

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОВРЕМЕННЫХ И КЛАССИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОЧУСТВИТЕЛЬНОСТИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE MODERN AND CLASSICAL APPROACHES TO DETERMINATION OF ANTIBIOTIC SENSITIVITY HOSPITAL INFECTIONS

E. Kurakin

Summary. Nosocomial infections caused by opportunistic bacteria (UPB) are an unresolved problem of infectious and noninfectious medical practices because they are responsible for most complications of the basic diseases of hospital patients and out-patients, leading to high mortality first, or a protracted course of inflammatory processes of different localization in the second. A global solution to this problem requires the rational (controlled) use of antibiotics in General and adequate antibiotic therapy in particular, which is possible only through the careful adherence to existing guidelines which, however, often contain some differences.

Keywords: nosocomial infection, opportunistic pathogenic bacteria, antibiotic susceptibility.

Куракин Эдуард Станиславович

*К.м.н., доцент, Тульский государственный университет
kes195@yandex.ru*

Аннотация. Внутрибольничные инфекции, обусловленные условно-патогенными бактериями (УПБ), являются нерешенной проблемой инфекционной и неинфекционной медицинской практики, поскольку именно они обуславливают большинство осложнений основных заболеваний пациентов стационаров и амбулаторных больных, приводя к высокой смертности первых, или к затяжному течению воспалительных процессов различной локализации у вторых. Глобальное решение этой проблемы требует рационального (контролируемого) использования антибиотиков вообще и адекватной антибиотикотерапии в частности, что возможно лишь при условии тщательного соблюдения существующих сегодня методических рекомендаций, которые, однако, часто содержат определенные разногласия.

Ключевые слова: внутрибольничные инфекции, условно-патогенные бактерии, антибиотикочувствительность.

Введение

Внутрибольничные инфекции, обусловленные условно-патогенными бактериями (УПБ), являются нерешенной проблемой инфекционной и неинфекционной медицинской практики, поскольку именно они обуславливают большинство осложнений основных заболеваний пациентов стационаров и амбулаторных больных, приводя к высокой смертности первых, или к затяжному течению воспалительных процессов различной локализации у вторых. Частые хронические патологии работающего населения являются источником значительных экономических убытков, и самая большая опасность здесь кроется в длительном носительстве и интенсивном распространении антибиотико-резистентных штаммов среди значительного количества условно здоровых особей [18].

На сегодня доказана этиологическая причастность УПБ прежде всего к вспышкам внутрибольничных инфекций, которые обычно осложняют основное заболевание, характеризуются тяжелым клиническим течением и высокой летальностью [17], и которые обусловлены исключительно резистентными, а в некоторых случаях

и стопроцентно устойчивыми к большинству антимикробных препаратов штаммами [10]. Поэтому и сейчас актуальным остается синтез новых антимикробных соединений [6], хотя затраты на их разработку являются значительными и не всегда эффективными, использование антисептиков и дезинфектантов с целью профилактики внутрибольничных инфекций, также не решают проблему [21], а, наоборот, могут быть дополнительным источником — иницирующим фактором инфицирования пациентов так называемыми нозокомиальными штаммами [9].

Глобальное решение этой проблемы требует рационального (контролируемого) использования антибиотиков вообще и адекватной антибиотикотерапии в частности [19], что возможно лишь при условии тщательного соблюдения существующих сегодня методических рекомендаций [2, 16, 20, 21], которые, однако, часто содержат определенные разногласия.

Конечно, различия в антибиотикотерапии могут быть продиктованы региональными особенностями видового спектра УПБ, разновидностями внутрибольничных инфекций, их разной локализацией и тому подобное.

