

УДК 616.9'036.22'085.33:579:612.017

В.Б. Туркутюков

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ФОРМИРОВАНИЯ И ЦИРКУЛЯЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ, УСТОЙЧИВЫХ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: антибиотики, чувствительность, мониторинг.

Последние годы во всех странах регистрируется рост числа штаммов возбудителей инфекционных заболеваний, резистентных к антимикробным препаратам. Эта биологическая реакция является элементом естественной защиты микроорганизма, направленной на сохранение вида. Развитие устойчивости бактерий к антибиотикам зависит от многих условий. Определяющими, однако, являются два основных фактора – распространенность генов резистентности и продолжительность использования препарата. Бактерии приобретают устойчивость несколькими способами – наследуют гены от предшественников или получают их в результате мутаций. При этом может самопроизвольно появиться новый или усилиться уже существующий механизм резистентности. Микроорганизмы также могут получать гены резистентности от других бактериальных клеток, циркулирующих в микробиоценозе [7].

Для человечества это имеет огромное социальное и экономическое значение. Инфекции, возбудители которых обладают механизмами резистентности, протекают тяжелее, при них чаще возникают осложнения и летальные исходы. Важным компонентом эффективности и качества терапевтических мероприятий является своевременно начатая, чаще эмпирическая, рациональная антибактериальная терапия, основанная на изучении формирования и циркуляции штаммов микроорганизмов. В мониторинге резистентности к антимикробным препаратам различают несколько уровней: глобальный, региональный (территориальный) и локальный [7]. Первый уровень позволяет учитывать мировые тенденции развития резистентности микроорганизмов. Это касается в первую очередь стафилококков, стрептококков, гонококков и синегнойной палочки. В

России существуют значительные территориальные особенности резистентности к антибиотикам, что обуславливает необходимость ее изучения для планирования антимикробной терапии. Важным уровнем мониторинга является локальный, который проводится в ЛПУ и их отделениях. Именно на этих данных строится система формуляров, стандартов лечения [5, 11].

Основой получения объективных данных о чувствительности микроорганизмов к антимикробным химическим препаратам в стране являются многоцентровые иссле-

дования, широко используемые в мировой практике. В России такие разработки стали проводиться с 90-х годов XX века. Их организатором стал Научно-методический центр по мониторингу антибиотикорезистентности МЗ РФ (г. Смоленск). Программы мониторинга позволяют получать оперативные данные о формировании и циркуляции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов на территории страны.

Так, по данным многоцентрового исследования ПегАС'1 умеренно резистентные к пенициллину штаммы *Streptococcus pneumoniae* составили 7%. Все штаммы с промежуточной устойчивостью к пенициллину сохраняли чувствительность к цефалоспорином. Частота резистентности к эритромицину составила 6,2%, к тетрациклину – 27,1% и к ко-тримоксазолу – 32,4% [9].

В исследовании Micromax, выполненном в 1998 г. в стационарах Москвы, Смоленска и Екатеринбурга, выявлена низкая частота устойчивости штаммов *Escherichia coli* и *Proteus* spp. к β-лактамам, но высокая резистентность *Klebsiella* spp. к цефалоспорином 3-го поколения (31,40%) [10]. Многоцентровое исследование резистентности клинических штаммов *Streptococcus pyogenes*, проведенное в 2000'2001 гг., позволило изучить распространенность устойчивости к макролидам в различных регионах России. Частота резистентности к эритромицину достигала 11,4%, при этом не было обнаружено штаммов, устойчивых к телитромицину, представителю нового класса антибиотиков – кетолидов [2].

Определение чувствительности гонококков представляет трудную задачу, что обусловило отсутствие достоверных данных о резистентности *Neisseria gonorrhoeae* к антибиотикам. Результаты исследования чувствительности гонококков в Москве и Смоленске в 2000 г. выявили высокую устойчивость выделенных штаммов к пенициллину (43,9 и 38,4%) и тетрациклину (73,7 и 62,8% соответственно) [9].

