

УДК 579.841.11.044+615.33.015.8

Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии России

Л.С. Страчунский, Г.К. Решедько, О.У. Стецюк, А.С. Андреева, А.Г. Щербников, исследовательская группа РОСНЕТ*

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Проведено *in vitro* исследование чувствительности нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с нозокомиальными инфекциями в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 21 лечебно-профилактического учреждения России, к антибиотикам с антисинегнойной активностью: пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, имипенему, меропенему, гентамицину, амикацину и цiproфлоксацину.

Наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa* обладали меропенем, амикацин, цефтазидим, частота не-

чувствительности к которым составила 3,0, 6,3 и 12,2% соответственно. Активность имипенема и цiproфлоксацина была ниже – нечувствительными к ним были 22,9% и 32,8% штаммов соответственно. Наименьшей активностью обладал гентамицин, нечувствительными к которому были 73,9% исследованных штаммов. Частота нечувствительности к пиперациллину и пиперациллину/тазобактаму составила 56,5% и 37,7% соответственно.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, нозокомиальные инфекции, антибиотикорезистентность, меропенем, амикацин, цефтазидим.

*Ю.Г. Тихонов¹, Н.С. Богомолова², Л.В. Большаков², И.А. Александрова³, Л.А. Ритчик⁴, Г.Е. Афиногенов⁵, Т.Н. Суборова⁶, О.И. Кречикова⁷, В.В. Бирюков⁸, Л.И. Ахметова⁹, С.М. Розанова⁹, Л.Г. Боронина¹⁰, В.К. Тарабан¹¹, И.Г. Мултых¹², Е.В. Щетинин¹³, Н.Е. Марусина¹⁴, О.П. Галева¹⁵, С.Ф. Иванова¹⁶, С.Г. Хасанова¹⁷, В.Н. Ильина¹⁸, Л.В. Гудкова¹⁹, О.В. Перьянова²⁰, Л.Н. Карпухина²¹

¹ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

² Научный центр хирургии РАМН, Москва

³ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва

⁴ Центральная клиническая больница при Управлении делами Президента РФ, Москва

⁵ НИИТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

⁶ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

⁷ Областная клиническая больница, Смоленск

⁸ Городской диагностический центр, Рязань

⁹ Клиническая больница скорой медицинской помощи, Екатеринбург

¹⁰ Областная детская клиническая больница, Екатеринбург

¹¹ Краевая клиническая больница, Краснодар

¹² Краевой диагностический центр, Краснодар

¹³ Ставропольская государственная медицинская академия

¹⁴ Республиканская детская клиническая больница, Казань

¹⁵ Республиканская клиническая больница, Казань

¹⁶ Областная клиническая больница, Омск

¹⁷ Городская клиническая больница № 21, Уфа

¹⁸ Областная клиническая больница, Новосибирск

¹⁹ Областная клиническая больница, Томск

²⁰ Городская клиническая больница № 7, Красноярск

²¹ Дальневосточная центральная бассейновая больница, Владивосток

Контактный адрес:

Галина Константиновна Решедько

Факс: (0812) 61-12-94

Эл. почта: galina@antibiotic.ru

Comparative Activity of Antipseudomonal Antibiotics Against Nosocomial Strains of *P. aeruginosa* in Russian ICUs

L.S. Stratchounski, G.K. Reshedko, O.U. Stetsiouk, A.S. Andreeva, A.G. Tschebnikov, and ROSNET Study Group*

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

In vitro susceptibility study of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with nosocomial infections in 21 Russian ICUs was performed. Antibiotics with antipseudomonal activity, such as piperacillin, piperacillin/tazobactam, ceftazidime, imipenem, meropenem, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin were tested. The most active against tested *P. aeruginosa* isolates were meropenem, amikacin, ceftazidime. Rates of non-susceptibility to these antimicrobial agents were 3,0, 6,3 and 12,2%, respectively. The less active

antibiotics were imipenem and ciprofloxacin, to which rates of non-susceptibility were 22,9 and 32,8, respectively. The least active antipseudomonal drug was gentamicin; 73,9% of tested *P. aeruginosa* isolates were non-susceptible. In this study, rates of non-susceptibility of *P. aeruginosa* to piperacillin and piperacillin/tazobactam were 56,5 and 37,7%, respectively.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, nosocomial infections, antimicrobial resistance, meropenem, amikacin, ceftazidime.

Введение

Терапия нозокомиальных инфекций у пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ, является актуальной проблемой. Учитывая тяжесть состояния такой категории больных и невозможность быстрого получения результата бактериологического исследования, выбор антибиотиков для терапии в основном проводится эмпирически с учетом локальных данных о структуре возбудителей и их антибиотикорезистентности.

В ряде исследований, проведенных в *лечебно-профилактических учреждениях* (ЛПУ) различных регионов России, показано, что основная роль в этиологической структуре нозокомиальных инфек-

ций принадлежит грамотрицательным аэробам. При этом в большинстве стационаров преобладающим возбудителем является *Pseudomonas aeruginosa* [1].

Длительное время в качестве терапии нозокомиальных инфекций, вызванных штаммами *P. aeruginosa*, использовали антисинегройные пенициллины и цефалоспорины в комбинации с аминогликозидами II и III поколений (гентамицином, тобрамицином и амикацином). Однако рост резистентности *P. aeruginosa* к этим антибиотикам приводит к неэффективности антибактериальной терапии [2]. Альтернативными препаратами являются фторхинолоны (ципрофлоксацин) и карбапенемы (имипенем, меропенем).

