

УДК (616.-022.363:579.861.2)-085.33.015.8

© А.Г. САЛМАНОВ¹, В.Ф. МАРИЄВСЬКИЙ², С.І. ДОАН²Міністерство охорони здоров'я України¹, ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України"²

Антибіотикорезистентність нозокоміальних штамів *Pseudomonas aeruginosa* в хірургічних стаціонарах України в 2008 році

A.H. SALMANOV¹, V.F. MARIYEVSKIY², S.I. DOAN²Ministry of Health of Ukraine¹, Institute of Epidemiology and infectious diseases named after L.V. Hromashevskiy of National Academy of medical Sciences of Ukraine²

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF NOSOCOMIAL STRAINS OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* IN UKRAINIAN SURGICAL DEPARTMENTS IN 2008

Досліджено 3558 нозокоміальних штамів *Pseudomonas aeruginosa*, виділених у 2008 р. у пацієнтів, госпіталізованих у хірургічні відділення 97 багатопрофільних стаціонарів різних регіонів України. Чутливість штамів *Pseudomonas aeruginosa* визначали до 30 антибіотиків. Найбільш активними антибіотиками були іміпенем, меропенем, азитроміцин, ломефлоксацин та ванкоміцин. Високу частоту резистентності спостерігали відносно доксацикліну (71,0 %), тетрацикліну (63,1 %), цефуроксиму (60,3 %), ампіциліну (58,9 %), амоксицилін/клавуланату (55,5 %) та ампіцилін/сульбактаму (55,2 %).

3558 nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* were studied, isolated in 2008 in patients hospitalized in 97 surgical departments of different regions of Ukraine. Susceptibility of strains was defining to 30 antibiotics. The most potent antibiotics were imipenem, meropenem, azithromycin, lomefloxacin, and vancomycin. The high rates of resistance were found to doxycycline (71,0 %), tetracycline (63,1 %), cefuroxime (60,3 %), ampicillin (58,9 %), levofloxacin (56,7 %), amoxicillin/clavulanic acid (55,5 %), and to ampicillin/sulbactam (55,2 %).

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Поява та поширення резистентності до антимікробних препаратів є актуальною проблемою для всіх країн світу. Кількість інфекцій, викликаних резистентними штамми мікроорганізмів, має тенденцію до зростання в країнах Європейського Союзу, залишається актуальною проблемою в хірургії [1, 2]. Однією з причин зниження ефективності лікування хворих та заходів боротьби з нозокоміальними інфекціями є антимікробна резистентність їх збудників [3, 4], зокрема *P. aeruginosa*, який у розвитку нозокоміальних гнійно-запальних інфекцій у хірургічних стаціонарах займає одне з провідних місць [5, 6].

Останнім часом спостерігається зростання резистентності *P. aeruginosa* до антибіотиків, що використовуються в клінічній практиці. Причому поширеність резистентності має значні коливання в різних країнах світу. Європейська дослідницька група, яка вивчала чутливість штамів *P. aeruginosa*, виділених у 52 центрах 10 європейських країн, встановила, що частота резистентності залежно від географічного регіону відрізняється. Найбільша резистентність спостерігалась в Туреччині – 50 %,

Італії – 25 %, Чехії та Росії – 22 %, а найменша – в Іспанії, Великій Британії, Німеччині, Болгарії та на Мальті [7].

За даними багатоцентрового дослідження SENTRY, в 1997–1999 рр. частота резистентності штамів *P. aeruginosa* до меропенему складала в Канаді 5,1–8,4 %, в країнах Європи – 10,2–26,2 %, Латинській Америці – 23,4–26,2 %, в США – 7,6–9,1 % [8]. Результати іншого багатоцентрового міжнародного дослідження – MYSTIC – показали, що в країнах Європи резистентність *P. aeruginosa* до меропенему в 1997–2000 рр. склала в середньому 23,9 %, при цьому частота резистентності в різних країнах суттєво коливалась. Так, в Туреччині нечутливі до меропенему штами *P. aeruginosa* були виділені у 48,8 % випадках. Разом з тим, у Великій Британії меропенем був найбільш активним відносно *P. aeruginosa* антибіотиком – 5,2 % ізолятів були до нього нечутливими [9].

Незважаючи на актуальність і клінічне значення, проблему поширення резистентності *P. aeruginosa* в хірургічних стаціонарах України досліджено недостатньо. Очевидно, що окремі дані закордонної та вітчизняної літератури не можуть

замінити результати баготоцентричних досліджень, за допомогою яких можна визначити масштаби поширення антибіотикорезистентності штамів *P. aeruginosa* на локальному, регіональному та національному рівнях. Це пов'язано з тим, що політика використання антибіотиків в Україні та інших країнах суттєво відрізняється.