В 2000 г. было проведено первое многоцентровое исследование резистентности к антибиотикам возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей у детей АРМИД'2000. Наиболее частым возбудителем во всех центрах-участниках была *E. coli*, с высокой резистентностью к амоксициллину (31'67,6%) и ко-тримоксазолу (17,2'45,9%) [6]. Значительный вклад в решение проблем инфекционного контроля внесло многоцентровое исследование распространенности резистентных штаммов *S. aureus* в отделениях реанимации и интенсивной терапии СтЭнт'2001 [9]. Результаты проспективного исследования распространенности антимикробной резистентности нозокомиальных грамотрицательных возбудителей NPRS'3 показали, что в 28 подобных отделениях 15 городов России штаммы *E. coli* были наиболее устойчивы к ампициллину, пиперациллину, амоксициллину, цефуроксиму. Отмечен высокий уровень резистентности *Klebsiella pneumoniae* ко всем антибиотикам, за исключением амикацина и имипенема. Штаммы *Proteus* spp. были наиболее резистентны к ампициллину, цефуроксиму, пиперациллину, амоксициллину, гентамицину.

Таблица 1

Чувствительность к антибиотикам штаммов пневмококка, выделенных от 134 больных внебольничной пневмонией*

Антибиотик	Частота выделения, %						Диапазон МПКр мкг/мл
	Ч		УР				
	2000 г.	2001 г.	2000 г.	2001 г.	2000 г.	2001 г.	
Амоксициллин	90,9	83,7	8,0	11,5	1,1	4,8	0,030'8
Клиндамицин	95,0	90,2	2,5	4,9	2,5	4,9	0,008'2
Левифлоксацин	97,4	95,3	1,3	1,9	1,3	2,8	0,008'2
Пенициллин	85,9	82,9	10,2	12,2	3,9	4,9	0,002'4
Тетрациклин	70,5	61,1	21,9	29,2	7,6	9,7	0,125'128
Хлорамфеникол	96,2	92,7	2,5	4,8	1,3	2,5	0,125'32
Цефтриаксон	88,5	85,4	10,2	12,2	1,3	2,4	0,008'2
Эритромицин	82,1	73,8	12,8	17,0	5,1	9,2	0,016'128

* Здесь и далее: Ч — чувствительные, УР — умеренно резистентные, Р — резистентные, МПК — минимальная подавляющая концентрация.

Штаммы *Acinetobacter* spp., исследованные в рамках проекта NPRS'3, оказались наиболее устойчивыми к пиперациллину, пиперациллину, цефтазидиму, гентамицину, ципрофлоксацину. Эти штаммы были высоко чувствительными к имипенему и амикацину [9].

В 2001 г. в работу, посвященную исследованию частоты назофарингеального носительства пневмококка в организованных детских коллективах с определением резистентности к антимикробным препаратам (SPARS'2001), был включен Владивосток (детская больница № 3). Выявлено носительство пневмококков у 58% детей, посещавших дошкольные учреждения. Выделенные штаммы *S. pneumoniae* обладали низкой чувствительностью к ко-тримоксазолу (10,53%) и тетрациклину (39,47%) [4]. В 2002'2003 гг. при исследовании резистентности к антибиотикам возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии России (программа РЕЗОПТ) в число 28 центров-участников вошла Приморская краевая клиническая больница № 1. Итоговые данные, полученные в ходе этой работы, позволяют эффективно проводить эмпирическое этиотропное лечение.

В лечебных учреждениях Приморского края, на уровне стационара и отделения, мониторинг формирования и циркуляции штаммов микроорганизмов, резистентных к антибиотикам, регулярно проводится с 1999 г., однако отсутствие нормативно-методических документов (имеющиеся морально устарели), а также недостаточная материально-техническая база не позволяют стандартизировать полученные результаты. В существующих рекомендациях отсутствуют методы оценки чувствительности «прихотливых» микроорганизмов, таких, как *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, нет способов определения минимальной подавляющей концентрации, отсутствуют указания по интерпретации результатов для новых антимикробных препаратов. Многие микроорганизмы нельзя оценивать, используя широко применяемую среду АГВ. Таким образом, полученные в микробиологических лабораториях лечебных учреждений данные очень часто не имеют практической значимости [11].

