

УДК 615.015.8:614.4

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ НОЗОКОМІАЛЬНИХ ШТАМІВ STAPHYLOCOCCUS AUREUS В ХІРУРГІЧНИХ СТАЦІОНАРАХ УКРАЇНИ У 2009 р.

В. Ф. Марієвський, Ю. В. Поляченко, А. Г. Салманов, І. В. Шпак, С. І. Доан

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України, Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ

RESISTANCE TO ANTIBIOTICS OF NOSOCOMIAL CULTURES OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS IN SURGICAL STATIONARIES OF UKRAINE IN 2009 YEAR

V. F. Mariievsky, Yu. V. Polyachenko, A. G. Salmanov, I. V. Shpak, S. I. Doan

РЕФЕРАТ

Досліджені 23 292 клінічні штами *S. aureus*, виділені у 2009 р. у пацієнтів, госпіталізованих до хірургічних відділень 97 багато-профільних стаціонарів різних регіонів України. Визначено чутливість штамів *S. aureus* до 42 антимікробних препаратів (АМП) відповідно до рекомендацій Національного комітету з клінічних лабораторних стандартів США (NCCLS). Найбільш активними антибіотиками були цефазолін, іміпенем, азитроміцин, лінезолід, тейкопланін, ванкоміцин. Частота виявлення метицилінрезистентних (MRSA) штамів становила у різних стаціонарах від 10,8 до 84,1%, у середньому 53,8%. З огляду на постійні зміни, суттєву різницю резистентності нозокоміальних штамів *S. aureus* у різних регіонах, вважаємо за необхідне проведення постійного моніторингу антибіотикорезистентності у кожному стаціонарі і на підставі одержаних даних опрацювання лікарняного формуляру антибіотиків. Тактику використання АМП у кожному хірургічному стаціонарі слід визначати залежно від місцевих даних про резистентність збудників до них. Необхідно впровадити систему епідеміологічного нагляду за резистентністю мікроорганізмів на місцевому, регіональному й національному рівнях.

Ключові слова: *Staphylococcus aureus*; резистентність до антибіотиків; хірургічні відділення; нозокоміальні інфекції; MRSA.

SUMMARY

There were investigated 23 292 clinical cultures of *S. aureus*, revealed in 2009 year in patients, admitted to the surgical departments of 97 multispeciality stationaries of different regions in Ukraine. There was determined the sensitivity of *S. aureus* stams to 42 antimicrobial preparations (AMP) in accordance to recommendations of National committee for clinical laboratory standards of USA (NCCLS). Cefazolinum, imipenem, azytromycin, teycoplanin and vancomycin were the most active antibiotics. The rate of disclosure of methyresistant cultures (MRSA) had constituted in different stationaries from 10.8 to 84.1, 53.8% at average. The conduction of a constant monitoring of resistance to antibiotics we consider necessary in every stationary with subsequent elaboration of the hospital antibiotics formular because of a constant changes taking place and essential difference of nosocomial *S. Aureus* cultures present across the state regions. The tactics of AMP application must be elaborated for every surgical stationary depending on the data obtained about resistance of infectious causing agents to antibiotics. It is necessary to implement the epidemiological supervising system of the microorganisms resistance on local, regional and national levels.

Key words: *Staphylococcus aureus*; resistance to antibiotics; surgical departments; nosocomial infections; MRSA.

Staphylococcus aureus у виникненні нозокоміальних гнійно—запальних інфекцій посідає провідне місце [1 — 3]. Однією з причин зменшення ефективності лікування хворих та заходів боротьби з нозокоміальними інфекціями є резистентність збудників [4]. Останнім часом спостерігають підвищення резистентності *S. aureus* до АМП, що використовують у клінічній практиці. Причому, поширення резистентності має значні розбіжності у різних країнах світу [5 — 7]. Особливе занепокоєння викликають поява та поширення MRSA штамів *S. aureus*, які спричиняють як нозокоміальні, так і позалікарняні інфекції [5, 8, 9].

