

УДК 616.24-002.1/.2.036[579.086.04]-036

Резистентность нозокомиальных штаммов *Escherichia coli* в стационарах России

Е.Л. Рябкова, Н.В. Иванчик, М.В. Сухорукова, А.Г. Щебников, Г.К. Решедько,
Исследовательская группа РОСНЕТ

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Escherichia coli является одним из ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций. В последние годы отмечается возрастание резистентности данного возбудителя к антибиотикам. В ходе исследования была изучена резистентность 388 нозокомиальных штаммов *E. coli*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) различных регионов России в 2002–2004 гг., и 124 штаммов, выделенных в 2006–2008 гг. Исследована резистентность к амикацину, амоксициллину/клавуланату, ампициллину, гентамицину, дорипенему, имипенему, ко-тримоксазолу, левофлоксацину, меропенему, моксифлоксацину, нетилмицину, пипе-

рациллину, пиперациллину/тазобактаму, тикарциллину/клавуланату, фосфомицину, цефепиму, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму, цефотаксиму, цефтазидиму, цефтриаксону, ципрофлоксацину, эртапенему. Максимальную активность проявили карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем): количество нечувствительных к ним штаммов составляло 0–0,5%. Количество продуцентов β -лактамаз расширенного спектра составляло 49,7% в 2002–2004 гг. и 76,6% в 2006–2008 гг.

Ключевые слова: *E. coli*, нозокомиальные штаммы, чувствительность к антибиотикам.

Antimicrobial Resistance of Nosocomial Strains of *Escherichia coli* in Russian Hospitals

E.L. Ryabkova, N.V. Ivanchik, M.V. Sukhorukova, A.G. Schebnikov, G.K. Reshedko, ROSNET group*

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Escherichia coli is one of the main nosocomial pathogens. Recently antibiotic resistance of the pathogen has grown considerably. During our study resistance of 388 nosocomial *E. coli* isolated in intensive care units (ICUs) different regions of Russia in 2002–2004 and 124 strains isolated in 2006–2008 was studied. Amikacin, amoxicillin/clavulanic acid, ampicillin, cefepime, cefoperazone, cefoperazone/sulbactam, cefotaxime, cefotaxime/clavulanic acid, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, co-trimoxazole, doripenem, ertapenem, fosfomicin, gentamicin, imi-

penem, levofloxacin, meropenem, moxifloxacin, netilmicin, piperacillin, piperacillin/tazobactam, ticarcillin/clavulanic acid were tested. Carbapenems (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) showed the maximal activity with 0–0.5% resistant strains. Production of extended spectrum β -lactamases was seen in 49.7% strains in 2002–2004 and 76.6% strains in 2006–2008.

Key words: *E. coli*, nosocomial strains, antimicrobial resistance.

Контактный адрес:

Елена Леонидовна Рябкова

Эл. почта: Elena.Rjabkova@antibiotic.ru.

Введение

Escherichia coli – грамотрицательная палочка, представитель семейства *Enterobacteriaceae*, рода *Escherichia*. *E. coli* была открыта немецким бактериологом и педиатром Теодором Эшерихом в 1885 г., в честь которого и получила свое название.

E. coli является неотъемлемым обитателем кишечника здорового человека, в связи с чем данный микроорганизм часто называют просто кишечной палочкой. *E. coli* колонизирует желудочно-кишечный тракт человека уже в течение первых нескольких часов после рождения. Как правило, отношения кишечной палочки и организма человека взаимовыгодны, либо сводятся к колонизации, не приносящей вреда макроорганизму. Комменсальные штаммы кишечной палочки редко вызывают заболевания, за исключением пациентов с иммунодефицитными состояниями или при нарушении целостности эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта, например при перитоните. Основной нишей существования кишечной палочки у человека является толстый кишечник; данная бактерия является наиболее распространенным факультативным анаэробом в кишечной микрофлоре. Несмотря на громадный объем исследований, посвященных генетике и физиологии этого микроорганизма, механизмы, благодаря которым кишечной палочке удается столь успешный симбиоз в толстом кишечнике, изучены недостаточно. Одна из гипотез предполагает, что кишечная палочка может более эффективно использовать глюкозат в толстом кишечнике, чем другие микроорганизмы, что позволяет ей занимать высокоспецифичную метаболическую нишу [1].