В целях повышения информированности специалистов здравоохранения о рациональном применении антибактериальных химиопрепаратов, основанных на данных территориального уровня, совместно с лечебно-профилактическими учреждениями (Главный госпиталь ТОФ, детская больница № 3, городской кожно-

венерологический диспансер) и кафедрами ВГМУ (дерматовенерологии и детских болезней № 2) были проведены исследования чувствительности штаммов *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *N. gonorrhoeae*.

Было установлено, что популяция клинически значимых пневмококков, выделенных в регионе, обладает низкой резистентностью к β-лактамам (пени-

циллину, амоксициллину, цефтриаксону), линкосамидам и хлорамфениколу, однако имеет низкий уровень чувствительности к тетрациклину (табл. 1). Отмечался устойчивый рост числа штаммов возбудителя умеренно резистентных к пенициллину, эритромицину, тетрациклину и цефтриаксону. В качестве основы для эмпирической и этиотропной терапии пневмококковых инфекций рекомендуется использовать β-лактамы антибиотиков, а у пациентов с гиперчувствительностью к β-лактамам — фторхинолоны, а также линкосамиды [3].

Штаммы β-гемолитического стрептококка группы А (*S. pyogenes*), выделенные во Владивостоке у детей со стрептококковой инфекцией верхних дыхательных путей, в отличие от других микроорганизмов, до сих пор остаются чувствительны к пенициллинам (табл.2). Среди выделенных штаммов максимальная резистентность выявлена к бисептолу или ко-тримоксазолу. Группа аминогликозидов была представлена гентамицином, резистентность к которому наблюдалась у всех выделенных штаммов. Высокой оказалась резистентность выделенных штаммов *S. pyogenes* и к тетрациклину.

Таким образом, препаратами выбора для лечения острого стрептококкового тонзиллофарингита являются природные пенициллины, аминопенициллины и оральные цефалоспорины. У пациентов с доказанной аллергией на пенициллины следует применять макролиды, а при непереносимости последних — линкозамиды [1].

Оценка чувствительности штаммов гонококка, выделенных от больных с хронической формой заболевания, позволила сделать вывод о нерациональности применения тетрациклина в лечении данной инфекции (98% устойчивых штаммов). Это же относилось и доксициклину, к которому гонококки могли обнаруживать перекрестную устойчивость. Подобная тенденция обнаружена и при оценке чувствительности гонококков к эритромицину (рис.1). О широкой распространенности штаммов гонококка, обладающих невосприимчивостью к β-лактамам антибиотикам, свидетельствовал высокий уровень резистентности к пенициллину.

Таблица 2

Чувствительность к антибиотикам штаммов *S. pyogenes*, выделенных от больных с тонзиллитами и фарингитами

Антибиотик	Чувствительность					
	Р		УР		Ч	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ампициллин	0	0	0	0	97	100,0
Бензилпенициллин	0	0	0	0	97	100,0
Ванкомицин	0	0	0	0	97	100,0
Гентамицин	97	100,0	0	0	0	0
Карбенициллин	0	0	0	0	97	100,0
Клиндамицин	0	0	0	0	97	100,0
Ко-тримоксазол	92	94,8	4	4,1	1	1,1
Линкомицин	0	0	0	0	97	100,0
Офлоксацин	0	0	0	0	97	100,0
Тетрациклин	52	50,7	3	3	42	43,3
Цефазолин	0	0	0	0	97	100,0
Цефалексин	0	0	0	0	97	100,0
Цефалотин	0	0	0	0	97	100,0
Цефотаксим	0	0	0	0	97	100,0
Цефтазидим	0	0	0	0	97	100,0
Цефтриаксон	0	0	0	0	97	100,0
Цефуросим	0	0	0	0	97	100,0
Ципрофлоксацин	0	0	0	0	97	100,0
Эритромицин	4	4,1	3	3,2	90	92,7

На протяжении последних лет гонококк сохранял высокую чувствительность к ципрофлоксацину, что позволяет рекомендовать данный препарат для лечения гонококковой инфекции [8].