* Yu.G. Tikhonov¹, N.S. Bogomolova², L.V. Bolshakov², I.A. Aleksandrova³, L.A. Ritchik⁴, G.E. Afinogenov⁵, T.N. Suborova⁶, O.I. Kretchikova⁷, V.V. Biryukov⁸, L.I. Akhmetova⁹, S.M. Rozanova⁹, L.G. Boronina¹⁰, V.K. Taraban¹¹, I.G. Multikh¹², E.V. Schetinin¹³, N.E. Marusina¹⁴, O.P. Galeeva¹⁵, S.F. Ivanova¹⁶, S.G. Hasanova¹⁷, V.N. Ilyina¹⁸, L.V. Gudkova¹⁹, O.V. Peryanova²⁰, L.N. Karpukhina²¹

¹ Main Military Clinical Hospital named under N.N. Burdenko, Moscow, Russia

² Scientific Center of Surgery of the Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russia

³ Research Institute of Neurosurgery named under N.N. Burdenko of the Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russia

⁴ Central Clinical Hospital of Business Department of the President of Russian Federation, Moscow, Russia

⁵ Research Institute of Traumatology and Orthopedy named under R.R. Vreden, Saint-Petersburg, Russia

⁶ Academy of Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia

⁷ Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia

⁸ Municipal Diagnostic Center, Ryazan, Russia

⁹ Clinical Emergency Hospital, Ekaterinburg, Russia

¹⁰ Pediatric Regional Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

¹¹ Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russia

¹² Clinical Diagnostic Center, Krasnodar, Russia

¹³ Stavropol State Medical Academy, Stavropol, Russia

¹⁴ Children Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

¹⁵ Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

¹⁶ Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

¹⁷ City Clinical Hospital No. 21, Ufa, Russia

¹⁸ Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

¹⁹ Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

²⁰ City Clinical Hospital No 7, Krasnoyarsk, Russia

²¹ Far-Eastern Hospital, Vladivostok, Russia

В настоящей работе представлены данные об активности различных антисинегнойных антибиотиков, полученные в многоцентровом исследовании в ОРИТ различных стационаров ЛПУ России.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовали ЛПУ:

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Научный центр хирургии РАМН, НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, Центральная клиническая больница при Управлении делами Президента РФ (Москва);

НИИТО им. Р.Р. Вредена, Военно-медицинская академия (Санкт-Петербург);

Областная клиническая больница (Смоленск);

Городской диагностический центр (Рязань);

Клиническая больница скорой медицинской помощи, Областная детская клиническая больница (Екатеринбург);

Краевая клиническая больница, Краевой диагностический центр (Краснодар);

Ставропольская государственная медицинская академия;

Республиканская детская клиническая больница, Республиканская клиническая больница (Казань);

Областная клиническая больница (Омск);

Городская клиническая больница № 21 (Уфа);

Областная клиническая больница (Новосибирск);

Областная клиническая больница (Томск);

Городская клиническая больница № 7 (Красноярск);

Дальневосточная центральная бассейновая больница (Владивосток).

В исследование включены штаммы *P. aeruginosa*, выделенные из клинического материала, взятого у больных, находившихся на стационарном лечении в ОРИТ, с клинически и лабораторно подтвержденными инфекциями, развившимися не ранее чем через 48 ч после госпитализации. Были исключены повторные штаммы бактерий, выделенные от одного пациента.

Всего исследовано 506 нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из различных видов клинического материала (кровь, моча, мокрота, раневое отделяемое).

Идентификацию штаммов проводили с помощью рутинных, принятых в данной лаборатории, методов.

Все штаммы доставлялись в лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, где проводи-

лась реидентификация 100% микроорганизмов. Собранные штаммы хранили при температуре -70°C .

Чувствительность *P. aeruginosa* исследовали с помощью Е-тестов (AB Biodisk, Швеция) на агаре Мюллера–Хинтон (bioMerieux, Франция). Определяли значения МПК пиперациллина, пиперациллина/тазобактама, цефтазидима, имипенема, меропенема, гентамицина, амикацина и ципрофлоксацина.

Тестирование осуществляли в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS – National Committee for Clinical Laboratory Standards) США [3]. Для тестирования использовали бактериальную суспензию, соответствующую стандарту мутности 0,5 McFarland. Инкубацию проводили при температуре 35°C в течение 16–20 ч. МПК определяли как значение, указанное на полоске Е-теста в месте пересечения эллипсовидной зоны подавления роста микроорганизма с полоской.

Внутренний контроль качества определения чувствительности проводили параллельно с тестированием исследуемых микроорганизмов с помощью контрольного штамма *P. aeruginosa* ATCC

Таблица 1. Допустимые диапазоны МПК для контрольного штамма *P. aeruginosa* ATCC 27853 [3]

Антибиотик	МПК, мг/л
Пиперациллин	1–8
Пиперациллин/тазобактам	1/4–8/4
Цефтазидим	1–4
Имипенем	1–4
Меропенем	0,25–1
Гентамицин	0,5–2
Амикацин	1–4
Ципрофлоксацин	0,25–1

27853. Допустимые диапазоны значений МПК исследованных антибиотиков для контрольного штамма представлены в табл. 1 [3].

Для интерпретации результатов определения чувствительности штаммов *P. aeruginosa* использовали критерии NCCLS, представленные в табл. 2 [3].

Ввод, статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel (версия 7.0 для Windows 2000) и компьютерной программы M-Lab (НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск).

При характеристике микроорганизмов исполь-

Таблица 2. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности штаммов *P. aeruginosa* [3]

Антибиотик	МПК, мкг/мл		
	Чувствительный, S	Умеренно резистентный, I	Резистентный, R
Пиперациллин	≤ 64	–	≥ 128
Пиперациллин/тазобактам	≤ 64/4	–	≥ 128/4
Цефтазидим	≤ 8	16	≥ 32
Имипенем	≤ 4	8	≥ 16
Меропенем	≤ 4	8	≥ 16
Гентамицин	≤ 4	8	≥ 16
Амикацин	≤ 16	32	≥ 64
Ципрофлоксацин	≤ 1	2	≥ 4

зовали общепринятые показатели – *чувствительные, умеренно резистентные и резистентные*.

Для интегральной характеристики лекарственной устойчивости использовали термин «*нечувствительные*» штаммы, объединяющий умеренно резистентные и резистентные микроорганизмы. Этот показатель используется в исследованиях по антибиотикорезистентности проводимых, например, *Европейской системой по надзору за антибиотико-резистентностью* (EARSS) [4].

