными как в поликлинике, так и в стационаре;
- прекращение применения антибиотиков в качестве стимуляторов роста в животноводстве во всем мире;
- рациональное использование антимикробных препаратов как основное мероприятие по снижению резистентности;
- создание образовательных программ для врачей и фармацевтов, назначающих антимикробные препараты;
- разработка новых антимикробных препаратов.

Для выполнения перечисленных мероприятий на локальном уровне необходимо использовать междисциплинарный подход для стратегического решения проблемы антибиотикорезистентности. В связи с этим нами было предложено создание специальной службы по контролю за уровнем инфекционной заболеваемости и рациональному использованию антибиотиков (рис. 1). В состав службы должны войти специалисты, владеющие знаниями эпидемиологии, клинической микробиологии и клинической фармакологии. Для эффективной работы здесь необходимо функциональное объединение таких специалистов, как клинический микробиолог, эпидемиолог, провизор, клинический фармаколог. Организация и управление данной службой должно стать функциональной обязанностью клинического фармаколога лечебно-профилактического учреждения. Основными задачами предполагаемой структуры будут:

- контроль за использованием антимикробных лекарственных средств, которые являются основным селекционным фактором развития и распространности резистентности;
- создание собственной базы данных о локальной этиологической структуре значимых инфекционных агентов, распространенности фенотипов резистентности и динамики этих изменений.

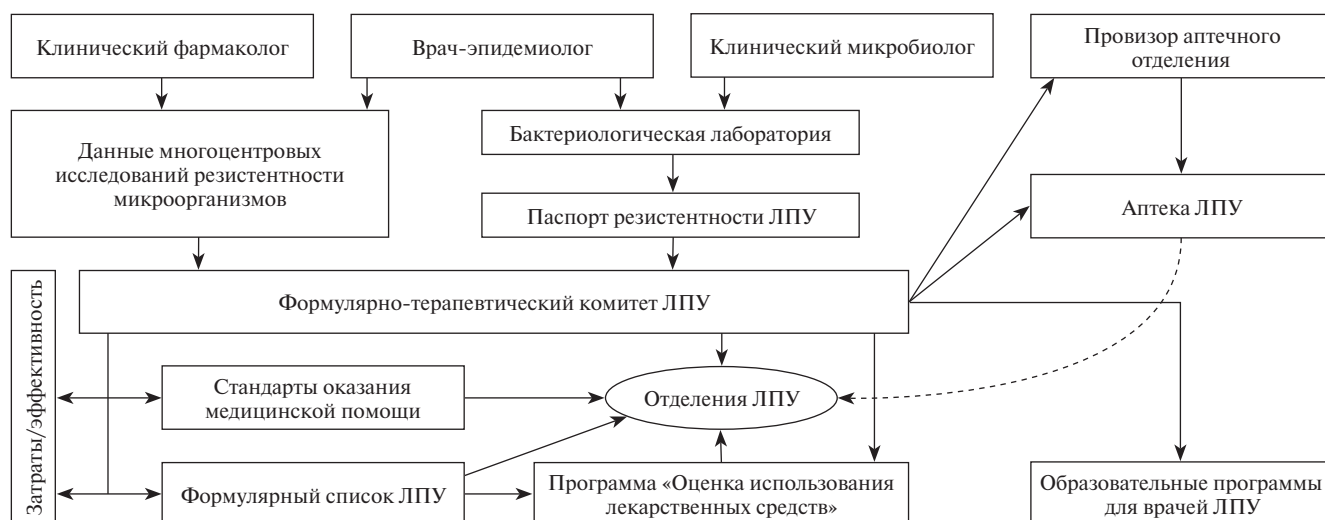


Рис. 1. Структура службы по контролю инфекционной заболеваемости и рациональному использованию антибактериальных препаратов.

На основе имеющейся информации необходимо разрабатывать локальные стандарты антимикробной химиотерапии, формуляры антимикробных препаратов, вводить ограничения на использование антибиотиков по месту использования и по конкретным показаниям.

Таким образом, на первом этапе внедрения «Глобальной стратегии ВОЗ по сдерживанию резистентности к антимикробным препаратам» необходимо создание собственной базы данных о локальной этиологической структуре значимых инфекционных агентов.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилась разработка подходов по сдерживанию антибиотикорезистентности у микроорганизмов в крупной многопрофильной больнице на основании данных о локальной этиологической структуре значимых инфекционных агентов.