Прогнозируя совершенствование антибактериальной терапии, следует исходить из конкретных особенностей формирования и циркуляции штаммов микроорганизмов на территории страны. Перспективы повышения эффективности этиотропной терапии связаны не только с разработкой новых антибиотиков, а главным образом с оптимизацией применения уже имеющихся препаратов во внебольничных условиях и в стационарах. Важная роль в этом принадлежит клинической микробиологии, обеспечивающей мониторинг антибиотикорезистентности и изучение механизмов ее формирования у штаммов микроорганизмов. Полученная информация позволяет объективно решать вопросы об обоснованности использования антибиотиков, контролировать и совершенствовать рациональность эмпирической антибактериальной терапии.

Литература

- Иващук В.В., Туркутюков В.Б., Лучанинова В.Н. // Современная терапия больных с инфекционной и паразитарной патологией на догоспитальном и госпитальном этапах, методы профилактики: Мат. науч. практ. конференции. – Харьков, 2002. – С. 22.
- Козлов С.Н., Рачина С.А., Домникова Н.П. и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – № 3. – С. 74–81.
- Мартынова А.В., Туркутюков В.Б., Шимчик В.Е. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Прил. 1. – С. 29.

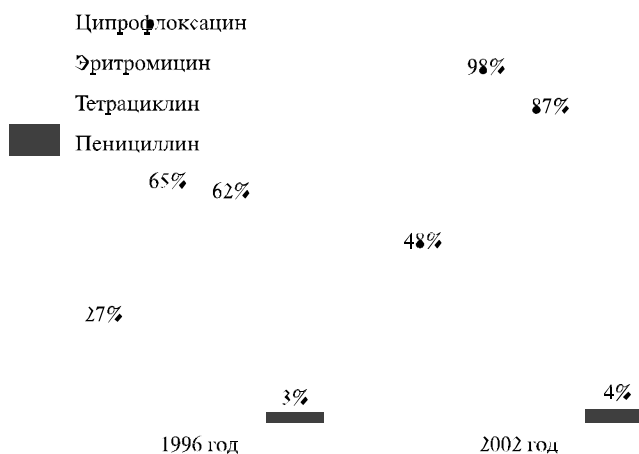


Рис. 1. Резистентность штаммов *N. gonorrhoeae* к антибиотикам.

- Методические рекомендации по эмпирической терапии инфекций пневмококковой этиологии у детей дошкольного возраста во Владивостоке/ Под ред. В.Б. Туркутюкова. – Владивосток, 2003.
- Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии/ Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М., 2002.
- Решедько Г.К. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – № 2. – С. 111–113.
- Сидоренко С.В., Фомина И.П., Шухов В.С. и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 1999. – № 2. – С. 10–11.
- Сингур О.А., Туркутюков В.Б., Юцковский А.Д. и др. // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2002. – № 5. – С. 24–27.
- Страчунский Л.С., Сехин С.В., Борисенко К.К. и др. // Информационное письмо. – Смоленск, 1999.
- Страчунский Л.С. // Антибиотики: Современные принципы рациональной антибиотикотерапии. – Владивосток, 1999. – С. 110–112.
- Туркутюков В.Б. Микробиологические аспекты формирования и циркуляции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. – Владивосток: РИЦ, 2000.

Поступила в редакцию 17.06.03.

EPIDEMIOLOGICAL MONITORING OF FORMATION AND CIRCULATION OF MICROORGANISMS THAT ARE RESISTANT TO ANTIMICROBIAL MEDICATIONS V.B.

Turkutyukov

Vladivostok State Medical University

Summary – An increase of strains of infections disease microbes that are resistant to antimicrobial medications has been registered for some period of time. In Russia the problem for monitoring of formation and circulation of antibiotic-resistant strains is that there is lack of standardized procedures to evaluate the antibiotic susceptibility of the microorganisms and the production control standards. To heighten the medical experts' information distribution about efficient use of antibacterial chemopreparations based on regional level findings, there has been carried out the study with respect to the susceptibility of the strains of *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* and *N. gonorrhoeae* received in Vladivostok

Pacific Medical Journal, 2003, No. 2, P. 45–47.