Результаты исследования

Результаты определения чувствительности к антибиотикам исследованных штаммов *P. aeruginosa* обобщены в табл. 3 и на рис. 1, а данные о частотном распределении значений МПК исследованных антибиотиков – на рис. 2–9.

Из представленных данных видно, что наибольшей активностью в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa* обладали меропенем, амикацин, цефтазидим и имипенем. Наименьшая частота резистентности выявлена к меропенему: нечувствительными были 15 (3%) штаммов *P. aeruginosa*, причем 6 (1,2%) обладали промежуточным уровнем устойчивости, а 9 (1,8%) были резистентны.

К имипенему количество нечувствительных штаммов *P. aeruginosa* составило 116 (22,9%). Из них промежуточным уровнем резистентности обладали 69 (13,6%) штаммов, резистентными были 47 (9,3%) штаммов. Из резистентных к меропенему штаммов 6 обладали перекрестной устойчивостью к имипенему, 2 были умеренно резистентны и 1 – чувствителен к имипенему.

Из штаммов с промежуточной устойчивостью к меропенему 2 были также умеренно резистентны к имипенему, 3 – резистентны, 1 – чувствителен к имипенему.

Вторым по активности из β-лактамных антибиотиков в отношении штаммов *P. aeruginosa* был цефтазидим. Нечувствительными к нему были 62 (12,2%) штамма, из которых резистентными являлись 26 (5,1%), умеренно резистентными – 36 (7,1%).

Антисинегнойные пенициллины были менее активны, чем карбапенемы и цефтазидим, против исследованных штаммов *P. aeruginosa*. Так, резистентными к пиперациллину/тазобактаму были 37,7% изолятов, к пиперациллину – 56,5%. Штаммов с промежуточным уровнем устойчивости не выделено.

Таблица 3. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в ОРИТ России

Антибиотик	Ч, %	У/Р, %	Р, %	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон МПК
Пиперациллин	43,5	0	56,5	256	256	0,25–256
Пиперациллин/тазобактам	62,3	0	37,7	32	256	0,25–256
Цефтазидим	87,8	7,1	5,1	3	12	0,5–256
Имипенем	77,1	13,6	9,3	3	8	0,19–32
Меропенем	97,0	1,2	1,8	0,47	2	0,016–32
Гентамицин	26,1	3,7	70,2	256	256	0,5–256
Амикацин	93,7	2,9	3,4	4	12	0,75–256
Ципрофлоксацин	67,2	2,0	30,8	0,38	32	0,023–32

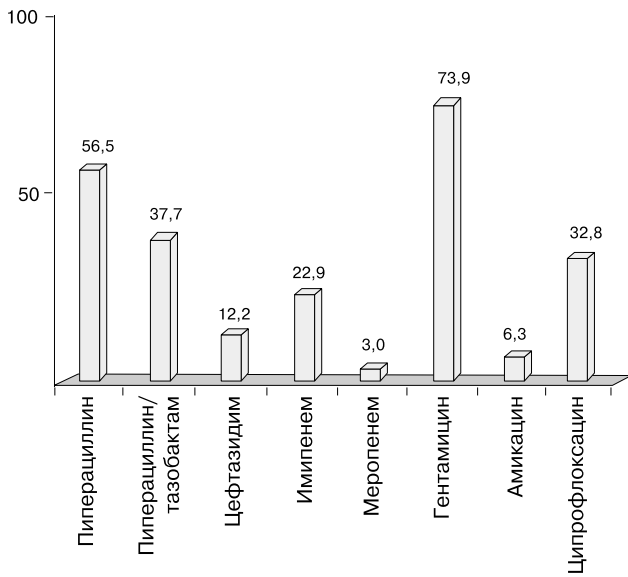


Рис. 1. Частота выделения нечувствительных к антибиотикам нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в ОРИТ, %

Нечувствительными к амикацину были 32 (6,3%) штамма *P. aeruginosa*. Из них 15 (2,9%) обладали промежуточным уровнем резистентности, а 17 (3,4%) были резистентными.

Активность гентамицина была самой низкой из всех исследованных антибиотиков. Нечувствительными к данному аминогликозиду были 374 (73,9%) штамма *P. aeruginosa*. Из нечувствительных микроорганизмов большинство штаммов были резистентны и только 3,7% обладали промежуточным уровнем резистентности к гентамицину.

Необходимо отметить, что почти для 60% исследованных штаммов значение МПК гентамицина составило 256 мкг/мл.

Перекрестной устойчивостью к гентамицину и амикацину обладали только 32 штамма *P. aeruginosa*. Так, из 355 штаммов, резистентных к гентамицину, 17 (4,8%) обладали резистентностью к амикацину, 14 (3,9%) были умеренно резистентны. Из 19 штаммов *P. aeruginosa*, обладавших умеренной резистентностью к гентамицину, один был также

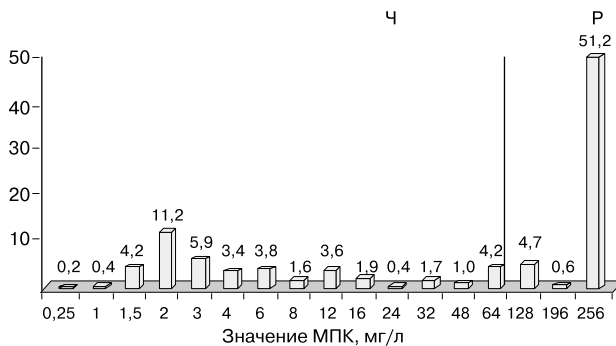


Рис. 2. Распределение МПК пиперациллина в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa*, %