Наряду с комменсальными штаммами ряд высокоадаптированных клонов *E. coli* приобрел специфические факторы вирулентности, которые позволяют хорошо адаптироваться в новых нишах обитания и вызывать широкий спектр заболеваний. Эти факторы вирулентности зачастую располагаются на мобильных генетических элементах, которые могут «перемещаться» к разным штаммам и тем самым приводить к созданию новых комбинаций факторов вирулентности. Также факторы вирулентности могут располагаться в генетических элементах, которые были ранее мобильными, однако эволюционировали в стационарные генетические элементы. В результате инфекции вирулентными штаммами *E. coli* возможно развитие одного из трех клинических синдромов: кишечной инфекции, инфекции мочевыводящих путей, сепсиса/менингита. Среди *E. coli*, вызывающих кишечные инфекции, выделяют шесть категорий: энтерогеморрагические,

энтеротоксигенные, энтеропатогенные, энтероинвазивные, энтероаггративные и диффузно-адгезивные. Патотипы кишечной палочки, вызывающие инфекции другой локализации, в последние годы получили название экстраинтестинальных *E. coli*. Инфекции мочевыводящих путей являются наиболее распространенной нозологией, вызываемой экстраинтестинальными патотипами кишечной палочки, и вызываются так называемыми уропатогенными штаммами *E. coli*. Растущей причиной экстраинтестинальных инфекций является патотип, вызывающий менингит и сепсис – так называемые менингит-ассоциированные штаммы *E. coli*.

Экстраинтестинальные *E. coli* являются наиболее частыми среди энтеробактерий возбудителями внебольничных и нозокомиальных инфекций, а также инфекций, возникающих в домах длительного пребывания [2–6].

Наиболее распространенными инфекциями, которые вызывают экстраинтестинальные *E. coli*, являются инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные инфекции, пневмонии, инфекции в области хирургического вмешательства, менингиты, катетер-ассоциированные инфекции, остеомиелит, инфекции кожи и мягких тканей. При этом инфекция любой локализации может сопровождаться бактериемией и сепсисом [7].

И если учесть тот факт, что, например в США, сепсис является десятой по частоте причиной смерти и 17% случаев тяжелого сепсиса обусловлены *E. coli*, то тяжелый сепсис, обусловленный кишечной палочкой, являлся причиной 40 тыс. летальных исходов в 2001 г. [8–10].

Однако наиболее серьезную проблему *E. coli* представляет для пациентов, находящихся на стационарном лечении, поскольку *E. coli* – один из ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций [11]. Это отчасти возможно благодаря способности *E. coli* сохранять жизнедеятельность на поверхностях от 1,5 до 16 месяцев [12].

В последние годы отмечается рост резистентности нозокомиальных *E. coli* к антибиотикам. В связи с этим для улучшения исходов терапии пациентов с нозокомиальными инфекциями, вызванными *E. coli*, необходимы современные и достоверные данные о распространенности инфекций, вызванных данным возбудителем, в структуре грамотрицательных нозокомиальных инфекций, а также данные о резистентности к антибиотикам, полученные с помощью стандартизированных современных методов.

Материал и методы исследования

В исследование включались пациенты ОРИТ стационаров из различных регионов России с нозо-

комиальными инфекциями, вызванными грамотрицательными возбудителями. Микроорганизмы одного вида, повторно выделенные у одного пациента, из дальнейшего анализа исключались. Выделенные штаммы грамотрицательных возбудителей передавались в центральную лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, где проводилась их реидентификация. По результатам реидентификации в исследование отбирались штаммы *E. coli*.

До определения чувствительности к антибиотикам чистые культуры *E. coli* хранились в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 10% глицерина в морозильной камере при температуре -70°C .

Определение чувствительности *E. coli* к антибиотикам проводили, в зависимости от года исследования, в соответствии с рекомендациями NCCLS и CLSI [13–15] и Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2.1890-04.2004) [16]. При тестировании использовали двойные серийные разведения в агаре Мюллера–Хинтон II (Vecton Dickinson, США) химически чистых субстанций. Определялись *минимальные подавляющие концентрации* (МПК) амикацина, амоксициллина/клавуланата, ампициллина, гентамицина, дорипенема, имипенема, ко-тримоксазола, левофлоксацина, меропенема, моксифлоксацина, нетилмицина, пиперациллина, пиперациллина/тазобактама, тикарциллина/клавуланата, цефепима, цефоперазона, цефоперазона/сульбактама, цефотаксима, цефотаксима/клавуланата, цефтриаксона, цефтазидима, цефтазидима/клавуланата, ципрофлоксацина, фосфомицина, эртапенема. Для интерпретации результатов определения чувствительности к цефоперазону/сульбактаму использовались критерии для цефоперазона.