Таблица 1. Нормативные документы, методики определения антибиотикочувствительности возбудителей внутрибольничных инфекций и год их публикации в статьях разных авторов

№	Методика, использованная для определения антибиотикочувствительности	год издания нормативного документа/ методики	год опубликования статьи	источник
1	Диск-диффузионный метод по Бауэр-Кирби	1987	2010	[9]
2	Диск-диффузионный метод согласно клинических лабораторных стандартов, рекомендованных Национальным комитетом США по стандартам клинической лаборатории (NC-CLS)	не указано	2010	[7]
3	Методика: высокочувствительными к антибиотику микроорганизмами считали, задержка роста которых превышала 25 мм, чувствительными — 15–24 мм, малочувствительными — 11–14 мм	не указано	2008	[5]
4	Степень чувствительности определялась согласно рекомендациям и требованиям «Инструкции по медицинскому применению дисков с антибиотиками для определения чувствительности микроорганизмов к лекарственным средствам» –National Committee of Clinical Laboratory Standard (NCCLS)	2004	2008	[4]
5	Метод диффузии в агар с применением бумажных дисков. При диаметре полосы задержки роста до 15 мм штамм считали устойчивым к антибиотику	не указано	2001	[3]
6	Рекомендации Национального комитета клиницистов — лабораторных стандартов (NCCLS, США)	1999	2011	[11]

Именно поэтому в России уже сегодня начата работа [1, 8, 12, 13] по обобщению данных этиологической структуры основных возбудителей внутрибольничных инфекций и внебольничных инфекций, однако эти данные все еще носят разрозненный характер. Нормативные документы, регламентирующие современные подходы к постановке теста определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, является многочисленными и часто несогласованными, а систематизированная база данных относительно современного уровня чувствительности актуальных возбудителей как вне-, так и внутрибольничных инфекций вообще отсутствует.

Проблемной является, и сама интерпретация полученных данных о чувствительности УПБ к антимикробным препаратам учитывая различные критерии оценки антибиотикочувствительности / резистентности (при использовании диск-диффузионного метода), что приводит к дезориентации в выборе адекватных (действующих) антибиотиков. Очевидно, что применение антибиотиков для лечения внутрибольничных инфекций должно осуществляться в соответствии с четкими и унифицированными алгоритмами.

Цель исследования

Сравнительная характеристика (описание, общая характеристика) базы данных Европейского комите-

та по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST — European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) как важного инструмента рациональной антибиотикотерапии и освещения ее отличий от российских нормативных документов по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Материалы и методы

Материалом для обобщения были соответствующие рекомендации Европейского комитета, внедрены для тестирования чувствительности УПБ к антимикробным препаратам (EUCAST). Осуществлен анализ актуальных данных и методик, которые были использованы для получения результатов относительно резистентности УПБ (преимущественно внутрибольничных штаммов) к антибиотикам.

Результаты исследования

Рекомендуемым методом определения устойчивости бактерий к антибиотикам есть классический диск-диффузионный метод Кирби-Бауэра, что и сегодня является корректным и общепризнанным способом. Однако именно от неточности его выполнения, а еще в большей степени неправильная интерпретация полученных результатов становятся причиной неоднозначным и недо-

Таблица 2. Сравнительная характеристика требований и нормативов изучения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

№	Характеристика	Россия	eucast	Нормативные документы	
				Россия	eucast
1	Питательная среда для оценки чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам	Среда АГВ; среда, является селективной для возбудителя, чувствительность которого исследуется	Агар Мюллера — Хинтона (АМХ); АМХ с добавлением 5% лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД	[2, с. 9]	[15]
2	Контрольные штаммы			[2, с. 15]	[15]
	Escherichia coli	ATCC25922, ATCC35218	ATCC25922		
	Pseudomonas aeruginosa	ATCC27853	ATCC27853		
	Staphylococcus aureus	ATCC29213 (для серийных разведений), ATCC25923 (для диск-диффузионного метода)	ATCC29213		
	Enterococcus faecalis	ATCC29212	ATCC29212		
	Haemophilus influenzae	ATCC49247, ATCC 49766	NCTC8468		
	Streptococcus pneumoniae	ATCC49619	ATCC49619		
	Neisseria gonorrhoeae	ATCC49226	-		
3	Определение чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам диск — диффузионным методом			[2, с. 28–29]	[22]
	Определение чувствительности энтерококков к ванкомицину	Содержание в диске — 30 мг/кг, резистентность при МИК ≥ 32 мг/л, чувствительность при МИК ≤ 4 мг/л	Содержание в диске — 5 мг/кг, резистентность при МИК ≥ 4 мг/л, чувствительность при МИК ≤ 4 мг/л		
	Определение чувствительности стафилококков к ванкомицину	Содержание в диске — 30 мг/кг, резистентность при МИК ≥ 32 мг/л, чувствительность при МИК ≤ 4 мг/л	Диски с ванкомицином не рекомендуются для определения чувствительности		