Сучасні принципи лікування інфекцій передбачають призначення АМП відразу після виявлення їх клінічних ознак [4]. Ефективність стартової (емпіричної) антибактеріальної терапії залежить від правильного вибору препарату, що можливе за наявності даних про чутливість *S. aureus*. У зв'язку з цим необхідно мати дані щодо поширення антибіотикорезистентності збудників.

Незважаючи на актуальність і клінічне значення проблеми, сьогодні відсутні достовірні дані щодо поширеності антибіотикорезистентності *S. aureus* у хірургічних стаціонарах України.

Очевидно, окремі дані зарубіжної та вітчизняної літератури не можуть замінити результати багатоцентрових досліджень, за допомогою яких можна визначити поширення антибіотикорезистентності штамів *S. aureus* на місцевому та національному рівні. Це пов'язане з тим, що тактика використання АМП у стаціонарах України та інших країн суттєво різняться. Оскільки в Україні подібні дослідження на державному рівні не проводились, першим кроком до їх здійснення слід вважати вивчення резистентності клінічних штамів *S. aureus* — збудників нозокоміальних гнійно—запальних інфекцій, які виділяють практичні бактеріологічні лабораторії України.

Мета дослідження — вивчити активність АМП щодо клінічних штамів *S. aureus*, виділених у пацієнтів, госпіталізованих до хірургічних стаціонарів різних регіонів України.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовані 23 292 клінічних штами *S. aureus*, виділені у хворих, госпіталізованих до хірургічних відділень 97 багатопрофільних стаціонарів 25 областей України, а також Києва і Севастополя, протягом 2009 р. Штами виділені та ідентифіковані у 83 мікробіологічних лабораторіях лікарень.

Дослідження клінічного матеріалу та інтерпретацію отриманих результатів здійснювали відповідно до наказу МОЗ СРСР №535 від 22.04.85 "Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений". Для ідентифікації виділених штамів мікроорганізмів застосовували загальноприйняті бактеріологічні методи, дотримуючись Короткого визначника бактерій Бергі (1997).

Визначали чутливість виділених штамів *S. aureus* до 42 антибіотиків за допомогою диско-дифузійного методу відповідно до наказу МОЗ України № 167 "Про затвердження методичних вказівок "Вивчення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів" від 05.04.07 та рекомендацій NCCLS.

Статистична обробка отриманих результатів проведена з використанням загальноприйнятих методів варіаційної та кореляційної статистики. Формування

бази даних та їх статистичний аналіз проводили з використанням спеціалізованої комп'ютерної програми Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З загальної кількості штамів *S. aureus* ($24,5 \pm 0,07$)% були резистентними до тестованих антибіотиків. За результатами аналізу даних про чутливість до АМП встановлені суттєві відмінності резистентності досліджених штамів *S. aureus* до тестованих антибіотиків різних класів і груп (рис. 1).

Нечутливими до тестованих β -лактамних антибіотиків були ($27,1 \pm 0,11$)% досліджених штамів *S. aureus*. Резистентність *S. aureus* до препаратів групи пеніцилінів (пеніцилін, ампіцилін, оксацилін, ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/клавуланат) становила у середньому ($41,0 \pm 0,21$)%.

Найбільша резистентність виявлена до пеніциліну, нечутливими до якого були ($58,3 \pm 0,39$)% штамів. До оксациліну (метициліну) резистентними були ($53,8 \pm 0,35$)% штамів *S. aureus* MRSA. До ампіциліну нечутливими були ($48,1 \pm 0,46$)% штамів. Помірною антимікробною активністю до штамів *S. aureus* характеризувалися інгібіторзахиснені пеніциліни — ампіцилін/сульбактам та амоксицилін/клавуланат, до яких були резистентні відповідно ($20,2 \pm 0,64$) і ($24,4 \pm 0,64$)% штамів.