Контроль качества определения чувствительности проводили с использованием референтных штаммов Американской коллекции типовых культур (АТСС) – *E. coli* АТСС 25922[®] и *E. coli* АТСС 35218[®].

Определение продукции штаммами *E. coli* β -*лактамаз расширенного спектра* (БЛРС) проводилось на основе сравнения МПК цефотаксима и цефотаксима/клавуланата, цефтазидима и цефтазидима/клавуланата. При снижении МПК цефотаксима или цефтазидима не менее чем в 8 раз (на 3 последовательных двукратных разведения) в присутствии ингибитора, в сравнении со значениями МПК соответствующих цефалоспоринов без ингибитора, штамм расценивался как продуцент БЛРС. Кроме этого для выявления продуцентов БЛРС использовался метод двойных дисков с применением дис-

ков с амоксициллином/клавуланатом (20/10 мкг), цефотаксимом (30 мкг) и цефтазидимом (30 мкг). Продукция БЛРС определялась при увеличении зоны подавления роста вокруг диска с цефалоспорином III поколения напротив диска с клавуланатом. Штамм *E. coli* считался продуцентом БЛРС, если были получены положительные результаты при использовании хотя бы одного из двух данных методов.

Все полученные в ходе исследования данные вносились в базу данных, созданную в СУБД Access 2000, методом двойного ввода с последующей верификацией введенной информации. Обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием программ Excel (Microsoft, США) и M-Lab (НИИАХ, Смоленск).

Результаты исследований

В период 2002–2004 гг. в 22 городах различных регионов России были обследованы пациенты, находившиеся в 33 стационарах следующих городов: Владивосток, Волгоград, Воронеж, Екатеринбург (2 стационара), Иркутск, Казань, Краснодар (2 стационара), Красноярск (2 стационара), Москва (8 стационаров), Новосибирск, Омск, Пермь, Санкт-Петербург (2 стационара), Смоленск, Ставрополь, Тольятти, Томск, Тюмень, Уфа, Челябинск, Якутск, Ярославль.

В течение 2006–2008 гг. исследование проводилось в 26 городах: Воронеж, Екатеринбург (3 стационара), Иркутск, Казань (2 стационара), Калуга, Кемерово, Краснодар, Красноярск, Липецк (2 стационара), Москва (4 стационара), Нижний Новгород, Новокузнецк, Новосибирск (2 стационара), Ноябрьск, Пермь, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Северск, Смоленск, Тольятти, Томск, Тюмень (2 стационара), Уфа, Челябинск (2 стационара), Якутск.

Пациенты включались в исследование при наличии клинически и лабораторно подтвержденных нозокомиальных инфекций различной локализации (инфекции дыхательных путей, интраабдоминальные инфекции, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции мочевыводящих путей, инфекции кровотока и др.), вызванных грамотрицательными микроорганизмами.

Всего в 2002–2004 гг. было получено 3042 штамма грамотрицательных микроорганизмов, в 2006–2008 гг. – 1292, среди них 388 и 124 штамма *E. coli* соответственно. Частота выделения *E. coli* среди грамотрицательных микроорганизмов составила 12,8 и 9,6% соответственно, при этом *E. coli* была четвертым по частоте грамотрицательным возбудителем нозокомиальных инфекций (рис. 1)

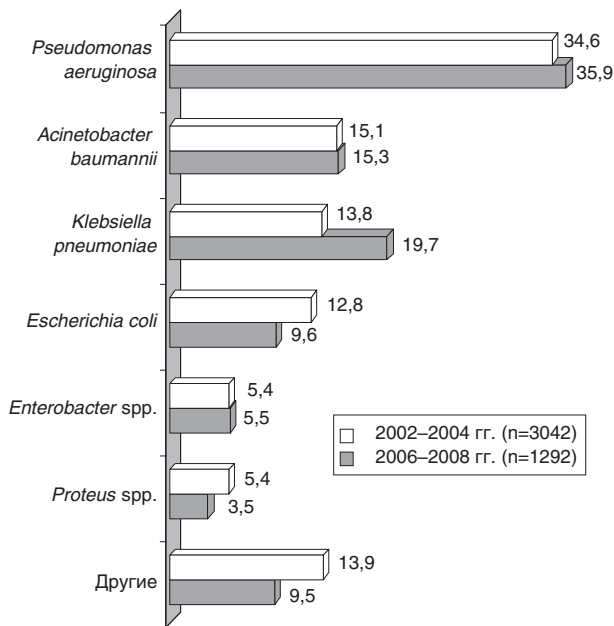


Рис. 1. Основные грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций у пациентов ОРИТ российских стационаров, %.