Задачи исследования:

1. Изучить чувствительность к антибактериальным препаратам наиболее часто выделяемых от пациентов микроорганизмов.
2. Выявить региональные особенности резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Исследование проводилось на базе Краевой клинической больницы № 1 с 01.01.2005 по 31.12.2005 г. Всего оценено 28004 бактериологических исследования (из них диагностические — от больных — 2113, санитарно-лабораторных — смывы операционного поля, рук хирургов, инструментов — 25891). От пациентов, находившихся на лечении стационаре, положительные бактериологические исследования были получены только в 1074 случаях — 50,82% (табл.).

Все культуры микроорганизмов, использованные в работе, имели клиническое происхождение. Идентификация микроорганизмов проводилась на основании тинкториальных (окраска по Граму), морфологических и минимального набора биохимических тес-

тов с последующей окончательной идентификацией стандартными методами. Исследование чувствительности выполнялось в соответствии с «Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков» (МЗ РФ, 1983). Анализ данных проводился с использованием компьютерной программы «Паспорт резистентности ЛПУ» в среде Microsoft Access для Windows. Статистический анализ включал использование критериев Стьюдента и χ^2 .

Наибольший удельный вес среди микроорганизмов, выделенных от пациентов, пришелся на грампозитивные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* — 15,40±0,12%, *Staphylococcus epidermidis* — 14,54±0,11%, *Streptococcus pneumonia* — 10,07±0,09% (рис. 2).

S. aureus является одним из ведущих возбудителей инфекций кожи и мягких тканей, таких как фурункулы, карбункулы, импетиго, абсцессы, флегмоны и послеоперационная раневая инфекция. В последние годы отмечается рост резистентности этого микроорганизма к препаратам, применяемым в клинической

Таблица

Структура забора биологического материала

Материал	Количество	
	абс.	%
Отделяемое ран	289	26,91
Промывные воды бронхов	161	14,99
Материал из носа, зева и уха	130	12,10
Мокрота	159	14,80
Моча	126	11,73
Плевральный экссудат	74	6,89
Материал из брюшной полости	45	4,19
Материал из язв голени	19	1,77
Биологический материал из матки	18	1,68
Желчь	16	1,49
Прочие	37	3,45
Всего:	1074	100,00

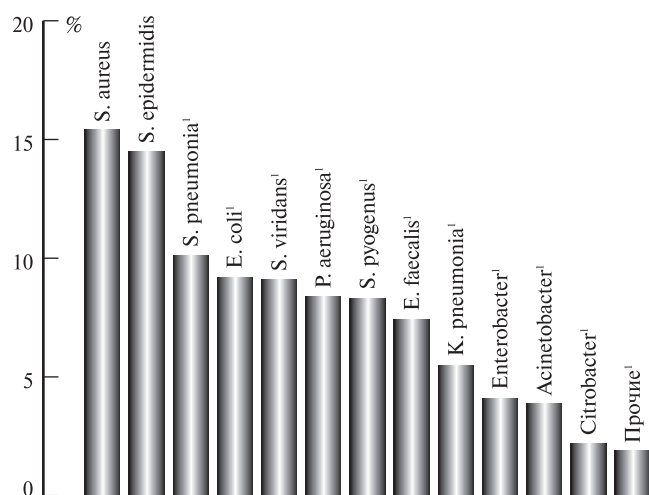


Рис. 2. Структура этиологических агентов, выделения в отделениях ККБ №1.

¹ Достоверное отличие по частоте выделения от *S. aureus*.

практике, причем резистентность может значительно различаться в разных странах и географических регионах одной страны. Основную проблему составляют метициллинорезистентные штаммы MRSA (Meticillin Resistant *Staphylococcus Aureus*), которые устойчивы не только ко всем β -лактамам антибиотикам но и ко многим другим группам антибиотиков.

Результаты многоцентрового исследования распространенности резистентности *S. aureus* в ОРИТ России (исследование СтЭнт), проведенного в 2001 г., показали широкое варьирование доли штаммов MRSA в различных центрах — от 0 до 89,5% (в среднем 33,6%). В целом в Москве частота выделения MRSA составила 33,4%, в Санкт-Петербурге — 4,1%. Все резистентные к оксациллину стафилококки были чувствительны к ванкомицину, а 95 и 84% штаммов MRSA были чувствительны к фузидиевой кислоте и рифампицину соответственно. Данные отличия в первую очередь зависели не от местоположения стационара, а от отделения, в котором проводился забор материала.

