

УДК 615.33.015.8:579.861.2

Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus* spp., выделенных в ожоговом центре в 2002–2008 гг.

Е.В. Сабирова, Н.А. Гординская, Н.В. Абрамова, Е.С. Некаева

Нижегородский НИИ травматологии и ортопедии, Нижний Новгород, Россия

Проведено исследование 1375 клинических штаммов стафилококка, выделенных в отделениях термической травмы в 2002–2008 гг., с целью изучения динамики их антибиотикорезистентности. Определение чувствительности проводили диско-диффузионным методом на агаре Мюллера–Хинтон. Проведенный мониторинг показал, что стафилококки являются ведущими возбудителями нозокомиальных инфекций кожи и мягких тканей у тяжелообожженных и составляют 35,7% от общего количества выделяемых микроорганизмов. За период наблюдения отмечено увеличение числа метициллинорезистент-

ных штаммов *Staphylococcus aureus* в 2 раза, а метициллинорезистентных коагулазонегативных стафилококков – в 2,5 раза. Выявлено значительное повышение резистентности стафилококков к аминогликозидам, макролидам, линкозамидам, тетрациклинам и фторхинолонам. Чувствительность протестированных штаммов стафилококка к ванкомицину и линезолиду *in vitro* составила 100%.

Ключевые слова: нозокомиальные инфекции, стафилококки, антибиотикорезистентность, ожоги.

Antimicrobial Resistance of Nosocomial Staphylococci Isolated from Burn Center Patients in 2002–2008

E.V. Sabirova, N.A. Gordinskaya, N.V. Abramova, E.S. Nekaeva

Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Nizhny Novgorod, Russia

A total of 1375 clinical strains of staphylococci isolated from patients in burn units during the 2002–2008 were tested to detect antimicrobial resistance changes during this period. Antimicrobial susceptibility testing was performed by disk-diffusion method on Mueller-Hinton agar. Results of the study showed that staphylococci were a leading cause of nosocomial skin and soft tissue infections in burn patients (35.7%). There were found 2-fold and 2.5-fold increases in prevalence of methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci, respectively. Also, resistance of staphylococci to aminoglycosides, macrolides, lincosamides, tetracyclines, and fluoroquinolones has risen significantly for the study period. *In vitro* activity of vancomycin and linesolid against staphylococcal isolates tested was 100%.

Key words: nosocomial infections, burns, staphylococci, antimicrobial resistance.

Контактный адрес:

Елена Вадимовна Сабирова

603115, Нижний Новгород, Верхне-Волжская наб., 18

Эл. почта: info@nniito.sci-nnov.ru, nniito@inbox.ru

Введение

Нозокомиальные инфекции являются одной из основных проблем в лечении тяжелообожженных. Утрата кожных покровов, дезорганизация важнейших нейротрофических и обменных функций организма, резкое и продолжительное угнетение защитных свойств иммунитета – все это создает условия для колонизации ожоговых ран микроорганизмами [1, 2]. Способность микроорганизмов переходить от колонизации в форму нозокомиальной инфекции развивается под действием многократного применения инвазивных методов диагностики, а также при постоянном воздействии антибактериальных препаратов, применяемых в ходе лечения.

Основными возбудителями внутрибольничной инфекции кожи и мягких тканей являются стафилококки [3–5]. Многие штаммы *Staphylococcus* spp., колонизируя ожоговую рану, продуцируют экзотоксины и ферменты, обладающие цитолитическими и дермонекротическими свойствами, приводящими к лизису вновь образованного эпителия, углублению ожоговой раны и задержке процесса заживления раневой поверхности [3].

Особую озабоченность во всем мире вызывает распространение в стационарах, а также во внебольничной среде клинических изолятов стафилококка, устойчивых к оксациллину, которые, наряду с устойчивостью ко всем β -лактамам антибиотикам, обладают резистентностью и ко многим другим классам антимикробных препаратов [3, 6–9], что затрудняет выбор антибактериальной терапии.

В данной ситуации особое значение приобретает изучение локальной динамики антибиотикорезистентности стафилококков, выделенных от ожоговых больных.