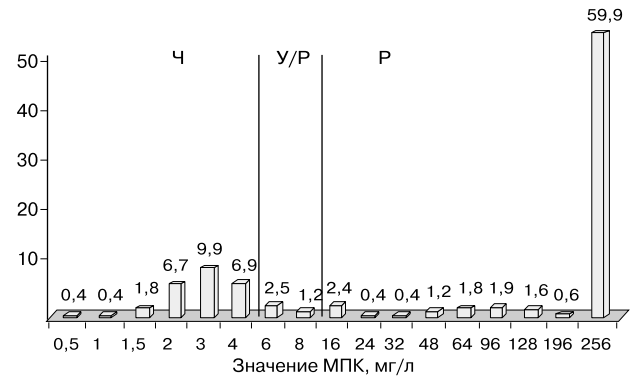


Рис. 4. Распределение МПК гентамицина в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa*, %

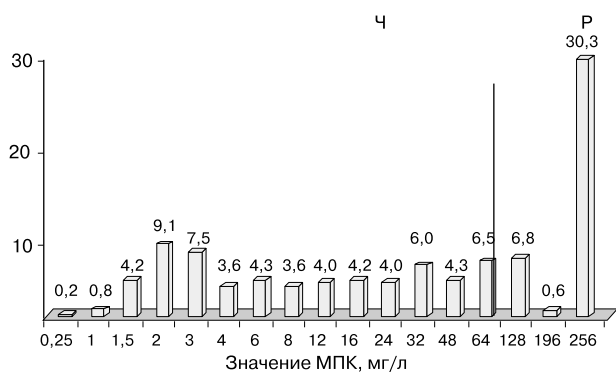


Рис. 3. Распределение МПК пиперациллина/тазобактама в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa*, %

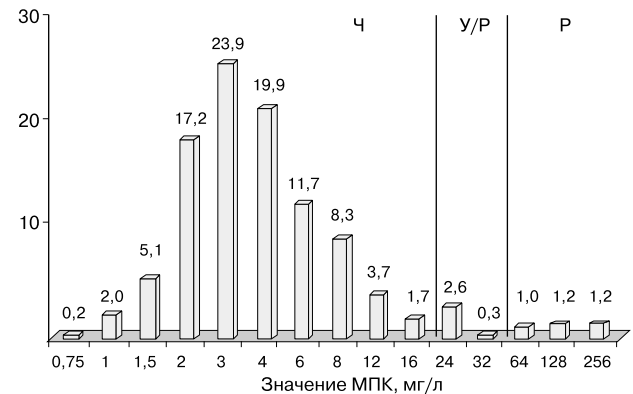


Рис. 5. Распределение МПК амикацина в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa*, %

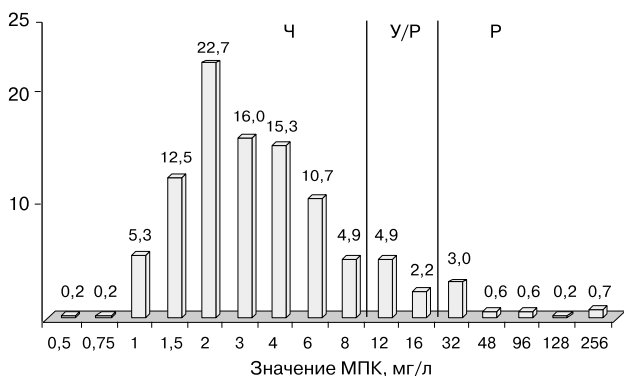


Рис. 6. Распределение МПК цефтазидима в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa*, %

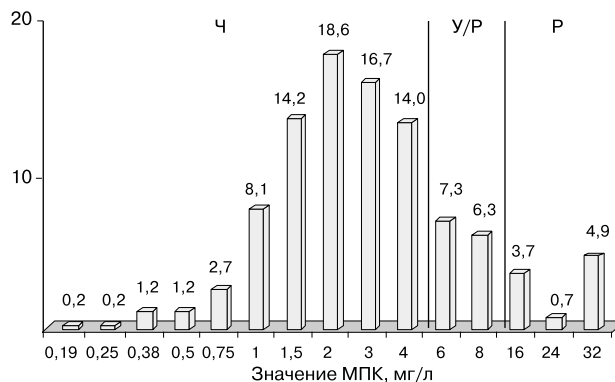


Рис. 8. Распределение МПК имипенема в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa*, %

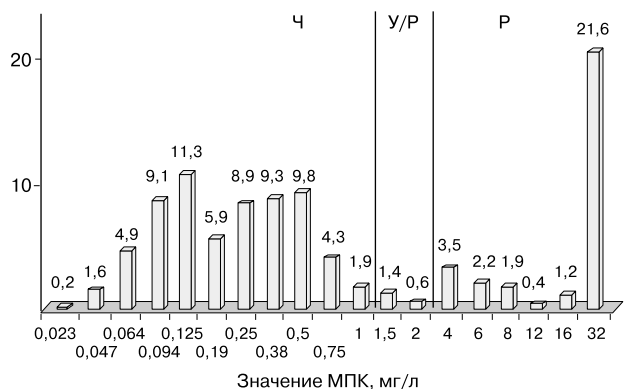


Рис. 7. Распределение МПК ципрофлоксацина в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa*, %

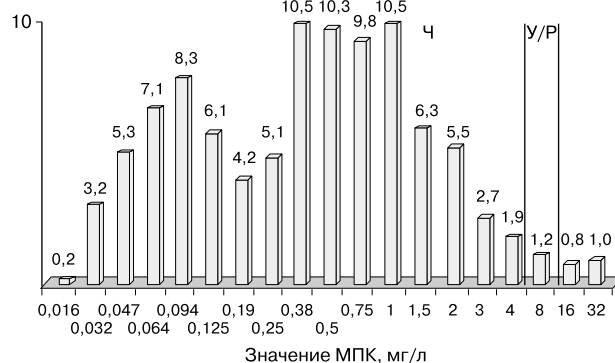


Рис. 9. Распределение МПК меропенема в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa*, %

умеренно резистентен к амикацину, остальные были к нему чувствительны. Не выявлено штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к амикацину и чувствительных к гентамицину.