Цефалоспорины I покоління з β -лактамних антибіотиків мали найбільшу активність відносно *S. aureus*, нечутливими до них були ($12,0 \pm 0,19$)% штамів. Резистентність штамів *S. aureus* до цефазоліну

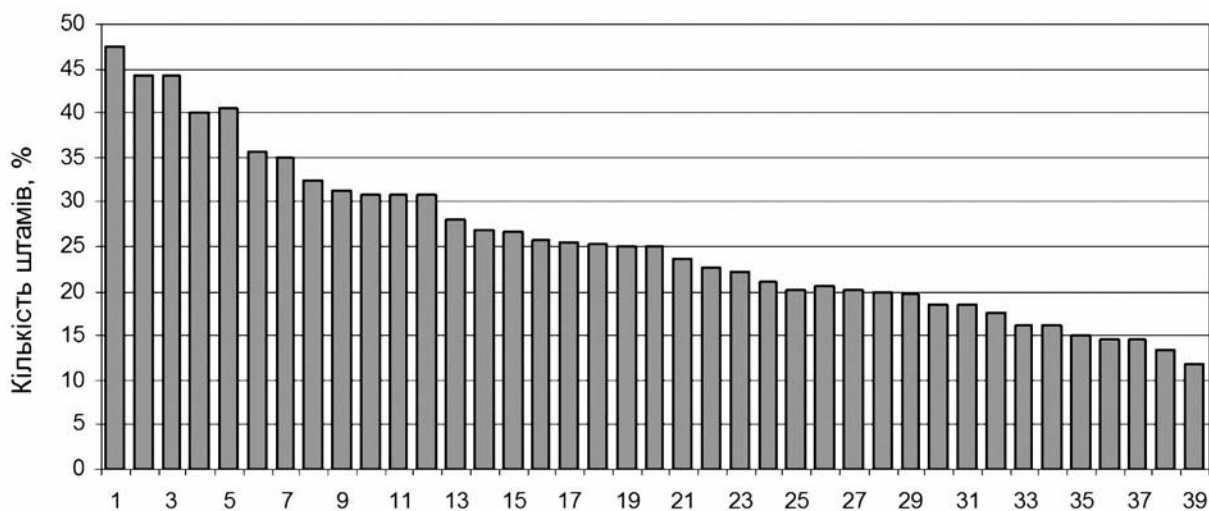


Рис. 1. Резистентність клінічних штамів *S. aureus* до антибіотиків.

1 — пеніцилін; 2 — оксацилін; 3 — ампіцилін; 4 — лінкоміцин; 5 — тетрациклін; 6 — хлорамфенікол; 7 — цефіксим; 8 — цефаклор; 9 — цефтазидим; 10 — норфлоксацин; 11 — гентаміцин; 12 — ломефлоксацин; 13 — канаміцин; 14 — пefлоксацин; 15 — доксициклін; 16 — моксифлоксацин; 17 — цефепім; 18 — офлоксацин; 19 — амоксицилін/клавуланат; 20 — еритроміцин; 21 — цефуроксим; 22 — левофлоксацин; 23 — ампіцилін/сульбактам; 24 — цефоперазон; 25 — нетилміцин; 26 — тобраміцин; 27 — кліндаміцин; 28 — ципрофлоксацин; 29 — амікацин; 30 — меропенем; 31 — гатифлоксацин; 32 — цефтріаксон; 33 — кларитроміцин; 34 — цефотаксим; 35 — цефалексин; 36 — ріфампіцин; 37 — цефазолін; 38 — іміпенем; 39 — азитроміцин; 40 — лінезолід; 41 — тейкопланін; 42 — ванкоміцин.

та цефалексину становила відповідно $(11,6 \pm 0,25)$ і $(12,4 \pm 0,3)\%$.