Материал и методы

В исследование были включены 1375 клинических штаммов стафилококков, выделенных от пациентов с раневой инфекцией, развившейся после 48 ч пребывания в отделениях термической травмы Нижегородского НИИТО в период 2002–2008 гг. Материалом для микробиологического исследования служили раневое отделяемое и тканевые биоптаты. Идентификация стафилококков проводилась на основании морфологических и фенотипических характеристик: морфология колоний на кровяном агаре, наличие способности к плазмокоагуляции и лецитиназной активности. Биохимическую идентификацию проводили с помощью тест-систем Стафитест-16 (Ляхема, Чехия) на анализаторе IEMS Reader FM (Labcistems, Финляндия).

Определение чувствительности к антибактериальным препаратам и контроль качества проводили на агаре Мюллера–Хинтон (Becton Dickinson, США) с использованием дисков Sensi-Disc производства BD™ (США) в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [10].

Инокулированные чашки инкубировали при 35 °С в течение 24 часов. Для интерпретации результатов руководствовались критериями МУК 4.2.1890-04.

Результаты и обсуждение

Анализ микрофлоры выделенной в 2002–2008 гг., свидетельствует, что основными возбудителями инфекционных осложнений со стороны кожи и мягких тканей при термической травме являются представители рода *Staphylococcus*, их удельный вес составляет 35,7% от общего числа микроорганизмов.

Видовой состав выделенных штаммов представлен как коагулазоположительными (*Staphylococcus aureus*), так и коагулазонегативными стафилококками (CNS) – *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus* и др. В течение анализируемого периода

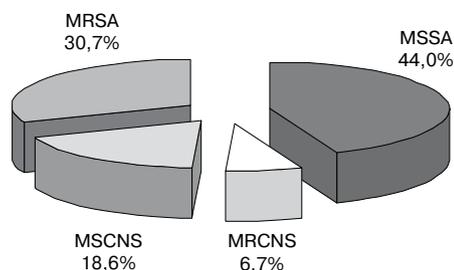


Рис. 1. Спектр нозокомиальных штаммов *Staphylococcus* spp., выделенных при ожоговой инфекции кожи и мягких тканей в 2002 г. ($n = 150$).

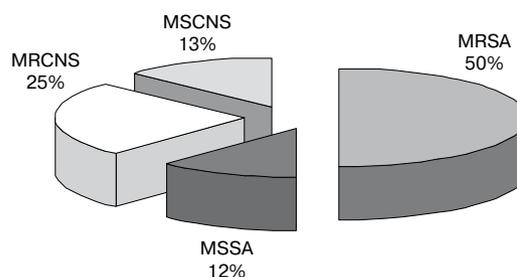


Рис. 2. Спектр нозокомиальных штаммов *Staphylococcus* spp., выделенных при ожоговой инфекции кожи и мягких тканей в 2008 г. ($n = 184$).

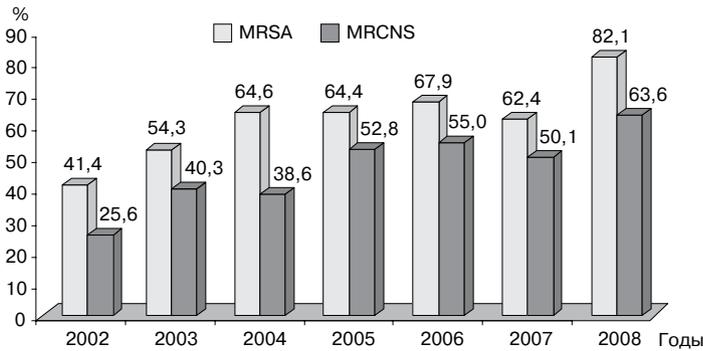


Рис. 3. Количество метициллинорезистентных штаммов стафилококков, выделенных при инфекциях кожи и мягких тканей от тяжелообожженных в период 2002–2008 гг.