К ципрофлоксацину были нечувствительны 166 (32,8%) штаммов *P. aeruginosa*, то есть количество резистентных изолятов было значительно больше, чем к меропенему, цефтазидиму, имипенему и к амикацину. Из нечувствительных к ципрофлоксацину штаммов *P. aeruginosa* основную часть составили резистентные – 156 (30,8%) и только 10 (2%) были умеренно резистентными.

При анализе данных, полученных в ОРИТ различных ЛПУ, были выявлены отличия в уровне резистентности у нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*. Например, в 11 из 21 центра, участвовавших в исследовании, все штаммы *P. aeruginosa* были чувствительны к меропенему.

Данные об ассоциированной резистентности штаммов *P. aeruginosa* представлены в табл. 4. Так, большинство меропенеморезистентных штаммов *P. aeruginosa* были резистентны к имипенему, в то же время только 10% имипенеморезистентных штаммов были устойчивы к меропенему.

Резистентные к цефтазидиму *P. aeruginosa* были наиболее чувствительны к меропенему (11%) и амикацину (19%). В отношении ципрофлоксацинорезистентных штаммов наибольшей активностью обладали меропенем, к которому устойчивыми были 3% изолятов, амикацин (11%) и цефтазидим (13%). Все штаммы *P. aeruginosa*, резистентные к амикацину, были устойчивы к гентамицину. Только 9% гентамицинорезистентных штаммов были устойчивы к амикацину.

Данные о наиболее частых фенотипах множественной устойчивости нозокомиальных штаммов

Таблица 4. Перекрестная резистентность нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*

Антибиотики, к которым резистентна <i>P. aeruginosa</i>	Количество резистентных штаммов	Пиперациллин, %	Пиперациллин/тазобактам, %	Цефтазидим, %	Имипенем, %	Меропенем, %	Гентамицин, %	Амикацин, %	Ципрофлоксацин, %
Пиперациллин	286		67	15	19	2	98	27	40
Пиперациллин/тазобактам	191	100		17	23	2	98	5	47
Цефтазидим	62	69	52		45	11	81	19	36
Имипенем	116	47	37	24		10	68	10	36
Меропенем	15	40	27	46	80		67	27	33
Гентамицин	374	75	50	13	21	3		9	41
Амикацин	32	34	31	38	38	13	100		56
Ципрофлоксацин	166	69	54	13	25	3	93	11	

P. aeruginosa представлены в табл. 5. Так, наиболее частыми фенотипами устойчивости были гентамицин – пиперациллин (55,3%), гентамицин – пиперациллин – пиперациллин/тазобактам (36,7%). Реже синегнойная палочка была одновременно устойчива к гентамицину, пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму и ципрофлоксацину (17,6%).

Так, 18% штаммов *P. aeruginosa* были одновременно устойчивы к пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, ципрофлоксацину и гентамицину. Ассоциированная резистентность к 5 антибиотикам – гентамицину, пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, ципрофлоксацину и имипенему – была выявлена у 4,2% штаммов; к пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, ципрофлоксацину и гентамицину – только у 3% изолятов синегнойных палочек; к пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, ципрофлоксацину, гентамицину и амикацину – у 1%.

Чувствительность только к меропенему была выявлена у 2/506 (0,4%) штаммов *P. aeruginosa*, к одному имипенему – у 1/506 (0,2%) штамма. Один штамм *P. aeruginosa* обладал одновременной резистентностью ко всем антибиотикам.

Обсуждение результатов исследования

Согласно полученным результатам, наибольшей активностью в отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* обладает меропенем. Причем частота резистентности к меропенему в России, определенная в данном исследовании (3% нечувствительных изолятов), ниже аналогичного показателя, полученного в подобных многоцентровых исследованиях в других странах.

Например, по данным многоцентрового исследования SENTRY в 1997–1999 гг., частота устойчивости штаммов *P. aeruginosa* к меропенему составила в Канаде 5,1–8,4%, в странах Европы – 10,2–26,2%, Латинской Америки – 23,4–26,2%, в США – 7,6–9,1% [5].

Результаты другого многоцентрового международного исследования – MYSTIC – показали, что в странах Европы резистентность *P. aeruginosa* к меропенему в 1997–2000 гг. составила в среднем 23,9%, при этом частота резистентности в различных странах значительно варьировала. Так, в Турции нечувствительные к меропенему штаммы синегнойной палочки были выделены в 48,8% случаев. Напротив, в Великобритании меропенем был наиболее активным антисинегнойным антибиотиком – 5,2% изолятов были к нему нечувствительными [6].

Таблица 5. Наиболее частые фенотипы множественной устойчивости штаммов *P. aeruginosa*

Антибиотик/комбинация антибиотиков	Абс. число штаммов / %
Гентамицин	374/73,9
Гентамицин, пиперациллин	280/55,3
Гентамицин, пиперациллин, пиперациллин/тазобактам	187/36,7
Гентамицин, пиперациллин, пиперациллин/тазобактам, ципрофлоксацин	89/17,6
Гентамицин, пиперациллин, пиперациллин/тазобактам, ципрофлоксацин, имипенем	21/4,2

В различных стационарах ЛПУ России уровень устойчивости к меропенему практически не различался. Исключением был только Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, где к меропенему были резистентны 4(22,5%) из 18 исследованных штаммов.

При анализе динамики резистентности за 4-летний период (2000 г. vs 1997 г.) в исследовании MYSTIC в Европе не отмечено увеличения частоты выделения резистентных к меропенему штаммов *P. aeruginosa*, хотя колебания частоты выявления нечувствительных штаммов в различные годы составили: 30,9% vs 18,2% (1997 г. vs 1998 г.) и 17,3% vs 30,6% (1999 г. vs 2000 г.) [6].