и вторым по частоте представителем семейства *Enterobacteriaceae*.

Наиболее часто кишечные палочки выделялись при инфекциях нижних дыхательных путей, инфекциях мочевыводящих путей, инфекциях кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекциях (рис. 2).

Чувствительность нозокомиальных *E. coli* к антибиотикам

На основании полученных данных определения МПК исследованные штаммы *E. coli* были распределены на категории: чувствительные (Ч), умеренно резистентные (У), резистентные (Р) и нечув-

ствительные (НЧ); к последней были отнесены умеренно резистентные и резистентные штаммы (табл. 1–2).

Штаммы *E. coli*, выделенные в 2002–2004 гг., проявляли невысокую чувствительность к пиперациллину, тикарциллину/клавуланату, амоксициллину/клавуланату, нечувствительными к которым были более 55% штаммов. Среди цефалоспоринов наиболее высокая активность отмечена у цефтазидима, нечувствительными к которому были 33,2% штаммов. Высокая активность отмечена у цефоперазона/сульбактама и пиперациллина/тазобактама (15,5 и 15,8% нечувствительных штаммов соответственно).

При анализе чувствительности к аминогликозидам отмечена высокая частота резистентности к гентамицину (53,9%), тогда как амикацин проявлял значительно более высокую активность (19,9% нечувствительных штаммов). Невысокая активность отмечена у фторхинолонов: нечувствительными к ципрофлоксацину, левофлоксацину и моксифлоксацину были 51–51,5% штаммов. Максимальную активность проявили карбапенемы: нечувствительными к эртапенему были 0,5% штаммов, к имипенему и меропенему все штаммы сохраняли чувствительность.

Штаммы *E. coli*, выделенные в 2006–2008 гг., характеризовались низкой чувствительностью к ампициллину, пиперациллину, амоксициллину/клавуланату, нечувствительными к которым были более 79% штаммов. Цефалоспорины также проявляли низкую активность: нечувствительными к цефотаксиму были 75,8% штаммов, к цефоперазону – 76,6%, к цефтазидиму – 70,2%, цефепиму – 69,3%. В то же время цефоперазон/сульбактам и пиперациллин/тазобактам сохраняли сравнительно высокую активность: к ним были нечувствительны 8,8 и 26,7% штаммов соответственно. Среди амино-

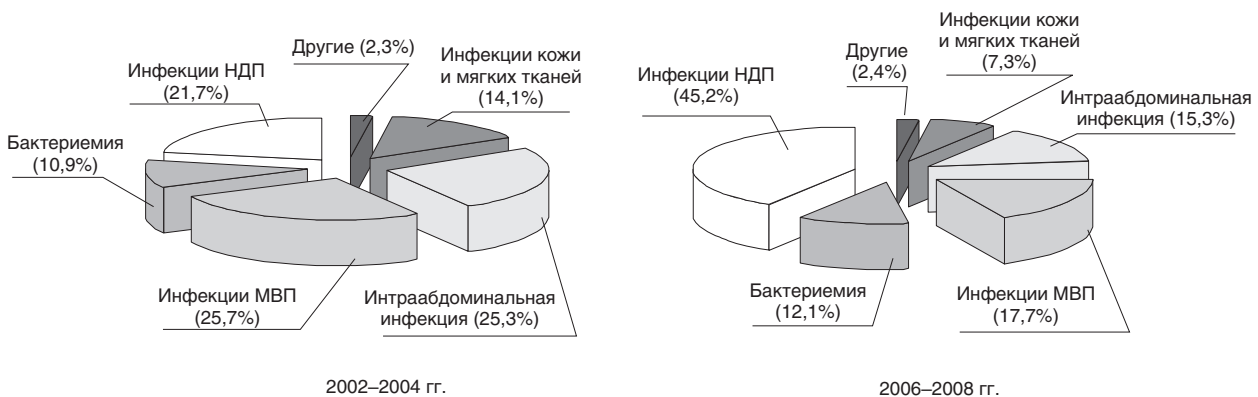


Рис. 2. Локализация нозокомиальных инфекций, вызванных *E. coli*.

