

**Горбунов В. А.**

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,  
г. Минск, Беларусь

**Николенко Е. Н.**

Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,  
г. Минск, Беларусь

**Ермакова Т. С.**

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,  
г. Минск, Беларусь

## **РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ И АНТИСЕПТИКАМ ШТАММОВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ**

В последние десятилетия, несмотря на широкое применение современных антибактериальных препаратов (АБП), наблюдается рост числа внутрибольничных инфекций (ВБИ). Многие из них этиологически связаны с госпитальными штаммами *Pseudomonas aeruginosa*. Возбудитель синегнойной инфекции обладает природной резистентностью к различным антимикробным препаратам, а к некоторым антибиотикам приобретает устойчивость, особенно в условиях стационара.

Пациенты с муковисцидозом (МВ) предрасположены к развитию бактериальной инфекции дыхательных путей. Спектр бактериальных патогенов при МВ является достаточно ограниченным. В классическом варианте в раннем возрасте развивается стафилококковая, а в последующем инфекция, обусловленная *H. influenzae* и *P. aeruginosa*. В последнее время возросла роль *Burkholderia cepacia* и обсуждается роль *Stenotrophomonas maltophilia*.

В настоящее время средняя продолжительность жизни больных МВ увеличилась по сравнению с прошлыми десятилетиями и составляет 32 года, но она значительно ниже, чем у людей без МВ. Основной причиной смерти являются дыхательные расстройства, вызванные хронической легочной инфекцией. У большинства больных эта инфекция впервые появляется в раннем возрасте. Продолжительность жизни очевидно больше у больных без хронической легочной инфекции.

*Показания для назначения антибиотиков при МВ.* До настоящего времени нет единого мнения о том, как долго и как часто следует применять антибиотики у больных МВ. Однако в последние годы в тактике антибактериальной терапии МВ наметилась отчетливая тенденция к более раннему назначению антибиотиков и более длительному их применению, а также их применению с профилактической целью.

Выбор антибиотика определяется видом микроорганизмов, выделяемых из бронхиального секрета больного МВ, и их чувствительностью к АБП.

В настоящее время не вызывает сомнения, что продолжительность жизни и ее качество у больных МВ значительно улучшились с появлением новых антибиотиков (аминогликозидов, пенициллинов, цефалоспоринов 3–4-го поколений, фторхинолонов, карбапенемов), активных против *P. aeruginosa*.

**Целью** настоящего исследования явилось сравнение уровней и спектров антибиотико- и антисептикоустойчивости штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов с бронхитами и пневмониями и из респираторного тракта пациентов с муковисцидозом.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования служили пробы мокроты и промывных вод бронхов пациентов, находящихся на стационарном лечении в отделениях РНПЦ «Пульмонологии и фтизиатрии».

Выделение и идентификацию культур бактерий проводили стандартными методами на стандартных питательных средах.

Выделено и исследовано 100 штаммов *P. aeruginosa*, в том числе 63, выделенных от пациентов с бронхитами и пневмониями и 37 — от пациентов с муковисцидозом.

Определение чувствительности выделенных чистых культур *P. aeruginosa* к антибиотикам и антисептикам осуществляли стандартным методом серийных разведений (от 0,062 до 512 мкг/мл) препаратов в плотной питательной среде Мюллер–Хинтон агар и выражали минимальной ингибирующей концентрацией (МИК, в мкг/мл) препарата в соответствии с рекомендациями CLSI/NCCLS США.

Исследование чувствительности штаммов *P. aeruginosa* к синегнойному поливалентному бактериофагу производства ФГУП «НПО «Микроген» (Россия), осуществили при посеве «газоном» исследуемых штаммов *P. aeruginosa* на чашки Петри с мясопептонным агаром. После подсыхания (впитывания жидкости) в течение нескольких минут на поверхность среды наносили 0,05 мл неразведенного препарата бактериофагов. Через 24–48 часов регистрировали факт частичного или полного отсутствия роста бактерий в месте нанесения фага.

#### **Результаты и обсуждение.**

Основными показателями устойчивости бактерий к антимикробным препаратам являются: МИК (мкг/мл) для антибиотиков (мг/мл или %) для антисептиков; МИК<sub>50</sub>, МИК<sub>90</sub>, среднегеометрическая МИК, а также удельный вес чувствительных (S), умеренно-устойчивых (I) и устойчивых (R) штаммов. Для интегральной характеристики лекарственной устойчивости использовали термин «нечувствительные» штаммы, объединяющий умеренно резистентные и резистентные микроорганизмы. Результаты определения чувствительности к антибиотикам, антисептикам и бактериофагу исследованных штаммов *P. aeruginosa* представлены в табл. 1–5.