В исследовании MYSTIC в 15 центрах США в 1999–2002 гг. было показано, что меропенем является наиболее активным антибиотиком против нозокомиальных штаммов синегнойной палочки (только 6% изолятов резистентны), и, кроме того, не отмечено увеличения частоты случаев резистентности к нему за 4-летний период [7].

Однако результаты анализа данных о резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в США (база данных TSN) за 1998–2001 гг., включивших информацию о 153 600 нозокомиальных штаммах *P. aeruginosa*, показали, что резистентность к меропенему штаммов синегнойной палочки во всех отделениях стационаров увеличилась на 4,6% (12,2–16,8%), а в ОРИТ – на 8,2% (15,0–23,2%) за 4-летний период. При этом в 2001 г. показатели резистентности нозокомиальных *P. aeruginosa* к меропенему и имипенему практически не отличались [8].

В нашем исследовании уровень устойчивости *P. aeruginosa* к имипенему был выше, чем к меропенему, и составил 22,9%. Подобный уровень устойчивости к имипенему отмечен в Канаде – 8–28%, в Европе – 10,7–28,4%, в Латинской Америке – 17–23,4%, в США – 7,6–19,1% [5].

Группа исследователей проекта MYSTIC в Европе отмечает более высокую частоту выделения нечувствительных к имипенему штаммов *P. aeruginosa* – в среднем 31,8% (42, 25,7, 27,2 и 36,5% в

1997–2000 гг. соответственно). Наиболее высокий уровень резистентности отмечен в Турции, где частота выделения нечувствительных штаммов превышает 50% (54,3%), а наименьший – в Великобритании (6,7% нечувствительных штаммов) [6].

Результаты исследования MYSTIC в США (1999–2002 гг.) показали низкую частоту резистентности к имипенему у нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* – 7% [7], а анализ базы данных TSN – стабильный уровень резистентности на протяжении 4-летнего (1998–2002 гг.) периода – 21,6–22,5% [8].

Основным механизмом устойчивости штаммов *P. aeruginosa* к имипенему является утрата (в результате мутации) поринового белка OprD [9]. Этот механизм не характерен для резистентности к меропенему, так как транспорт последнего внутрь бактериальной клетки может осуществляться и через другие пориновые белки.

Возможно, что именно с высокой специфичностью белка OprD связаны различия в уровне резистентности исследованных штаммов к имипенему и меропенему. Гораздо реже резистентность к карбапенемам может быть обусловлена продукцией β -лактамаз класса В (так называемых металлоферментов).

Эти ферменты впервые описаны в Японии [10], однако в последние годы они выделены также во многих странах Европы, Азии, в США и Канаде [11, 12].

Как правило, штаммы, резистентные к имипенему, сохраняют чувствительность к меропенему. В то же время в нашем исследовании выявлено 2 изолята, устойчивых к меропенему при сохранении чувствительности к имипенему. Такой феномен обычно обусловлен преимущественным выведением меропенема за счет MexAB – OprM механизма [13].

При сравнении настоящих данных и результатов предыдущих исследований в России отмечено повышение уровня устойчивости к имипенему у штаммов *P. aeruginosa* – 22,9% по сравнению с 7% в 1995–1996 гг. [14]. Такое нарастание резистентности к имипенему некоторые авторы объясняют ши-

роким и часто нерациональным использованием его в клинической практике для терапии нозокомиальных инфекций [15, 16]. Однако повышение уровня резистентности у *P. aeruginosa* к имипенему может быть также связано с использованием аминогликозидов и пиперациллина/тазобактама [17].

Высокой активностью в отношении исследованных штаммов *P. aeruginosa* обладал цефтазидим: нечувствительными к нему были только 12,2% штаммов. Следует подчеркнуть, что устойчивость к цефтазидиму в России существенно не изменилась по сравнению с таковой в 1995–1996 гг., когда она составила 11% [14]. В ряде стационаров ЛПУ России устойчивость к цефтазидиму была выше общероссийского уровня и варьировала от 18% в ЦКБ при Управлении делами Президента РФ (Москва) до 63% в Детской областной больнице (Екатеринбург).

В целом частота резистентности к цефтазидиму в России ниже, чем в других странах. Так, по данным исследования SENTRY, в Канаде она находилась в пределах 15,3–19,8%, в Европе – 14,9–28,4%, в США – 18,8–21,9% [5].

По результатам проекта MYSTIC в Европе, частота выделения в 1997–2000 гг. нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, нечувствительных к цефтазидиму, составила в среднем 29,6% [6]. В аналогичном исследовании в США показана более низкая частота резистентности к цефтазидиму – 16% и не отмечено статистически значимых изменений чувствительности к нему с 1999 по 2002 г. [7]. Эти данные близки к данным TSN: частота резистентности к цефтазидиму в США составляла 13,1–18,2% (1998–2001 гг.) [8].

Наиболее часто резистентность к цефтазидиму у *P. aeruginosa* связана с гиперпродукцией хромосомных β -лактамаз класса С. Однако в последние годы описаны штаммы, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Описаны три класса БЛРС у штаммов *P. aeruginosa* (классы А, В и D), способные гидролизовать цефтазидим, но не влияющие на активность карбапенемов [9].

Вероятно, большинство исследованных штаммов обладали или гиперпродукцией AmpC, или продукцией БЛРС, хотя были обнаружены штаммы, имевшие ассоциированную резистентность к цефтазидиму и к карбапенемам. Так, 16 (3,2%) из 506 штаммов были устойчивы к цефтазидиму и имипенему, а 2 из них – к меропенему.

Согласно полученным данным, наименьшей активностью из β -лактамных антибиотиков в отношении *P. aeruginosa* обладают антисинегнойные пенициллины: пиперациллин и пиперациллин/тазобактам. Причем количество устойчивых к этим

антибиотикам штаммов значительно больше, чем в других странах.

Так, уровень устойчивости к пиперациллину (по данным исследования SENTRY) в США был 12,1–17,3%, в Европе – 14,4–26,2% [5]. В России же устойчивость к пиперациллину составила 56,5%, причем это были только резистентные изоляты.