Резистентність клінічних штамів *S. aureus* до цефалоспоринів II покоління становила у середньому $(30,7 \pm 0,55)\%$. Нечутливими до цефаклору та цефуроксиму були відповідно $(39,2 \pm 1,62)$ і $(22,3 \pm 0,53)\%$ штамів *S. aureus*.

Цефалоспорины III покоління проявляли невисоку антимікробну активність до штамів *S. aureus*. До препаратів цієї групи нечутливими були $(24,0 \pm 0,19)\%$ досліджених штамів. Найбільша резистентність виявлена до цефіксиму — $(39,5 \pm 0,86)\%$ та цефтазидиму — $(34,7 \pm 0,61)\%$ штамів. Цефотаксим, цефтріаксон та цефоперазон були помірно активні до *S. aureus*, до них нечутливими були відповідно $(12,7 \pm 0,27)$, $(13,4 \pm 0,25)$ і $(19,6 \pm 0,52)\%$ досліджених штамів.

Представник цефалоспоринів IV покоління цефепім не проявляв високої активності до клінічних штамів *S. aureus*, нечутливими до нього були $(25,3 \pm 0,59)\%$ досліджених штамів.

Карбапенеми проявляли високу активність до *S. aureus*, нечутливими були $(12,2 \pm 0,4)\%$ досліджених штамів. Резистентність до іміпенему та меропенему становила відповідно $(9,3 \pm 0,53)$ і $(15,1 \pm 0,59)\%$.

Аміноглікозиди були помірно активні до *S. aureus*, резистентними до них виявилися $(23,2 \pm 0,24)\%$ досліджених штамів. Найбільша резистентність виявлена до гентаміцину — $(34,3 \pm 0,34)\%$ та канаміцину — $(28,0 \pm 1,36)\%$, найменша — до амікацину — $(15,4 \pm 0,42)\%$. Резистентність до тобраміцину та нетилміци-

ну майже однакова — відповідно $(19,1 \pm 1,38)$ і $(19,2 \pm 0,95)\%$.

До макролідів нечутливими були $(15,2 \pm 0,19)\%$ клінічних штамів *S. aureus*. Найбільшу резистентність спостерігали до еритроміцину — $(23,9 \pm 0,33)\%$, найменшу — до азитроміцину — $(8,7 \pm 0,28)\%$. Нечутливими до кларитроміцину були $(13,0 \pm 0,34)\%$ досліджених штамів.

Лінкозаміди до *S. aureus* проявляли невисоку активність, нечутливими були $(31,5 \pm 0,33)\%$ досліджених штамів. Резистентність до лінкоміцину та кліндаміцину становила відповідно $(44,6 \pm 0,4)$ і $(18,4 \pm 0,55)\%$.

Тетрацикліни, зокрема, тетрациклін та доксициклін до *S. aureus* недостатньо активні, нечутливими до них були відповідно $(40,2 \pm 0,46)$ і $(26,3 \pm 0,43)\%$ досліджених штамів.

Глікопептиди (ванкоміцин, тейкопланін) з усіх тестованих антибіотиків проявили найбільшу активність до *S. aureus*, нечутливими до них були $(7,8 \pm 0,28)\%$ досліджених штамів, чутливими до ванкоміцину і тейкопланіну — відповідно $(92,7 \pm 0,28)$ і $(91,7 \pm 0,92)\%$ досліджених штамів.

До рифампіцину чутливими були $(87,8 \pm 0,27)\%$ клінічних штамів *S. aureus*.