Рис. 4. Количество нечувствительных (резистентные + умеренно резистентные) к антибиотикам нозокомиальных штаммов *S. aureus*, выделенных в Российском ожоговом центре в 2002 и 2008 гг.

наблюдалось изменение количественного соотношения коагулазоположительных и коагулазонегативных стафилококков (рис. 1, 2). Количество штаммов *S. aureus*, несмотря на некоторые колебания, снижается. В 2002 г. их было 74,7% от обще-

го числа всех выделенных стафилококков, в 2003 г. – 69%, в 2004 г. – 72%, в 2005 г. – 63%, в 2006 г. – 61%, в 2007 г. – 55% и в 2008 г. – 62%. Соответственно отмечается увеличение доли штаммов коагулазонегативных стафилококков.

Важной особенностью выделенных стафилококков является стабильное возрастание устойчивости к метицилину (оксациллину) (рис. 3). Если в 2002 г. метициллинорезистентные *S. aureus* (MRSA) выделялись в 41,4% случаев, в 2005 г. – в 64,4%, то в 2008 г. – уже в 82,1% случаев. Таким образом, количество MRSA за семь лет увеличилось в 2 раза, а количество метициллинорезистентных коагулазонегативных стафилококков (MRCNS) за данный период выросло в 2,5 раза.

Большой процент выделения MRSA и MRCNS сопровождается возрастанием числа резистентных к бензилпенициллину стафилококков: в 2008 г. их количество достигает 100% (рис. 4, 5).

Высокая частота встречаемости метициллинорезистентных стафилококков ведет к резкому сужению спектра антибактериальных препаратов при лечении ожоговой инфекции, так как метициллиноустойчивые стафилококки нечувствительны не только ко всем β -лактамым антибиотикам, но и ко многим другим группам антимикробных препаратов.

Так, отмечается значительное увеличение резистентности стафилококков к аминогликозидам, тетрациклинам, макролидам и линкозамидам. Согласно полученным данным резистентность к гентамицину выросла с 57,8% в 2002 г. до 86,4% в 2008 г. – для штаммов *S. aureus* и с 32,4% в 2002 г. до 70,4% в 2008 г. – для CNS. Что касается тетрациклинов, макролидов и линкозамидов, то регистрируется увеличение устойчивых к ним штаммов в 2 раза, что характерно как для *S. aureus*, так и для CNS.

Полученные результаты демонстрируют увеличение количества стафилококков, нечувствительных к фторхинолонам. Количество резистентных к ципрофлоксацину штаммов *S. aureus* выросло с 23,5% (в 2002 г.) до 59,2% (в 2008 г.) и CNS – с 16,1% (в 2002 г.) до 31,9% (в 2008 г.). Активность левифлоксацина по сравнению с ципрофлоксацином несколько выше, но также имеет ярко выраженную тенденцию к снижению. Так, количество нечувствительных к



Рис. 5. Количество нечувствительных (резистентные + умеренно резистентные) к антибиотикам нозокомиальных штаммов коагулазонегативных стафилококков, выделенных в Российском ожоговом центре в 2002 и 2008 гг.

левифлоксацину штаммов *S. aureus* увеличилось с 15,6% (в 2002 г.) до 51,2% (в 2008 г.) и CNS – с 10% (в 2002 г.) до 27% (в 2008 г.). Значительное увеличение числа резистентных к фторхинолонам штаммов, скорее всего, связано с активным применением ципрофлоксацина и левифлоксацина в стационаре в течение исследуемого периода. Возможно, что дальнейшее их использование в качестве монотерапии инфекции кожи и мягких тканей приведет к ухудшению ситуации и увеличению числа резистентных к ним грамположительных микроорганизмов.

В отношении хлорамфеникола выделенные в анализируемый период стафилококки сохраняли стабильно высокий уровень резистентности. Количество нечувствительных к этому препарату штаммов *S. aureus* составляло 78,6–84,9%, а CNS – 68,8–93,1%. Хлорамфеникол входит в состав мазевых препаратов и широко применяется в лечении ран ожоговых больных, что способствует элимина-

ции более чувствительной грамположительной микрофлоры и возможной селекции резистентных штаммов стафилококков.