Таблица 1. Чувствительность к антибиотикам нозокомиальных штаммов *E. coli* (n=388), выделенных в 2002–2004 гг.

Антибиотики	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Амикацин	80,2	5,2	14,7	4	512	0,5–512
Амоксициллин/клавуланат	42,8	28,1	29,1	16	32	1–128
Ампициллин	23,7	0,8	75,5	256	256	2–256
Гентамицин	46,1	0,3	53,6	32	256	0,5–256
Имипенем	100,0	0,0	0,0	0,125	0,25	0,06–4
Ко-тримоксазол	44,1	0,0	55,9	128	256	0,125–256
Левифлоксацин	49,0	0,5	50,5	8	32	0,03–128
Меропенем	100,0	0,0	0,0	0,06	0,06	0,06–4
Моксифлоксацин	48,7	0,3	51,0	8	64	0,03–128
Пиперациллин	27,8	5,9	66,2	256	256	1–256
Пиперациллин/тазобактам	84,3	5,7	10,1	4	128	0,125–256
Тикарциллин/клавуланат	32,5	16,2	51,3	128	256	0,5–256
Цефепим	65,2	5,7	29,1	0,5	128	0,06–256
Цефоперазон	49,2	1,5	49,2	32	256	0,06–256
Цефоперазон/сульбактам	84,5	9,3	6,2	4	32	0,06–128
Цефотаксим	53,6	4,9	41,5	1	256	0,06–256
Цефтазидим	66,8	5,2	28,1	1	128	0,125–256
Цефтриаксон	53,9	3,4	42,8	0,5	256	0,06–256
Ципрофлоксацин	48,5	0,5	51,0	8	128	0,03–128
Эртапенем	99,5	0,3	0,3	0,06	0,25	0,06–32

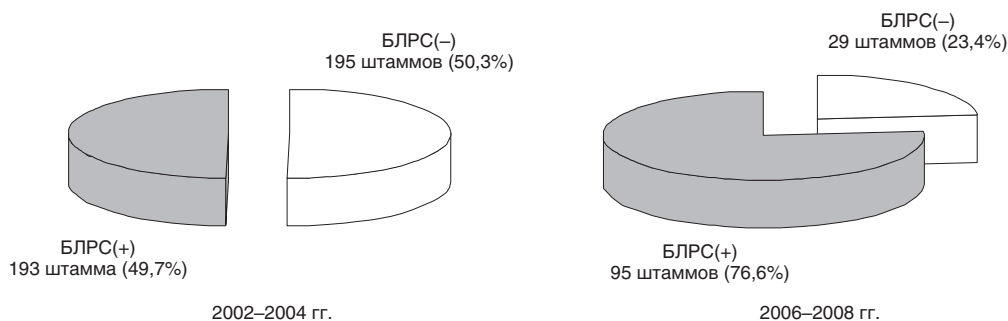


Рис. 3. Продукция БЛРС нозокомиальными штаммами *E. coli*.

гликозидов наиболее высокая активность отмечена у амикацина – 21,8% нечувствительных штаммов, к гентамицину нечувствительными были 57,3% *E. coli*, к нетилмицину – 70,2%. Нечувствительными к ципрофлоксацину и левифлоксацину были 71,8% штаммов. К карбапенемам (имипенему, меропенему, эртапенему, дорипенему) и фосфомицину все штаммы сохраняли чувствительность.

Низкая активность (>50% нечувствительных штаммов) цефалоспоринов III-IV поколения позволяет предполагать высокую частоту БЛРС-проду-

центов среди исследованных штаммов *E. coli*. При использовании фенотипических методов выявления БЛРС было получено, что продуцентами БЛРС являлись 49,7% штаммов кишечных палочек, выделенных в 2002–2004 гг., и 76,6% – выделенных в 2006–2008 гг. (рис. 3).

В табл. 3 и 4 представлена чувствительность к антибиотикам штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛРС.

Штаммы *E. coli*, вырабатывающие БЛРС, были высокорезистентны к фторхинолонам, тикарцил-

Таблица 2. Чувствительность к антибиотикам нозокомиальных штаммов *E. coli* (n=124), выделенных в 2006–2008 гг.