Невисоку антимікробну активність до *S. aureus* проявили фторхінолони, нечутливими до них були $(24,9 \pm 0,17)\%$ досліджених штамів. Найбільшу резистентність виявляли до норфлуксацину — $(34,6 \pm 0,45)\%$ та ломефлуксацину — $(33,5 \pm 1,53)\%$, наймен-

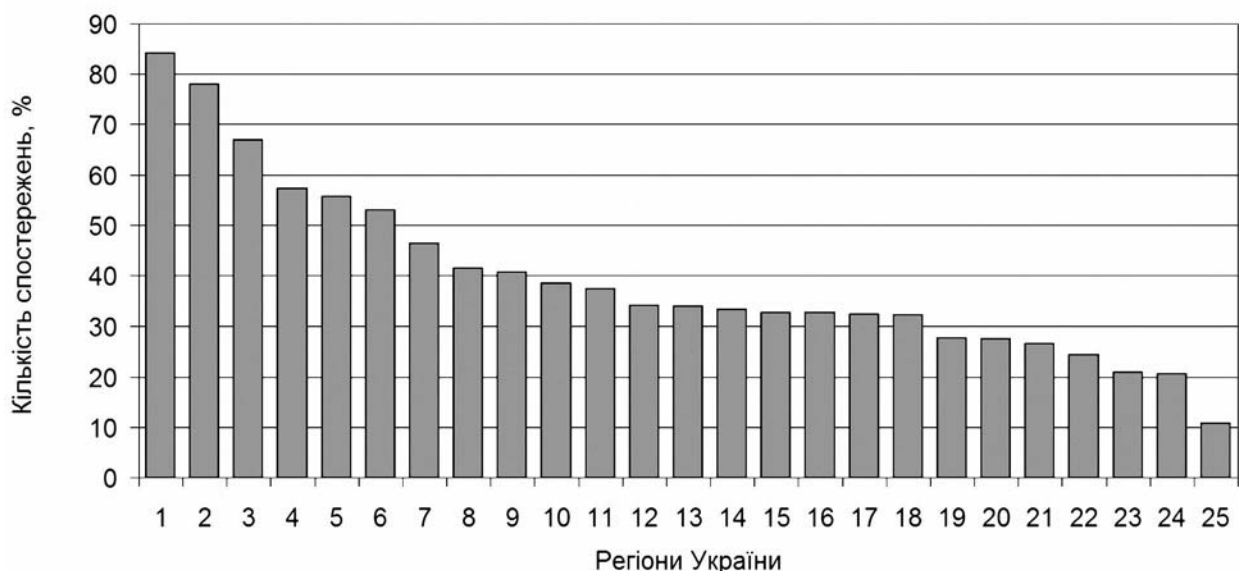


Рис. 2. Частота виявлення нозокоміальних штамів MRSA в хірургічних стаціонарах в областях. 1 — Київській; 2 — Дніпропетровській; 3 — Волинській; 4 — Рівненській; 5 — Житомирській; 6 — Чернігівській; 7 — Черкаській; 8 — Вінницькій; 9 — Тернопільській; 10 — АР Крим; 11 — Чернігівській; 12 — Сумській; 13 — Запорізькій; 14 — Луганській; 15 — Хмельницькій; 16 — Львівській; 17 — Івано-Франківській; 18 — м. Києві; 19 — Херсонській; 20 — Харківській; 21 — Донецькій; 22 — Закарпатській; 23 — м. Севастополь; 24 — Кіровоградській; 25 — Одеській.

шу до гатіфлоксацину — $(14,2 \pm 0,5)\%$ та ципрофлоксацину — $(17,7 \pm 0,28)\%$ штамів. Помірно активний до *S. aureus* левофлоксацин, до нього чутливі $(78,4 \pm 0,57)\%$ клінічних штамів. Майже однаково резистентними досліджені штами *S. aureus* були до офлоксацину — $(24,7 \pm 0,37)\%$ та моксифлоксацину — $(25,4 \pm 2,12)\%$. Чутливими до пefлоксацину були $(72,4 \pm 0,95)\%$ досліджених штамів.

До хлорамфеніколу збудники були високо резистентні, чутливими виявилися лише $(59,8 \pm 1,35)\%$ досліджених штамів *S. aureus*.

Представник оксозолідинів — лінезолід проявив високу активність до *S. aureus*, чутливими були $(91,6 \pm 0,45)\%$ досліджених штамів.