Ко-тримоксазол продемонстрировал *in vitro* высокую антистафилококковую активность. По данным проведенного исследования, количество нечувствительных к нему штаммов *S. aureus* в 2008 г. составляло 9,5%, а CNS – 31%. Однако отсутствие адекватных клинических исследований и отдельные нежелательные реакции (синдром Стивенса–Джонсона, синдром Лайелла) ставят под сомнение целесообразность широкого применения ко-тримоксазола для монотерапии серьезных нозокомиальных стафилококковых инфекций.

Высокая активность в отношении госпитальных штаммов стафилококков отмечается у фузидиевой кислоты, резистентность к ней среди штаммов *S. aureus* составила в 2008 г. 4,5%, а CNS – 13,7%. Это связано, скорее всего, с ограниченным использованием фузидиевой кислоты в лечении тяжелообожженных ввиду отсутствия лекарственной формы для парентерального применения.

Рифампицин сохраняет хорошую активность в отношении нозокомиальных штаммов стафилококков, однако отмечается значительное увеличение количества нечувствительных микроорганизмов. Так, количество резистентных штаммов *S. aureus* к рифампицину выросло с 7,3 до 28,4%, а CNS – с 2,6 до 9,7%. Следует подчеркнуть, что рифампицин не применялся для лечения ожоговой инфекции. Значительный рост резистентных штаммов стафилококков, возможно, обусловлен нерациональным использованием рифампицина при лечении инфекционных заболеваний другой этиологии.

Наиболее активным антибиотиком против метициллинорезистентных стафилококков при исследованиях *in vitro* оказался ванкомицин. На всем протяжении исследования резистентных штаммов стафилококка к данному препарату выделено не было. Однако низкий объем распределения и достаточно высокая нефротоксичность ограничивают применение этого препарата.

Появление линезолида (группа оксазолидинонов) в ожоговой клинике является значимым в решении проблем, связанных с метициллинорезистентными стафилококковыми инфекциями. Этот препарат обладает высокой антибактериальной активностью в отношении «проблемных» стафи-

лококков. Способность линезолида проникать в ткани и жидкости организма, создавая там эффективные концентрации, и отсутствие высокой токсичности позволяют рекомендовать его в качестве альтернативного препарата при лечении метициллинорезистентных стафилококковых инфекций у тяжелообожженных.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о ведущей роли стафилококков в

этиологии ожоговой инфекции и неуклонном росте числа метициллинорезистентных стафилококков, что ограничивает выбор препаратов при лечении стафилококковых инфекций у ожоговых больных. Необходимо осуществлять постоянный мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов в стационаре, что имеет огромное значение для адекватного назначения эмпирической антибиотикотерапии при лечении тяжелообожженных.

Литература

1. Файл Т. Диагностика и антимикробная терапия инфекций кожи и мягких тканей. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2003; 5(2):119-25.
2. Church D., Elsayed S., Reid O., Winston B., Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:403-34.
3. Cook N. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* versus the burn patient. *Burn* 1998; 24:91-8.
4. Lesseva M.I., Hadjiiski O.G. Staphylococcus infections in the Sofia Burn Centre, Bulgaria. *Burns* 1996; 22:279-82.
5. Matsumura H., Yoshizawa N., Narumi A., et al. Effective control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a burn unit. *Burns* 1996; 22:283-6.
6. Дехнич А.В., Эйдельштейн И.А., Нарезкина А.Д. и др. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2002; 4:325-36.
7. Страчунский Л.С., Белькова Ю.А., Дехнич А.В. Внебольничные MRSA – новая проблема антибиотикорезистентности. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2005; 7(1):32-46.
8. Hsueh P.R., Teng L.J., Chen W.H., et al. Increasing prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing nosocomial infections at a university hospital in Taiwan from 1986 to 2001. *Antimicrob Agent Chemother* 2004; 48:1361-4.
9. Daum R.S. Skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2007; 357:380-90.
10. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2004; 64(4):306-59.