Антибиотики	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Амикацин	78,2	7,3	14,5	8	512	2–512
Амоксициллин/клавуланат	20,2	61,3	18,5	16	32	2–128
Ампициллин	9,7	0,8	89,5	256	256	2–256
Азтреонам	26,6	1,6	71,8	64	256	0,06–256
Гентамицин	42,7	0,0	57,3	64	256	0,5–256
Дорипенем	100,0	0,0	0,0	0,06	0,125	0,06–0,5
Имипенем	100,0	0,0	0,0	0,125	0,5	0,06–1
Ко-тримоксазол	36,3	0,0	63,7	128	128	0,125–256
Левофлоксацин	28,2	0,0	71,8	16	32	0,03–64
Меропенем	100,0	0,0	0,0	0,06	0,125	0,06–0,25
Нетилмицин	29,8	20,2	50,0	16	256	0,5–256
Пиперациллин	10,5	8,1	81,5	256	256	1–256
Пиперациллин/тазобактам	73,4	19,4	7,3	16	32	1–256
Фосфомицин	100,0	0,0	0,0	1	2	0,25–4
Цефепим	30,6	13,7	55,6	32	256	0,06–256
Цефоперазон	23,4	2,4	74,2	256	256	0,06–256
Цефоперазон/сульбактам	91,1	4,0	4,8	8	16	0,06–128
Цефотаксим	24,2	2,4	73,4	256	256	0,06–256
Цефтазидим	29,8	6,5	63,7	64	256	0,125–256
Ципрофлоксацин	28,2	0,0	71,8	64	128	0,03–128
Эртапенем	100,0	0,0	0,0	0,125	1	0,06–2

лину/клавуланату, амоксициллину/клавуланату, гентамицину и ко-тримоксазолу. Сравнительно высокой активностью против БЛРС-продуцентов обладали пиперациллин/тазобактам (26,9% нечувствительных штаммов в 2002–2004 гг., 32,7% – в 2006–2008 гг.), цефоперазон/сульбактам (31,1% нечувствительных штаммов в 2002–2004 гг., 11,6% – в 2006–2008 гг.). Нечувствительными к амикацину были 38,3% штаммов в 2002–2004 гг. и 27,4% – в 2006–2008 гг. Наиболее высокая активность отмечена у карбапенемов – все *E. coli*, продуцирующие БЛРС, сохраняли чувствительность, за исключением 1% штаммов, которые были нечувствительны к эртапенему в 2002–2004 гг.

Обсуждение результатов исследования

Максимальная активность в отношении штаммов *E. coli* была отмечена у карбапенемов. При изучении чувствительности нозокомиальных штаммов кишечной палочки, выделенных в США в 2002–2004 гг., к имипенему были нечувствительны 0,3% штаммов, к эртапенему – 1,3% [17]. По данным исследования MYSTIC, все штаммы *E. coli*, выделенные в США, сохраняли чувствительность

к имипенему и меропенему [18], тогда как в Европе 0,9% кишечных палочек были нечувствительны к имипенему, 0,2% – к меропенему [17]. Среди остальных антибиотиков сравнительно высокую активность против кишечных палочек проявляли цефоперазон/сульбактам (7,2–15,5% нечувствительных штаммов), пиперациллин/тазобактам (15,7–15,8%), амикацин (17,4–19,8%). По данным зарубежных исследований, активность этих антибиотиков была значительно выше. Так, в стационарах США к пиперациллину/тазобактаму были нечувствительны 1,5–7,6% штаммов *E. coli*, к амикацину – 0–1,6% [11, 18, 19]; в Европе нечувствительными к пиперациллину/тазобактаму были 5,1–11,5% штаммов [11, 17, 20, 21], к цефоперазону/сульбактаму – 2,3% [22], к амикацину – 0,3–1,1% [20, 21].

В российских стационарах кишечные палочки характеризовались высокой частотой резистентности к цефалоспорином: нечувствительными к цефотаксиму были 46,4–66,8% штаммов, к цефтриаксону – 46,1%, к цефоперазону – 49,2–67,8%, к цефтазидиму – 33,2–59,2%, к цефепиму – 34,8–59,2%. По данным зарубежных исследований, активность цефа-

Таблица 3. Чувствительность к антибиотикам штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛРС (n=193), выделенных в 2002–2004 гг.