Мета роботи: вивчити антибіотикорезистентність штамів *P. aeruginosa*, виділених від пацієнтів у хірургічних стаціонарах різних регіонів України.

Матеріали і методи. До аналізу залучено 3558 клінічних штамів *P. aeruginosa*, виділених від пацієнтів, госпіталізованих у хірургічні відділення 97 багатопрофільних стаціонарів 25 областей України, а також міст Києва та Севастополя протягом 2008 р. Клінічні штами виділені та ідентифіковані у 83 мікробіологічних лабораторіях різних регіонів України.

Дослідження клінічного матеріалу та інтерпретацію отриманих результатів проводили згідно з наказом МОЗ СРСР №535 від 22.04.1985 р. "Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений". Ідентифікацію виділених штамів мікроорганізмів проводили загальноприйнятими бактеріологічними методами, дотримуючись класифікації Бергі (1997).

Чутливість виділених штамів мікроорганізмів до 30 антибіотиків (ампіцилін, ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/клавуанат, цефазолін, цефуроксим, цефоперазон, цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефепім, іміпенем, меропенем, гентаміцин, амікацин, нетилміцин, канаміцин, кларитроміцин, азитроміцин, лінкоміцин, кліндаміцин, тетрациклін, доксициклін, ванкоміцин, рифампіцин, офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, гатифлоксацин, цiproфлоксацин, норфлоксацин) вивчали диско-дифузійним методом відповідно до рекомендованих Національним комітетом США (NCCLS) клінічних лабораторних стандартів. Усі отримані кількісні результати досліджень підлягали статистичній обробці загальноприйнятими методами варіаційної і кореляційної статистики. Формування бази даних та статистичний аналіз даних проводили з використанням спеціалізованої комп'ютерної програми Microsoft Excel.

Результати досліджень та їх обговорення. За результатами аналізу чутливості *P. aeruginosa* було встановлено, що $(45,6 \pm 0,4) \%$ досліджених клінічних штамів проявили резистентність до різних груп тестованих антибіотиків. Найбільшою актив-

ністю відносно досліджуваних штамів *P. aeruginosa* володіли іміпенем, меропенем, азитроміцин, ломефлоксацин та ванкоміцин. Найменшу частоту резистентності виявлено до карбапенемів, а саме іміпенему та меропенему. Нечутливими до цих антибіотиків були $(14,2 \pm 2,4) \%$ і $(15,3 \pm 2,0) \%$ штамів *P. aeruginosa* відповідно.

Друге місце щодо активності із β -лактамних антибіотиків відносно штамів *P. aeruginosa* посідав цефепім. Нечутливими до цього препарату були $968 ((41,8 \pm 1,6) \%)$ штамів. Решта тестовані β -лактамні антибіотики проявили незначну активність відносно штамів *P. aeruginosa*, резистентність до яких складала від $(51,3 \pm 1,3) \%$ (цефоперазон) до $(60,3 \pm 2,3) \%$ (цефуроксим). Нечутливими до цефотаксиму, цефазоліну, цефтриаксону і цефтазидиму були $1000 ((50,2 \pm 1,6) \%)$, $841 ((51,9 \pm 1,7) \%)$, $1375 ((52,0 \pm 1,4) \%)$ і $1511 ((53,2 \pm 1,3) \%)$ штамів *P. aeruginosa* відповідно. До інгібіторозахищених пеніцилінів, а саме ампіцилін/сульбактаму та амоксицилін/клавуланату були резистентні, відповідно, $441 ((55,2 \pm 2,4) \%)$ і $284 ((55,5 \pm 2,9) \%)$ досліджених штамів *P. aeruginosa*.

Спостерігалась висока частота резистентності клінічних штамів *P. aeruginosa* до антибіотиків різних груп. Найбільші рівні резистентності виявлені до тетрациклінів, зокрема доксицикліну $((71,0 \pm 2,3) \%)$ та тетрацикліну $((63,4 \pm 3,3) \%)$. Резистентність до аміноглікозидів коливалась у межах від $(45,1 \pm 1,2) \%$ (гентаміцин) до $(49,9 \pm 3,0) \%$ (нетилміцин). До канаміцину та амікацину нечутливими були $(46,0 \pm 3,5) \%$ і $(48,1 \pm 1,3) \%$ досліджених штамів *P. aeruginosa* відповідно.

Резистентність досліджених штамів *P. aeruginosa* до лінкосамідів перебувала у межах від $(30,2 \pm 6,6) \%$ (кліндаміцин) до $(43,0 \pm 4,3) \%$ (лінкоміцин). Нечутливими до рифампіцину був $151 (47,5 \pm 4,1 \%)$ штам *P. aeruginosa*.