статочны точных выводов. В табл. 1 показано, как авторы отечественных научных публикаций [3, 4, 5, 7, 9, 11] используют различные методики определения УПБ, в том числе возбудителей внутрибольничных инфекций к антибактериальным препаратам.

В европейских нормативных документах, регламентирующих методы исследования и штаммы для контроля определения антимикробной чувствительности, тоже существует целый ряд принципиальных отличий, которые лишь частично отражены нами в табл. 2. В частности, Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционным болезням (European Society Clinical Microbiology and Infectious Diseases — ESCMID), Европейским центром по профилактике и контролю болезней (European Centre of Diseases Control — ECDC), а также Национальным комитетом «критических точек» в Европе (National Breakpoint Committees in Europe — NBCE) было основано EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) — Европейский комитет по изуче-

нию антимикробной чувствительности, что имеет целью определение критических значений минимальных ингибирующих концентраций (МИК) новых противомикробных препаратов, которые подавляют рост клинически важных микроорганизмов, и просмотр и согласование этих данных для уже существующих лекарств.

Основная цель EUCAST заключается в:

- ♦ формировании профессиональной сети Национальных комитетов и экспертов в области изучения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и представителей индустрии, которые принимают участие в их производстве;
- ♦ идентификации национальных (локальных, территориальных) различий;
- ♦ совершенствовании критериев для новых антимикробных лекарств;
- ♦ создание, распространение и обновление ряда документов по технологии in vitro тестирования

антимикробной чувствительности, стандартизация методов исследований;

- ◆ развитие внутренней и внешней национальной и международной схем оценки;
- ◆ разработка рекомендаций для различных институтов и организаций Европейского Союза относительно технологий и интерпретации результатов изучения чувствительности к антимикробным препаратам [16].

Для достижения согласованности по контролю за разработкой критических точек антимикробных свойств существующих и новых препаратов шесть европейских национальных комитетов — BSAC (Великобритания), CA-SFM (Франция), CRG (Нидерланды), DIN (Германия), NWGA (Норвегия), SRGA (Швеция) объединились и работают сейчас под руководством EUCAST. В течение 2009 и 2010 годов EUCAST было предложено применять четкие алгоритмы изучения антимикробных свойств новых и известных медицинских препаратов, которые в целом базируются на классическом диск-диффузионному методу Кирби-Бауэра, однако являются адаптированными к ключевым точкам минимальных ингибирующих концентраций, которые используются в EUCAST [15]. При проведении исследований допускается использование только двух типов сред — агара Мюллера-Хинтона (AMX) без добавления специальных веществ для нетребовательных организмов (включая энтерококки), и AMX с добавлением 5% лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД для привередливых организмов (например, *Streptococcus* spp. (*Streptococcus pneumoniae*), *Haemophilus* spp. и некоторых других). Таким образом, основные преимущества метода EUCAST заключаются в том, что для каждого антибиотика МИК является четко определенным, а общеевропейская база данных результатов изучения антибиотикочувствительности УПБ постоянно обновляется и пополняется. EUCAST разрабатывает рекомендации и требования к классическим (ручным, полуавтоматическим) и полностью автоматизированным методам определения чувствительности. В частности, организация четко указывает производителей, типы дисков с конкретными антимикробными веществами, автоматизированные системы, и отмечает возбудителей, в отношении которых могут быть использованы указанные методы. Этим требованиям придерживаются все страны, входящие в EUCAST.