Антибиотики	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Амикацин	61,7	9,8	28,5	16	512	0,5–512
Амоксициллин/клавуланат	14,0	38,3	47,7	16	64	4–128
Гентамицин	11,4	0,0	88,6	256	256	1–256
Имипенем	100,0	0,0	0,0	0,125	0,5	0,06–4
Ко-тримоксазол	20,7	0,0	79,3	128	256	0,125–256
Левифлоксацин	19,7	0,0	80,3	16	32	0,03–128
Меропенем	100,0	0,0	0,0	0,06	0,06	0,06–4
Моксифлоксацин	19,7	0,5	79,8	32	64	0,03–128
Пиперациллин/газобактам	73,1	9,8	17,1	8	256	0,5–256
Тикарциллин/клавуланат	0,5	13,5	86,0	256	256	16–256
Цефоперазон/сульбактам	68,9	18,7	12,4	16	64	0,5–128
Ципрофлоксацин	19,2	0,5	80,3	64	128	0,03–128
Эртапенем	99,0	0,5	0,5	0,06	0,5	0,06–32

Таблица 4. Чувствительность к антибиотикам штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛРС (n=95), выделенных в 2006–2008 гг.

Антибиотики	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Амикацин	72,6	9,5	17,9	8	512	2–512
Амоксициллин/клавуланат	4,2	72,6	23,2	16	32	8–128
Гентамицин	27,4	0,0	72,6	128	256	1–256
Дорипенем	100,0	0,0	0,0	0,06	0,125	0,06–0,5
Имипенем	100,0	0,0	0,0	0,125	0,5	0,06–1
Ко-тримоксазол	28,4	0,0	71,6	128	128	0,125–256
Левифлоксацин	13,7	0,0	86,3	16	32	0,3–64
Меропенем	100,0	0,0	0,0	0,06	0,25	0,06–0,25
Нетилмицин	10,5	25,3	64,2	32	256	0,5–256
Пиперациллин/газобактам	67,4	25,3	7,4	16	32	1–256
Фосфомицин	100,0	0,0	0,0	1	2	0,5–4
Цефоперазон/сульбактам	88,4	5,3	6,3	16	32	2–128
Ципрофлоксацин	13,7	0,0	86,3	128	128	0,03–128
Эртапенем	100,0	0,0	0,0	0,125	2	0,06–2

лоспоринов в отношении *E. coli* была значительно выше. Так, среди кишечных палочек, выделенных в США, нечувствительными к цефотаксиму были 2% штаммов, цефтриаксону – 2–6,7%, цефепиму – 2%, цефтазидиму – 3% [11, 19]. В странах Европы нечувствительными к цефтриаксону были 8,9% штаммов, цефтазидиму – 5,1–8,2%, цефепиму – 5% [17, 21].

Наиболее распространенным механизмом резистентности к цефалоспорином у *E. coli* является продукция БЛРС. В настоящем исследовании выявлена высокая распространенность БЛРС-про-

дукторов. Общая частота таких штаммов в стационарах России составила 49,7% в 2002–2004 гг., а в 2006–2008 гг. достигла 76,6%. По данным зарубежных исследований, продукция БЛРС среди нозокомиальных *E. coli* распространена в значительно меньшей степени. В США она составляла 2,2–11,2%, в странах Европы 0,9–8% [22, 23]. Более высокая распространенность БЛРС у *E. coli* отмечена в Азиатско-Тихоокеанском регионе и странах Латинской Америки – 12 и 13,5% соответственно [20, 23, 24]. В последние годы отмечается возрастание доли *E. coli*, продуцирующих БЛРС, особенно

СТХ-М типа. При этом именно среди *E. coli* по сравнению с другими энтеробактериями отмечается более масштабное распространение СТХ-М ферментов [25, 26].

Результаты нашего исследования показали низкую активность гентамицина, ципрофлоксацина и левофлоксацина против кишечных палочек: количество нечувствительных штаммов составляло 53,9, 51,5–65,5 и 51–64,5% соответственно. По данным зарубежных исследователей, активность этих антибиотиков выше. Так, среди кишечных палочек, выделенных в США, нечувствительными к гентамицину были 5–7,9%, к ципрофлоксацину – 3–17,5% [11, 19, 27], в странах Европы – 12,2 и 18,2% соответственно [17]. К левофлоксацину наиболее высокая частота резистентности отмечалась в Азиатско-Тихоокеанском регионе и странах Латинской Америки – 38,4 и 34% нечувствитель-

ных штаммов соответственно. В США и странах Европы этот показатель составил 23,7 и 22,8% соответственно [20].