По нашим данным, активность пиперациллина/тазобактама в отношении *P. aeruginosa* была несколько выше, чем пиперациллина. Резистентность к пиперациллину/тазобактаму составила 37,7% по сравнению с 56,5% к пиперациллину. Это также значительно отличает российские данные от зарубежных.

Так, в исследовании SENTRY не выявлено существенных отличий активности против *P. aeruginosa* у этих двух препаратов. Различия в количестве нечувствительных штаммов к пиперациллину и пиперациллину/тазобактаму составили в Европе 0–4,5%, в США – 2–2,9% [5].

Недавно опубликованные результаты многоцентровых международных исследований свидетельствуют о стабильно высоком уровне активности пиперациллина/тазобактама против нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* во многих зарубежных странах.

Так, пиперациллин/тазобактам назван в числе наиболее активных антисинегнойных препаратов по результатам исследования SENTRY 2001 г. в Северной Америке (резистентность – 13%) [18], MYSTIC 1997–2000 гг. в Европе (резистентность – 16,9%) [6], MYSTIC 1999–2002 гг. в США (резистентность – 13%) [7], TSN 1998–2001 гг. (резистентность – 13,3–15,2%) [8]. Более высокая частота резистентности *P. aeruginosa* к пиперациллину/тазобактаму (32,4%) отмечена в Турции [6].

Как известно, резистентность к антисинегнойным пенициллинам у *P. aeruginosa* может быть связана в основном с продукцией хромосомных β -лактамаз класса С или плазмидных β -лактамаз классов А и D [9]. В случае гиперпродукции хромосомных β -лактамаз класса С или продукции плазмидных β -лактамаз класса D, которые не подавляются ингибиторами, штаммы резистентны как к пиперациллину, так и к пиперациллину/тазобактаму.

Однако в случае продукции плазмидных β -лактамаз класса А штаммы устойчивы к пиперациллину при сохранении чувствительности к пиперациллину/тазобактаму. По всей видимости, у *P. aeruginosa*, выделенных в стационарах ЛПУ России, имеются различные типы β -лактамаз.

Штаммы *P. aeruginosa* с хромосомными β -лактамазами обычно появляются благодаря селекции резистентных мутантов во время терапии пеницилли-

нами с антисинегнойной активностью и цефалоспоридами III поколения, поскольку они являются слабыми индукторами и нестабильны к действию β -лактамаз класса C.

В то же время имипенем, являющийся сильным индуктором β -лактамаз, может усиливать их выработку у микроорганизмов с индуцибельным типом продукции β -лактамаз. Так, имеются данные, что устойчивость к пиперациллину/тазобактаму может развиваться в результате терапии пиперациллином/тазобактамом и имипенемом [17]. В нашей стране такой высокий уровень устойчивости к антисинегнойным пенициллинам, возможно, также связан с широким использованием карбенициллина, к тому же в низких дозах.

Устойчивость к ципрофлоксацину у штаммов *P. aeruginosa* в России (30,8%) сравнима с таковой в странах Европы (36,7%) [6] и в США (37,2%) [7]. Следует отметить, что количество устойчивых к ципрофлоксацину нозокомиальных штаммов синегнойной палочки в России в последние 5 лет возросло более чем в 2 раза: 32,8% по сравнению с 15% в 1995–1996 гг. [14]. Аналогичная тенденция отмечается и в других странах: сообщается о существенном повышении частоты резистентности *P. aeruginosa* к ципрофлоксацину [7, 8].

Одной из причин резистентности у *P. aeruginosa* к ципрофлоксацину может быть модификация мишеней действия фторхинолонов (ДНК-гиразы и топоизомеразы IV) за счет мутаций в генах *gyrA* и *parC*. Причем высокий уровень устойчивости к ципрофлоксацину обусловлен, как правило, одной мутацией в гене *parC* [19] или двумя мутациями в гене *gyrA* [20]. Несколько реже устойчивость к фторхинолонам у *P. aeruginosa* может быть обусловлена активацией системы выброса MexA – MexB – OmpM и других систем эффлюкса. Возможны также комбинации этих механизмов устойчивости [19].

Из аминогликозидов наименьшей активностью в отношении *P. aeruginosa* обладал гентамицин – 73,9% нечувствительных штаммов. Амикацин обладал более выраженной активностью против *P. aeruginosa*: нечувствительными были 6,3% штаммов.

Только в отдельных стационарах, где активно использовали амикацин для лечения пациентов, уровень устойчивости к амикацину существенно отличался от среднероссийских показателей. Так, например, в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко и в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН резистентность к амикацину составила 33 и 47% соответственно.

Следует отметить существенные различия в уровне устойчивости к гентамицину в России по

сравнению с таковыми в других странах. Так, резистентность к гентамицину в Европе, по данным многоцентрового исследования SENTRY, составила лишь 18,3% [21], в США – 15% (MYSTIC, 1999–2002 гг.) [7], 17,3–22,1% (TSN, 1998–2001 гг.) [8].

В России частота резистентности нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* составила 73,9%. Сходный показатель устойчивости отмечен только в Турции – 78,5% штаммов были нечувствительны к гентамицину [6].

Высокий уровень устойчивости к гентамицину у штаммов *P. aeruginosa* в нашей стране, вероятно, связан с неконтролируемым и неоправданно широким использованием этого препарата для лечения инфекций как в стационарах, так и в амбулаторных условиях.

Зарубежные данные об активности амикацина против нозокомиальных штаммов синегнойной палочки сходны с полученными в России. Амикацин считается одним из наиболее активных препаратов в отношении *P. aeruginosa*, резистентность к нему, по данным различных авторов, составляла 3,1–6,5% [8, 18].

Существуют два основных механизма резистентности к аминогликозидным антибиотикам. Это продукция *аминогликозидомодифицирующих ферментов* (АГМФ) и нарушение проницаемости наружной клеточной стенки [22]. В последнем случае устойчивость формируется ко всем аминогликозидам, но может экспрессироваться в различной степени.