Невисокою антимікробною активністю володіли також фторхінолони, а саме левофлоксацин, норфлоксацин, цiproфлоксацин та офлоксацин, до яких нечутливими були $688 ((56,7 \pm 1,9) \%)$, $599 ((51,5 \pm 2,0) \%)$, $1704 ((46,9 \pm 1,2) \%)$ і $541 ((40,4 \pm 2,1) \%)$ досліджених штамів *P. aeruginosa*.

При аналізі даних, отриманих від хворих хірургічних відділень стаціонарів різних регіонів України, були виявлені суттєві відмінності щодо рівня резистентності серед клінічних штамів *P. aeruginosa*. Наприклад, частота виявлення нечутливих до меропенему та іміпенему штамів *P. aeruginosa* у досліджуваній період складала $(15,3 \pm 2,0) \%$ та $(14,2 \pm 2,4) \%$ відповідно. За результатами розрахунків із ймовірністю 95% ($t=2$) можна стверджувати, що частота виділення від хворих із гнійно-

запальними інфекціями чутливих до карбапенемів, а саме меропенему та іміпенему, штамів *P. aeruginosa* у хірургічних стаціонарах України коливалась ($P \pm tm$) у межах від 11,3 до 19,3 % та від 9,4 до 19,0 % відповідно. Ці показники значно відрізнялись залежно від регіону. Найбільш активним відносно штамів *P. aeruginosa* іміпенем був у Волинській (5,7 %), Дніпропетровській (8,4 %) та Запорізькій (10,5 %) областях, а також АР Крим (9,1 %). Найбільш резистентними до іміпенему були клінічні штами *P. aeruginosa*, виділені від хворих у хірургічних відділеннях Рівненської (31,4 %), Херсонської (28,0 %) та Київської (33,3 %) областей.

Найбільш резистентними до меропенему були штами *P. aeruginosa* у хірургічних відділеннях стаціонарів Миколаївської (70,0 %) та Київської (66,7 %) областей. Найбільша чутливість до меропенему, виявлена серед штамів *P. aeruginosa*, виділена в Донецькій (4,2 %), Волинській (9,4 %) областях та в м. Києві (11,4 %).

Проведені нами розрахунки дають можливість з імовірністю 95 % ($t=2$) стверджувати, що частота виділення чутливих до азитроміцину штамів *P. aeruginosa* у хірургічних стаціонарах України у досліджуваній період коливалась ($P \pm tm$) у межах від 68,5 до 81,7 %. Найбільші показники частоти виділення резистентних до азитроміцину штамів *P. aeruginosa* спостерігались у хірургічних відділеннях стаціонарів Донецької (62,5 %) та Київської (57,1 %) областей, а найменші – у Харківській (7,1 %) та Сумській (11,1 %) областях.

Частота виділення резистентних до ванкоміцину штамів *P. aeruginosa* у хірургічних стаціонарах України у досліджуваній період коливалась ($P \pm tm$) у межах від 19,5 до 37,9 %. Найбільша кількість нечутливих до ванкоміцину штамів *P. aeruginosa* виявлена у м. Києві (64,6 %), найменша в Івано-Франківській (18,1 %) та Волинській (18,9 %) областях.

Резистентність досліджених штамів *P. aeruginosa* до ломефлоксацину у хірургічних відділеннях регіонів України складала ($26,7 \pm 3,6$) %. Частота виділення резистентних до дії цих препаратів штамів *P. aeruginosa* перебувала ($P \pm tm$) у межах від 19,5 до 33,9 %. Найбільші рівні резистентності досліджуваних штамів *P. aeruginosa* відносно ломефлоксацину спостерігались у Донецькій (53,6 %) області та в м. Києві (48,5 %), а найменші у Івано-Франківській (15,2 %) та Сумській (21,4 %) областях.

Проведені нами дослідження показали, що найбільшою активністю відносно нозокоміальних штамів *P. aeruginosa* володіють іміпенем та меропенем. Причому частота резистентності до іміпенему та меропенему в Україні, визначена у

даному дослідженні (14,2 і 15,3 % відповідно), була вища, ніж аналогічні показники, отримані в подібних багатоцентрових дослідженнях, які проводили в інших країнах [7, 8, 9].

У нашому дослідженні рівень резистентності штамів *P. aeruginosa* до іміпенему був вищий, ніж меропенему, і склав 14,2 %. Подібні рівні резистентності до іміпенему спостерігались в Канаді – 8–28 %, Європі – 10,7–28,4 %, Латинській Америці – 17–23,4 %, в США – 7,6–19,1 % [9].