Таблица 1

**Показатели резистентности к антибиотикам и антисептикам штаммов *P.aeruginosa*, выделенных из респираторного тракта больных бронхитами и пневмониями (n = 63)**

*АБП	Амплитуда МИК		МИК <sub>50</sub>	МИК <sub>90</sub>	**M±σ
	min	max			
Полимиксин	1,0	64,0	1,0	64,0	2,47 ± 23,17
Меропенем	0,25	64,0	8,0	64,0	6,78 ± 21,62
Ципрофлоксацин	0,25	32,0	8,0	32,0	3,79 ± 11,13
Цефтазидим	0,25	64,0	4,0	32,0	3,62 ± 18,59
Карбенициллин	32,0	2048,0	256,0	2048,0	229,33 ± 687,65
Амикацин	0,25	64,0	16,0	64,0	15,14 ± 24,96
Хлоргексидин	0,18	1,0	0,32	0,32	0,27 ± 0,18
Диоксидин	0,056	1,0	0,18	0,56	0,22 ± 0,23

Калия перманганат	3,16	5,62	3,16	3,16	3,25 ± 0,53
Иодопирон	1,78	1,78	1,78	1,78	1,78 ± 0,00

Примечание: здесь и далее \* — антибактериальный препарат (АБП); \*\* —  $M \pm \sigma$  — среднегеометрическая МИК (мкг/мл) ± среднеквадратическое отклонение.

Как видно из данных, представленных в табл. 1 и 2, наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa* обладали полимиксин, ципрофлоксацин, меропенем, цефтазидим и амикацин. Карбенициллин (карбоксипенициллин с антисинегнойной активностью) оказывал antimicrobial эффект в концентрациях от 8 до 2048 мкг/мл. Такие концентрации в организме можно создать только при парентеральном введении максимально допустимых доз. Из исследованных антисептиков наиболее активными являлись диоксидин и хлоргексидин.

Наименьшая частота антибиотикорезистентности выявлена к карбенициллину, цефтазидиму, меропенему. Большинство штаммов были чувствительны к полимиксину.

Таблица 2

**Показатели резистентности к антибиотикам и антисептикам штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из респираторного тракта больных с муковисцидозом (n = 37)**

АБП	Амплитуда МИК		МИК <sub>50</sub>	МИК <sub>90</sub>	M±σ
	min	max			
Полимиксин	0,25	64,0	1,0	64,0	3,78 ± 24,26
Меропенем	0,25	64,0	4,0	64,0	3,50 ± 22,79
Ципрофлоксацин	0,25	32,0	4,0	32,0	3,20 ± 9,95
Цефтазидим	0,25	64,0	4,0	32,0	4,0 ± 18,45
Карбенициллин	8,0	2048,0	64,0	256,0	59,38 ± 478,54
Амикацин	2,0	64,0	16,0	64,0	14,57 ± 27,92
Хлоргексидин	0,18	1,0	0,32	1,0	0,31 ± 0,31
Диоксидин	0,056	0,56	0,18	0,56	0,22 ± 0,20
Калия перманганат	1,0	5,62	3,16	5,62	3,26 ± 0,87
Иодопирон	1,78	1,78	1,78	1,78	1,78 ± 0,00

Таблица 3

**Удельный вес (%) чувствительных, умеренно-резистентных и резистентных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из респираторного тракта больных бронхитами и пневмониями (n = 63)**

АБП	S, %	I, %	R, %
Полимиксин	77,8	—	22,2
Меропенем	39,7	54,0	6,3
Ципрофлоксацин	28,6	9,5	61,9
Цефтазидим	74,6	12,7	12,7
Карбенициллин	46,0	14,3	39,7
Амикацин	52,4	17,5	30,1
Хлоргексидин 0,125 %	0	—	100
Хлоргексидин 2,5 %	100	—	0
Диоксидин	100	—	0
Калия перманганат	0	—	100
Иодопирон 2,5 %	100	—	0
Иодопирон 5,0 %	100	—	0
Чувствительность к бактериофагу	25,4	—	74,6

Таблица 4

Удельный вес (%) чувствительных, умеренно-резистентных и резистентных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из респираторного тракта больных с муковисцидозом (n = 37)

АБП	S, %	I, %	R, %
Полимиксин	56,8	–	43,2
Меропенем	59,5	16,2	24,3
Ципрофлоксацин	29,7	18,9	51,4
Цефтазидим	70,3	10,8	18,9
Карбенициллин	78,4	13,5	8,1
Амикацин	51,4	10,8	37,8
Хлоргексидин 0,125 %	0	–	100
АБП	S, %	I, %	R, %
Хлоргексидин 2,5 %	100	–	0
Диоксидин	100	–	0
Калия перманганат	2,7	–	97,3
Йодопирон 2,5 %	100	–	0
Йодопирон 5,0 %	100	–	0
Чувствительность к бактериофагу	21,6	–	78,4

Все исследованные штаммы *P. aeruginosa* были чувствительны к хлоргексидину 2,5 %, диоксидину, йодопирону 2,5 и 5 %.