При продукции АГМФ резистентность развивается, как правило, к нескольким аминогликозидам при сохранении активности других. Большинство исследованных штаммов *P. aeruginosa* были нечувствительны к гентамицину при сохранении активности амикацина за счет продукции двух ферментов – ANT(2ⁿ) и AAC(3)-V [23]. Эти ферменты также обуславливали перекрестную резистентность к тобрамицину.

Устойчивость к амикацину была, как правило, вызвана продукцией фермента APH(3')-VI [23]. При наличии только этого фермента микроорганизмы сохраняют чувствительность к аминогликозидам II поколения – гентамицину, тобрамицину и нетилмицину. Полученные результаты коррелируют с данными зарубежных исследователей [24].

Таким образом, резистентность нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* в настоящее время является серьезной терапевтической проблемой. Из всех антибиотиков, включая β -лактамы, наименьший уровень устойчивости отмечен к меропенему. Антибактериальные препараты, активные в отношении синегнойной палочки, в порядке убывания активности (от самого активного к наименее активному) распределяются следующим образом: меро-

пенем > амикацин > цефтазидим > имипенем > ципрофлоксацин > пиперациллин/тазобактам > пиперациллин > гентамицин.

Учитывая существенные различия в уровнях резистентности *P. aeruginosa*, выявленные в ОРИТ

различных ЛПУ, необходимо проводить постоянный мониторинг за антибиотикорезистентностью и на основании локальных данных формировать больничный формуляр антибиотиков.

Литература

- Stratchounski L., Reshedko G., Stetsiouk O., Kretchikova O., Riabkova E. Results of Russian country-wide surveillance of antimicrobial resistance of nosocomial gram-negative bacteria (NGNB) from 28 intensive care units (ISUs). Proceedings of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 Sep–Dec, Chicago, USA. p. 113.
- Harris A., Torres-Viera C., Venkataraman L., DeGirolami P., Samore M., Carmeli Y. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 1999; 28:1028-33.
- NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eleventh Informational Supplement, M100-S11, 2001; 21(1).
- Bronzwaer S.L.A.M., Goettsch W., Ollson-Liljequist B., Weil M.C.J., Vatopoulos A.C., Sprenger M.J.W. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): objectives and organization. Eurosurveillance. 1999; 4:4:41.
- Gales A.C., Jones R.N., Turnidge J., Rennie R., Ramphal R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the Global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–1999. Clin Infect Dis 2002; 32 (Suppl 2): S146-55.
- Garcia-Rodriguez J.A., Jones R.N., and the MYSTIC Programme Study Group. Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European intensive care units: data from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) program. J Chemother 2002; 14: 25-32.
- Mutnick A., Rhomberg P., Jones R.N. Carbapenem resistance in Enteric bacilli and *P. aeruginosa* in the USA (1999–2002): report from the MYSTIC program. Proceedings of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2002 Sep 27–30, San Diego, USA. p. 90.
- Sahm D.F., Draghi D.C., Master R.N., Thornsberry C., Jones M.E., Karlowsky J.A., Critchley I.A. *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance update: U.S. resistance trends from 1998 to 2001. Proceedings of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2002 Sep 27–30, San Diego, USA. p. 91.
- Livermore D.M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin Infect Dis 2002; 34:634-40.
- Senda K., Arakawa Y., Nakashima K., et al. Multifocal outbreaks of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum β -lactams, including carbapenems. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40:349-53.
- Cornaglia G., Mazzariol A., Lauretti L., Rossolini G.M., Fontana R. Hospital outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-I, a novel transferable metallo- β -lactamase. Clin Infect Dis 2000; 31:1119-25.
- Nordmann P., Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. Clin Microbiol Infect 2002; 8:321-31.
- Masuda N., Sakagawa E., Ohya S., Gotoh N., Tsujimoto H., Nishino T. Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-OprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:3327-37.
- Stratchounski L.S., Kozlov R.S., Reshedko G.K., Stetsiouk O.U., Chavrikova E.P. Antimicrobial resistance patterns among aerobic gram-negative bacilli isolated from patients in Intensive Care Units: results of multicentre study in Russia. Clin Microbiol Infect 1998; 4:497-507.
- Carmeli Y., Troillet N., Eliopoulos G.M., Samore M.H. Emergence of Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:1379-82.
- Harris A.D., Smith D., Johnson J.A., Bradham D.D., Roghmann M. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. Clin Infect Dis 2002; 34:340-5.
- Harris A.D., Perencevich E., Roghmann M., Morris G., Kaye K.S., Johnson J.A. Risk factors for piperacillin/tazobactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:854-8.
- Stephen J., Mutnick A., Jones R.N. Assessment of pathogens and resistance patterns among intensive care unit (ICU) patients in North America: initial report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (2001). Proceedings of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2002 Sep 27–30, San Diego, USA. p. 89.
- Jalal S., Wretling B. Mechanisms of quinolone resistance in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. Microb Drug Resist 1998; 4:257-61.
- Nakano M., Deguchi T., Kawamura T., et al. Mutation in the *gyrA* and *parC* genes in fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:2289-91.

-
21. Schmitz F.-J., Verhoef J., Fluit A.C, and the SENTRY Participants Group. Prevalence of aminoglycoside resistance in 20 European University hospitals participating in the European SENTRY antimicrobial surveillance programme. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:414-21.
 22. Coleman K., et al. Bacterial resistance mechanisms as therapeutic targets. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:1091-116.
 23. Решедько Г.К. Механизмы резистентности к аминогликозидам у нозокомиальных грамотрицательных бактерий в России: результаты многоцентрового исследования. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2001; 3:111-25.
 24. Miller G.H., aminoglycoside resistance study groups. Resistance to aminoglycosides in *Pseudomonas*. *Trends in Microbiol* 1994; 2:347-53.