Обсуждение

Сравнивая EUCAST [16] с стандартами определения антибиотикочувствительности (в частности, согласно методическим указаниям «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» нужно отметить два существенных преимущества деятельности Европейского комитета по изучению

антимикробной чувствительности — это постоянный пересмотр и обновление данных и рекомендаций, а также анализ данных, собранных на значительных территориях (крупные масштабы оценки эффективности новых и известных противомикробных средств) и сравнение или, вернее, интерпретация результатов исследования, выполненных и полученных в разных регионах. В частности, данные, что сейчас используются в процессе формирования рекомендаций EUCAST, были получены из ряда национальных и международных программ контроля за резистентностью — проект Alexander (исследование контроля за резистентностью, направленное преимущественно на *S. pneumoniae* и *H. influenzae*), BSAC (British Society Antimicrobial Chemotherapy — Британское общество по антимикробной химиотерапии), ECO-SENS (International Survey of the Antimicrobial Susceptibility of Urinary Pathogens — Доисследования антимикробной чувствительности возбудителей инфекций мочевыводящих путей), MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection — коллекция ежегодных результатов исследования чувствительности микроорганизмов к меропенему), NORM (Norwegian monitoring program for Resistance in Microbes — Норвежская программа контроля резистентности микроорганизмов), SENTRY (Antimicrobial Surveillance Program — программа мониторинга антимикробной резистентности доминирующих возбудителей внутрибольничных и внебольничных инфекций), а также благодаря полученной информации из опубликованных статей и по данным фармацевтической промышленности, соответствующих ветеринарных программ и отдельных лабораторий [20].

Заключение

В дальнейшем EUCAST будет более детально изучать эпидемиологические пороговые значения устойчивости бактерий, а именно путем изучения МИК так называемых «диких» штаммов к антимикробным агентам. Это крайне важно, учитывая то, что источниками возбудителей внутрибольничных инфекций человека сегодня все чаще становятся природные резервуары [14].