Заключение

Таким образом, в течение последних 6 лет *E. coli* остается одним из самых проблемных возбудителей нозокомиальных инфекций в российских стационарах, особенно часто вызывая инфекции в ОРИТ и отделениях хирургического профиля. За данный период отмечается рост частоты резистентности к большинству антибактериальных препаратов, имеющих в арсенале клиницистов. Наиболее активными остаются карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем и эртапенем), а также отмечается сохранение достаточной активности пиперациллина/газобактама и цефоперазона/сульбактама.

Литература

1. Sweeney N. J., Klemm P., McCormick B.A., et al. The *Escherichia coli* K-12 *gntP* gene allows *E. coli* F-18 to occupy a distinct nutritional niche in the streptomycin-treated mouse large intestine. *Infect Immun* 1996; 64:3497-503.
2. McBean M., Rajamani S. Increasing rates of hospitalization due to septicemia in the US elderly population, 1986-1997. *J Infect Dis* 2001; 183:596-603.
3. Gransden W., Eykyn S., Phillips I., Rowe B. Bacteremia due to *Escherichia coli*: A study of 861 episodes. *Rev Infect Dis* 1990; 12:1008-18.
4. Roberts F., Geere I., Coldman A. A three-year study of positive blood cultures, with emphasis on prognosis. *Rev Infect Dis* 1991; 13:34-46.
5. Vastag B. New vaccine decreases rate of nosocomial infections. *JAMA* 2001; 285:1565.
6. Siegman-Igra Y., Fourer B., Orni-Wasserlauf R., et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: A proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1431-39.
7. Russo T., Johnson J. Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli*: an overlooked epidemic. *Microbes and Infect* 2003; 5:449-56.
8. Minino A., Smith B. Deaths: Preliminary data for 2000. *National Vital Statistics Reports* 2001; 49:1-40.
9. Fluit A., Schmitz F., Verhoef J., Group ESP. Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections occurring in European patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:188-91.
10. Bernard G., Vincent J., Laterre P., et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
11. Neuhauser M.M., Weinstein R.A., Rydman R., Danziger L.H., Karam G., Quinn J.P. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units. *JAMA* 2003; 289: 885-8.
12. Kramer A., Schwebke I., Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2006, 6:130.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 14th informational supplement. NCCLS document M100-S14. 2004. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 16th informational supplement. CLSI document M100-S16. 2008. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 13th informational supplement. NCCLS document M100-S13 2003. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.
16. Методические указания МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». 2004.
17. 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) Programme. *J Chemother* 2002; 14:25-32.
18. Rhombert P.R., Jones R.N. Contemporary activity of meropenem and comparator broad-spectrum agents: MYSTIC program report from the United States component (2005). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57:207-215.
19. Lockhart S.R., Abramson M.A., Beekmann S.E., et al. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli

- causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. *J Clin Microbiol* 2007; 45:3352-9.
20. Reinert R.R., Low D.E., Rossi F., Zhang X., Wattal C., Dowzicky M.J. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the *in vitro* activity of tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:1018-29.
21. Hoban D., Bouchillon S., Johnson B., et al. Tigecycline *in vitro* activity in current European pathogens - T.E.S.T. Programm 2006. Abstract P490. In: Programs and Abstracts of the 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Nice, France, 2006.
22. Cermak P., Kolar M., Latal T. Frequency of gram-negative bacterial pathogens in bloodstream infections and their resistance to antibiotics in the Czech Republic. *Intern J Antimicrob Agents* 2004; 23:401-404.
23. Nijssen S., Florjin A., Bonten M.J.M., Schmitz F.J., Verhoef J., Fluit A.C. Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European *Enterobacteriaceae* isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24:585-591.
24. Streit J.M., Jones R.N., Sader H.S., Fritsche T.R. Assessment of pathogen occurrence and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programm (North America, 2001). *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 111-8.
25. Livermore D.M., Canton R., Gniadkowski M., et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:165-74.
26. Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Динамика распространённости и чувствительности БЛРС–продуцирующих энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер.* 2005; 7(4):323-36.
27. Gales A.C., Jones R.N., Sader H.S. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:315-21.