Аналіз результатів свідчив, що у досліджуваних стаціонарах у 2009 р. найбільш активними до клінічних штамів *S. aureus* були цефазолін, імipенем, азитроміцин, лінезолід, тейкопланін та ванкоміцин.

За результатами розрахунків з ймовірністю 95% ($t = 2$) можна стверджувати, що частота виявлення MRSA у хворих при нозокоміальних гнійно-запальних інфекціях у хірургічних стаціонарах України становила від 53,1 до 54,5%, у середньому $(53,8 \pm 0,35)\%$. Встановлені суттєві розбіжності показників у досліджених стаціонарах, які в регіонах України становили від 10,8 до 84,1% (рис. 2).

Найбільш часто MRSA виявляли у хворих у стаціонарах Київської — $(84,1 \pm 2,8)\%$, Дніпропетровської — $(77,9 \pm 0,46)\%$, Волинської — $(66,9 \pm 4,33)\%$ областей, найменше — в Одеській — $(10,8 \pm 2,83)\%$.

Більшість (понад 50%) досліджених штамів *S. aureus* були резистентними до оксациліну (метициліну) в Рівненській — $(57,2 \pm 2,46)\%$, Житомирській — $(55,7 \pm 2,29)\%$ та Чернівецькій — $(53,0 \pm 3,05)\%$ областях. Високу частоту виявлення MRSA спостерігали також у Черкаській — $(46,3 \pm 1,07)\%$, Вінницькій — $(41,4 \pm 2,3)\%$ та Тернопільській — $(40,7 \pm 4,43)\%$ областях. На рівні від 30 до 40% штамів MRSA виділяли у стаціонарах АР Крим — $(38,4 \pm 1,93)\%$, Чернігівської — $(37,4 \pm 3,62)\%$, Сумської — $(34,1 \pm 3,2)\%$, Запорізької — $(34,0 \pm 1,92)\%$, Луганської — $(33,4 \pm 1,09)\%$, Хмельницької — $(32,8 \pm 5,74)\%$, Львівської — $(48,2 \pm 6,68)\%$, Ів.-Франківської — $(48,2 \pm 6,68)\%$ областей, а також м. Києва — $(32,8 \pm 5,74)\%$.

Відносно невисокою у порівнянні з іншими регіонами України частота виявлення MRSA відзначена у Херсонській — $(27,7 \pm 4,23)\%$, Харківській — $(27,5 \pm 2,12)\%$, Донецькій — $(26,6 \pm 1,27)\%$, Закарпатській — $(24,3 \pm 2,58)\%$, Кіровоградській — $(20,5 \pm 2,89)\%$ областях та в м. Севастополі — $(20,8 \pm 8,28)\%$.

На нашу думку, розбіжності показників антибіотикорезистентності досліджених клінічних штамів *S. aureus* в стаціонарах різних регіонів України пов'язані не з їх географічним розташуванням, а з місцевими особливостями тактики використання ан-

тибіотиків. Отримані результати значною мірою узгоджуються з даними інших авторів щодо чутливості *S. aureus* — збудників нозокоміальних гнійно-запальних інфекцій в хірургічних стаціонарах, хоча кількісні показники резистентності до АМП у стаціонарах різних країн можуть значно різнитися [1, 5, 6, 9]. Це свідчить, що мікробіологічний моніторинг нозокоміальних інфекцій, який є невід'ємною складовою системи інфекційного контролю, основою для раціональної антибактеріальної терапії та ефективних протиепідемічних заходів, необхідно проводити в кожному хірургічному стаціонарі.

Результати дослідження свідчили, що значні коливання показників антибіотикорезистентності клінічних штамів *S. aureus* у різних хірургічних стаціонарах України не дають можливості розробити рекомендації національного масштабу щодо емпіричної (стартової) антибактеріальної терапії нозокоміальних інфекцій. Тому, тактику використання антибіотиків в кожному стаціонарі слід визначати залежно від місцевих даних резистентності збудників до АМП.