Среди метициллинчувствительных штаммов *S. aureus* к левофлоксацину были нечувствительны 29,4% штаммов. Отмечена высокая частота резистентности к клиндамицину — 39,5%, гентамицину — 42,2%, тетрациклину — 48,6%, эритромицину — 50,5% и, особенно, к хлорамфениколу — 54,1% [1, 4].

Из полученных нами данных следует, что в ККБ № 1 г. Хабаровска за последние 5 лет отмечалось достоверное снижение удельного веса *S. aureus*, выделенного от больных, — с 21,6 до 15,4% (рис 3). Во многом это можно объяснить изменением структуры заборы биологического материала и снижением количества выделяемых микроорганизмов в диагностическом титре. При анализе резистентности *S. aureus* к антибактериальным препаратам обращал на себя внимание низкий удельный вес MRSA-штаммов данного микроорганизма ($5,58 \pm 0,18\%$) по сравнению с данными многоцентровых фармакоэпидемиологических исследований.

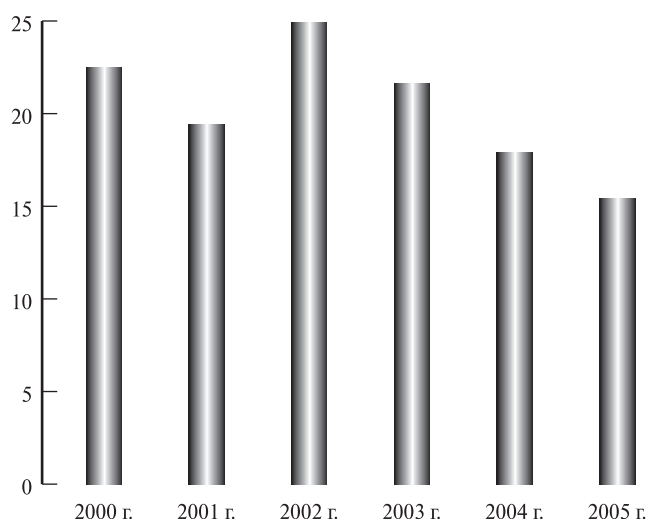


Рис. 3. Динамика выделения *S. aureus* из биологического материала больных, находившихся на лечении в ККБ № 1.

В то же время данные показатели являются тревожными в целом по стационару, так как в 2004 г. не было выявлено ни одного штамма MRSA (произошло достоверное увеличение выделения MRSA-штаммов). Все выделенные штаммы MRSA сохраняли свою чувствительность к ванкомицину. Наиболее часто данный вид микроорганизмов выделялся в травматологическом отделении, отделении общей хирургии и реанимационно-анестезиологическом отделении.

При анализе структуры резистентности стафилококков к антибактериальным препаратам наибольший ее уровень отмечен к ампициллину ($89,39 \pm 0,82\%$), что, по-видимому, связано с продукцией плазмидных β -лактамаз класса А. Данный факт подтверждается низкими показателями резистентности к защищенным аминопенициллинам — $11,43 \pm 0,58\%$. Кроме этого, высокие уровни резистентности продемонстрированы к макролидам и линкозамидам: от $27,17 \pm 0,55\%$ для азитромицина до $17,39 \pm 0,36\%$ для линкомицина, что во многом обусловлено модификацией мишени действия микроорганизма (рис. 4).

На основании вышеизложенного в связи с низким уровнем выделения MRSA для проведения периперационной антибиотикопрофилактики в Краевой клинической больнице № 1 г. Хабаровска рекомендовано использовать цефазолин, а при подозрении на стафилококковую инфекцию в качестве препаратов первого ряда — цефалоспорины I–II поколения, защищенные аминопенициллины (амоксикаллин/клавулановую кислоту), а в качестве препаратов второго ряда — респираторную группу фторхинолонов (левофлоксацин). При выделении штаммов MRSA препаратами выбора являются ванкомицин, тейкопланин и линезолид.

ВЫВОДЫ

Важнейшим элементом стратегии сдерживания резистентности микроорганизмов к антимикробным средствам является создание службы «По контролю

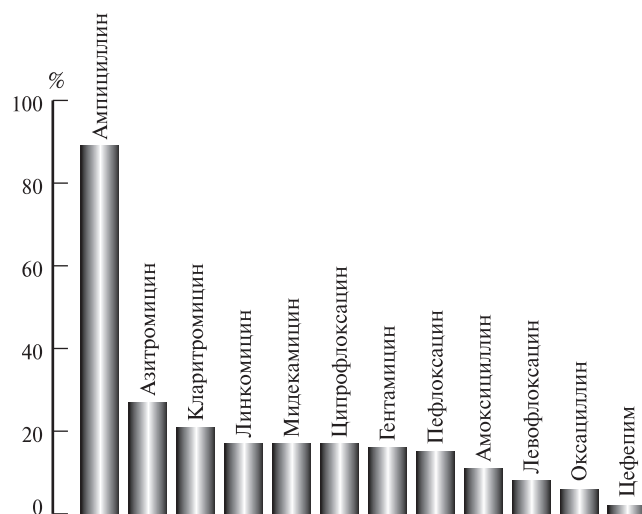


Рис. 4. Суммарная структура резистентности *S. aureus* к антибактериальным препаратам.