По нашему мнению, разработка аналогичного единого электронного ресурса в РФ, который проработал бы в режиме постоянного обновления под контролем и при консультативной помощи ответственного профессионального комитета, который следил бы за соблюдением требований и правил проведения исследований, является важным и крайне своевременным заданием. Создание и внедрение такой базы данных и ее постоянное пополнение обеспечило бы получение полной, достоверной и актуальной информации относительно уровня резистентности возбудителей внутрибольничных инфекций к антибиотикам и другим противомикробным препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева Л. В., Полищук А. И., Покас О. В. Инфекционный контроль в системе мер профилактики внутрибольничных инфекций // XIV съезд научно-медицинского общества микробиологов, эпидемиологов и паразитологов им. Д. К. Заболотного: Матер. — 2014. — С. 69–70.
2. Бактериология и вирусология: Сборник нормативных документов. Ч. II. — К.: МНИАЦ медицинской статистики; МВЦ «Мединформ», 2010.
3. Билоненко Г. А., Варенко Ю. С., Лебедева Н. Ю. Эпидемиологический мониторинг в роддомах как основание для выбора антибиотиков при лактационных маститах // Вестник гигиены и эпидемиологии. — 2015. — 5, № 2. — С. 227–229.
4. Данилейченко В. В., Корнийчук А. П., Немченко А. А., Федечко Й. М., Павлий С. И., Брицкая В. С. Чувствительность к химиотерапевтическим препаратам грамотрицательных бактерий, выделенных при гнойно-воспалительных процессах в течение 2005–2015 годов // Biomedical and Biosocial Anthropology. — 2015. — № 11. — С. 23–27.
5. Зверь Г. И., Слобода Е. М. Внутрибольничные инфекции в отделениях хирургического профиля // AML. — № 4. — 2008. — С. 97–101.
6. Максимов Ю. М., Вринчану Н. А. Перспективы разработки антимикробных средств на основе новых синтетических соединений // Микробиол. журн. — 2013. — 72, № 1. — С. 52.
7. Мариевский В. Ф., Салманов А. Г., Хобзей Н. К., Зозуля И. С. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Enterococcus faecalis* в хирургических стационарах в 2015 г. // Нейрохирургический журнал. — № 4. — 2015. — С. 61–70.
8. Полищук А. И., Авдеева Л. В., Покас О. В., Колтукова Н. В. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями // Научно-практическая конференция «Учение Л. В. Громашевского в современных условиях борьбы с инфекционными болезнями» (СПб, 2014 г): Матер. доп. — 2014. — С. 58–65.
9. Салманов А. Г., Мариевский В. Ф., Хобзей Н. К. Резистентность бактерий к антисептикам и дезинфицирующим средствам // Медицинский журнал. — 2013. — № 6 (80) [Электронный ресурс].
10. Салманов А. Г., Налапко Ю. И. Анализ этиологии и антибиотикорезистентности основных возбудителей внутрибольничных инфекций в отделениях интенсивной терапии // Журнал экстремальной медицины имени Г. А. Можаяева. — 2013. — 10, № 1. — С. 94–100.
11. Фрич Н. И. Анализ чувствительности к антибиотикам клинических штаммов микроорганизмов, выделенных в хирургических и урологических стационарах // Annals of Mechnikov Institute. — 2011. — № 2. — С. 39–47.
12. Шапиро А. В., Покас О. В. Условно-патогенные микроорганизмы — возбудители острых и хронических заболеваний и их чувствительность к антибиотикам // «Проблемы эпидемиологии, диагностики, клиники, лечения и профилактики инфекционных болезней» (Киев, 2002 г.): 3б. — Киев: ООО «ДИА», 2013. — С. 168–172.
13. Шапиро А. В., Покас О. В., Фурзикова Т. М. Микробиологический мониторинг в системе надзора за госпитальными инфекциями // Вестник Томского государственного медицинского Университета. — 2012. — 6, № 2. — С. 386.
14. Berg G., Eberl L., Hartmann A. The rhizosphere as a reservoir for opportunistic human pathogenic bacteria // Environmental Microbiology. — 2005. — № 7. — P. 1673–1685.
15. EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method summary. Version 1.0. [Электронный ресурс] // European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. — Режим доступа к журн.: — www.eucast.org (30.06.2017).
16. EUCAST Statutes [Электронный ресурс] // European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. — Режим доступа к журн.: — www.eucast.org (2015).
17. Gillet Y., Bertrand I., Vanhems P., Fournet J.-C., Gerard L., M. Bes, Vandenesch F., Piémont Y., Brousse N. Floret D., Etienne J. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients // The LANCET. — 2014. — 359 (9308). — P. 753–759.
18. Gunnarsson R. K., Holm S. E., Söderström M. The prevalence of potential pathogenic bacteria in nasopharyngeal samples from healthy children and adults // Scandinavian Journal of Primary Health Care. — 1998. — 16, N1. — P. 13–17.
19. Kollef M. H. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: Getting it right the first time // Drug. — 2013. — 63, N20. — P. 2157–2168.
20. MIC distributions. [Электронный ресурс] // European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. — Режим доступа к журн.: — http://www.eucast.org/mic_distributions.
21. Reiss I., Borkhardt A., Füssle R., Sziegoleit A., Gortner L. Disinfectant contaminated with *Klebsiella oxytoca* as a source of sepsis in babies // The Lancet. — 2012. — 356 (9226). — P. 310.
22. Zbinden R. EUCAST in the laboratory: major changes, reporting, and organization in Switzerland // Joint meeting SSID and SSM. — 2011.

© Куракин Эдуард Станиславович (kes195@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»