Чувствительностью к антисинегнойному бактериофагу характеризовались 21,6–25,4 % штаммов.

При сравнительном анализе показателей устойчивости штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из респираторного тракта (1) больных бронхитами, пневмониями и (2) пациентов с муковисцидозом по большинству АБП достоверных различий не установлено. От пациентов с муковисцидозом достоверно чаще выделялись штаммы *P. aeruginosa* устойчивые к полимиксину и чувствительные к карбенициллину. В настоящее время эти препараты редко применяются для терапии синегнойной инфекции, являясь препаратами резерва.

Таблица 5

Сравнительный анализ показателей устойчивости штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из респираторного тракта больных бронхитами и пневмониями (n = 63) и пациентов с муковисцидозом (n = 37)

АБП	Бронхиты и пневмонии		Муковисцидоз	
	М±σ	Удельный вес нечувствительных штаммов, %	М±σ	Удельный вес нечувствительных штаммов, %
Полимиксин	2,47 ± 23,17	22,2	3,78 ± 24,26	43,2*
Меропенем	6,78 ± 21,62	60,3	3,50 ± 22,79	40,5
Ципрофлоксацин	3,79 ± 11,13	71,4	3,20 ± 9,95	70,3
Цефтазидим	3,62 ± 18,59	25,4	4,0 ± 18,45	29,5
Карбенициллин	229,33 ± 687,65	54,0	59,38 ± 478,54	21,6*
Амикацин	15,14 ± 24,96	47,6	14,57 ± 27,92	48,6
Хлоргексидин 0,125 %	0,27 ± 0,18	100	0,31 ± 0,31	100
Хлоргексидин 2,5 %		0		0
Диоксидин	0,22 ± 0,23	0	0,22 ± 0,20	0
Калия перманганат	3,25 ± 0,53	100	3,26 ± 0,87	97,3

Иодопирон 2,5 %	1,78 ± 0,00	0	1,78 ± 0,00	0
Иодопирон 5 %		0		0
Чувствительность к бактериофагу	–	74,6	–	78,4

Примечание: \* — различия между соответствующими показателями для исследованных групп штаммов достоверны ( $p \leq 0,05$ ).

Необходимо отметить, что резистентность к антибиотикам обусловлена двумя основными механизмами — блокада транспорта препарата к внутриклеточной мишени и его инактивация бактериальными ферментами. Первый обеспечивают анатомические особенности поверхностных структур *P. aeruginosa*. Второй обусловлен способностью бактерии синтезировать бета-лактамазы (инактивирующие пенициллины и цефалоспорины), ацетилтрансферазы, нуклеотидазы (инактивирующие аминогликозиды). Кроме того, в формировании резистентности к антибактериальным препаратам у *P. aeruginosa* имеют значение и другие механизмы, в частности активное выведение (efflux), что может обуславливать неэффективность цефалоспоринов, карбапенемов, фторхинолонов.

В настоящее время наиболее эффективными антибиотиками при лечении синегнойной инфекции являются антипсевдомонадные цефалоспорины (цефтазидим, цефепим), карбапенемы (меропенем, имипенем); часто в лечении используются комбинации этих антибиотиков с фторхинолонами (ципрофлоксацин) или аминогликозидами (амикацин).

Особые трудности представляет профилактика синегнойной инфекции, так как возбудитель также часто устойчив к действию антисептиков и дезинфектантов. Более того, доказана возможность длительного сохранения возбудителя в растворах фурацилина, используемого для хранения катетеров и хирургического инструмента, а также для промывания ран.

В заключение следует отметить, что существующая в настоящее время высокая степень резистентности нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в клиниках Беларуси является серьезной эпидемиологической и терапевтической проблемой. Выделенные от больных госпитальные штаммы *P. aeruginosa* характеризуются высокими уровнями и частотой резистентности к антисинегнойным антибиотикам, антисептикам и антисинегнойному бактериофагу, что свидетельствует о необходимости определения чувствительности к этим препаратам перед началом терапии синегнойной инфекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Практическое* руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский. Москва : Боргес, 2002. 384 с.
2. Garcia-Rodriguez, J. A., Jones R. N. // J. Chemother. 2002. Vol. 14. P. 25–32.
3. Harris, A. D. [et al.] // Clin. Infect. Dis. 2002. Vol. 34. P. 340–5.
4. Jalal, S., Wretling B. // Microb. Drug. Resist. 1998. Vol. 4. P. 257–61.
5. Livermore, D. M. // Clin. Infect. Dis. 2002. Vol. 34. P. 634–40.
6. Mutnick, A. [et al.] // Proceedings of the 42nd Interscience Conf. Antimicrob. Agents and Chemotherapy. 2002 Sep 27-30, San Diego, USA. P. 90.
7. NCCLS MIC Testing Supplemental Tables, M100-S13 (M7) January 2003; 76