за инфекционной заболеваемостью и рациональному использованию антибактериальных препаратов».

Разработка эффективных протоколов эмпирической фармакотерапии и проведение периоперационной профилактики должно основываться на локальных данных о резистентности микроорганизмов конкретного ЛПУ.

Литература

1. Антибактериальная терапия : практическое руководство / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов и др. — М. : Медицина, 2000.
2. Богданов М.Б. Алгоритмы и организация антибиотикотерапии : руководство для врачей. — М. : Видар-М, 2004.
3. Рациональная антимикробная фармакотерапия : руководство для практикующих врачей / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев, И.А. Александрова и др. — М. : Литера, 2003.
4. Страчунский Л.С., Козлов Р.С. Современные методы клинической микробиологии. — Смоленск : МАКМАХ, 2003.

Поступила в редакцию 28.10.2006.

MULTIDRUG RESISTANCE TO ANTIBIOTICS AND WAYS TO MENAGE IT: A METHODOLOGY APPROACH
S.V. Dyachenko, E.A. Myatlik, K.P. Topalov
Far Eastern State Medical University, Regional Hospital No. 1 (Khabarovsk)

Summary — *Staphylococcus aureus* antibiotics resistance analysis is performed in our institution and compared to the similar data of other RF clinics. A complex of measures suggested preventing and overcoming multidrug resistance, including special in-hospital service for antibiotic therapy control and resistance monitoring.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 1, p. 26–29.

УДК 616.24-006.6-089.168-06]-085.28

А.А. Полежаев, С.В. Ступина, О.Н. Булатова

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Владивостокский государственный медицинский университет,
Приморский краевой онкологический диспансер
(г. Владивосток)

Ключевые слова: рак легкого, полихимиотерапия, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения.

По данным литературы вопрос о целесообразности проведения неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ) у больных немелкоклеточным раком легкого остается дискуссионным. Сторонники данного метода лечения отмечают увеличение 5-летней выживаемости среди больных со II–III стадиями заболевания в среднем на 10–15% по сравнению с группой только хирургического лечения [3, 6, 10]. Их оппоненты указывают на более высокий риск развития послеоперационных осложнений и летальности после неоадьювантной химиотерапии, в особенности при выполнении правосторонних пневмонэктомий [7–9]. В этом аспекте нами был проведен анализ непосредственных результатов хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с оценкой влияния неоадьювантной ПХТ на развитие послеоперационных осложнений и летальность и с разработкой способов их профилактики.

С 1991 по 2005 г. в торакальном отделении Приморского краевого онкологического диспансера были оперированы 1075 больных немелкоклеточным раком легкого в возрасте от 18 до 75 лет. Пациентов старшей возрастной группы (60 лет и более) было 315 (29,2%), соотношение мужчин и женщин — 9:1. Плоскоклеточный рак был диагностирован у 804 (74,8%), аденокарцинома — у 239 (22,2%), другие формы рака (крупноклеточный, диморфный, недифференцированный) — у 32 (3,0%) больных. У 417 человек (38,8%) была I стадия заболевания ($T_{1-2}N_0$), у 95 (8,8%) — II стадия ($T_{1-2}N_1$), у 476 (44,3%) — IIIA стадия ($T_{1-2}N_2$, T_3N_{0-2}) и у 68 (6,3%) — IIIB стадия ($T_4N_{0-3}M_0$).

Из общего числа операций различные по характеру резекции легкого составили 464 (43,2%) и пневмонэктомии — 429 (39,9%). У 182 пациентов (16,9%) хирургическое вмешательство ограничилось эксплоративной торакотомией.

Неоадьювантная ПХТ была проведена 245 больным преимущественно с IIIA стадией плоскоклеточного рака (из них радикально оперированы 195 человек). Среди лиц, получавших комбинированное лечение, удельный вес III стадии заболевания был в 2 раза выше (87,3%), чем при хирургическом лечении