Для отримання інформації, необхідної для розробки і впровадження ефективних підходів до лікування інфекцій, запобігання появі і поширення резистентності мікроорганізмів на місцевому, регіональному і національному рівні необхідно налагодити систематичний епідеміологічний контроль. Отримана інформація дозволить оцінити тенденції і прогнозувати вірогідність виникнення і поширення резистентності збудників, її наслідків для пацієнта.

Основою ефективної стартової (емпіричної) антибактеріальної терапії є дані про поширення антибіотикорезистентності. Проведене дослідження є першим кроком на шляху багатоцентрового дослідження антибіотикорезистентності *S. aureus* у пацієнтів при нозокоміальних гнійно-запальних інфекціях, госпіталізованих до хірургічних стаціонарів України.

ВИСНОВКИ

1. Резистентність нозокоміальних штамів *S. aureus* в стаціонарах, що є об'єктом дослідження, становить серйозну терапевтичну та епідеміологічну проблему. Найбільш активними до нозокоміальних штамів *S. aureus* є цефазолін, імipенем, азитроміцин, лінезолід, тейкопланін та ванкоміцин. Частота виявлення MRSA у хірургічних стаціонарах становить 53,8%.

2. З огляду на постійні зміни резистентності нозокоміальних штамів *S. aureus*, що спостерігають в різних регіонах, необхідно здійснювати постійний моніторинг резистентності збудників до антибіотиків у кожному стаціонарі, і на основі отриманих місцевих даних розробити лікарняний формуляр антибіотиків.

3. Тактику використання антибіотиків у кожному хірургічному стаціонарі слід визначати залежно від місцевих даних про резистентність збудників до АМП.

4. Необхідно налагодити систему епідеміологічного контролю резистентності збудників до антибіотиків на місцевому, регіональному та національному рівні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аналіз етіологічної структури збудників гнійно—запальних інфекцій у хірургічних стаціонарах України в 2008 р. / В. Ф. Марієвський, А. Г. Салманов, С. І. Доан [та ін.] // Укр. журн. клін. та лаб. медицини. — 2010. — Т.5, № 1. — С. 162 — 169.
2. Порівняльний аналіз основних збудників інфекцій ділянки хірургічного втручання у стаціонарах м. Києва / А. Г. Салманов, В. Ф. Марієвський, О. І. Поліщук, О. В. Покас // Хірургія України. — 2009. — №1(29). — С. 32 — 35.
3. Эtiологическая структура внутрибольничных гнойно—септических инфекций и принципы их бактериологической диагностики / А. А. Адарченко, Е. И. Гудкова, И. Н. Слабко [и др.] // Здравоохранение Белоруси. — 2003. — №10. — С. 39 — 41.
4. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам [Электронный ресурс] / Всемирная Организация Здравоохранения, 2001/ Режим доступа: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russia_n.pdf.
5. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов Staphylococcus aureus в России: результаты многоцентрового исследования / А. В. Дехнич, И. А. Эдельштейн, А. Д. Нарезкина [и др.] // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 325 — 336.
6. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual Report 2007. Available from: http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202007_FINAL_tcm61-55933.pdf
7. European Center for Disease Prevention and Control: Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2008. Stockholm, European Center for Disease Prevention and Control, 2008/ Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0812_SUR_Annual_Epidemiological_Report_2008.pdf
8. Increase in community—acquired methicillin—resistant Staphylococcus aureus at a naval medical center / A. Kallen, T. Driscoll, S. Thornton [et al.] // Inf. Control. Hosp. Epidemiol. — 2000. — Vol. 21. — P. 223—226.
9. Community—acquired, non—multiresistant oxacillin—resistant Staphylococcus aureus (NORSA) in south western Sydney / I. B. Gosbell, J. L. Mercer, S.A. Neville [et al.] // Pathology. — 2001. — Vol. 33. — P. 206—210.