Група дослідників проекту MYSTIC в Європі відмічає більш високу частоту виділення не чутливих до іміпенему штамів *P. aeruginosa* – в середньому 31,8 % (42, 25,7, 27,2 і 36,5 % в 1997–2000 рр. відповідно). Найбільш високий рівень резистентності спостерігали в Туреччині, де частота виділення нечутливих штамів перевищує 50 % (54,3 %), а найменший – у Великій Британії (6,7 % нечутливих штамів) [9].

Основою ефективної стартової (емпіричної) антибіотикотерапії є дані про поширеність антибіотикорезистентності. Виконана нами робота була першим кроком на шляху багатоцентрового дослідження антибіотикорезистентності *P. aeruginosa* у пацієнтів з нозокоміальними гнійно-запальними інфекціями, госпіталізованих у стаціонари України.

Аналіз даних вивчення чутливості клінічних штамів *P. aeruginosa* показав, що частота рівнів резистентності до тестованих антибіотиків різних класів суттєво коливалась залежно від географічного розташування досліджуваних стаціонарів у регіонах України. Ці відмінності, на нашу думку, пов'язані не з географічним розташуванням стаціонарів, а з локальними особливостями політики використання антибіотиків.

Обсяг проведених нами досліджень штамів, виділених від пацієнтів в окремих стаціонарах, не дає можливості встановити статистично достовірні відмінності резистентності клінічних штамів *P. aeruginosa* до антибіотиків у різних хірургічних стаціонарах окремих регіонів та розробити рекомендації національного масштабу щодо емпіричної (стартової) антибіотикотерапії нозокоміальних інфекцій.

Для отримання інформації, необхідної для розробки і впровадження ефективних підходів до лікування інфекцій, стримування появи і розповсюдження мікробної резистентності на локальному, регіональному і національному рівнях, необхідно налагодити систематичний епідеміологічний нагляд за мікробною резистентністю. Отримана інформація дозволить оцінити тенденції і прогнозувати вірогідність виникнення і розповсюдження мікроб-

ної резистентності, її наслідків для пацієнта. Аналіз ситуації, що склалася, дасть можливість розробити на відповідному рівні стратегію для стримування розповсюдження антибіотикорезистентності та провести належні заходи щодо боротьби з цим явищем.

Висновки. 1. Резистентність нозокоміальних штамів *P. aeruginosa* в стаціонарах, що є об'єктом дослідження, являє собою серйозну терапевтичну та епідеміологічну проблему. Найбільшою активністю до нозокоміальних штамів *P. aeruginosa* характеризуються імipенем, меропенем, азитроміцин, ломефлоксацин та ванкоміцин.

2. З огляду на постійні зміни та рівні резистентності нозокоміальних штамів *P. aeruginosa*, що спостерігається в різноманітних регіонах, необхідно здійснювати постійний моніторинг за резистентністю до дії антибіотиків у кожному стаціонарі і на основі отриманих локальних даних розробити лікарняний формуляр антибіотиків.

3. Політика використання антибіотиків у кожному хірургічному стаціонарі повинна визначатися залежно від локальних даних резистентності до протимікробних препаратів.

4. Необхідно налагодити систему епідеміологічного нагляду над мікробною резистентністю на локальному, регіональному та національному рівнях.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. European Centre for Disease Prevention and Control: Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2008. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2008/ Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0812_SUR_Annual_Epidemiological_Report_2008.pdf
2. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual Report 2007. Available from: http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202007_FINAL_tcm61-55933.pdf
3. Внутрибольничные инфекции. Всемирная организация здравоохранения, 2007. Режим доступа: http://www.euro.who.int/surveillance/cooperation/20050707_1
4. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. Всемирная организация здравоохранения, 2001. Режим доступа: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf
5. Салманов А.Г., Марієвський В.Ф., Поліщук О.І., Покас О.В. Порівняльний аналіз основних збудників інфекцій ділянки хірургічного втручання у стаціонарах м. Києва / А.Г. Салманов // Хірургія України. – 2009. – № 1 (29). – С. 32–35.
6. Салманов А.Г., Йосипенко М.О., Пономаренко В.А. Аналіз захворюваності на внутрішньолікарняні інфекції в Інституті раку // Хірургія України. – 2009. – № 2 (30). – С. 83–86.
7. Goossens H. Susceptibility of multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: results from the European MYSTIC study group // *Clin. Microbiol Infect.* – 2003. – № 9. – P. 980–983.
8. 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). – P. 146–155.
9. 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. – P. 25–32.

Отримано 18.08.10