

Чутливість клінічних штамів *Staphylococcus aureus* до антибактеріальних препаратів

О.А. Назарчук, Г.Г. Назарчук, Д.В. Палій, В.В. Сухляк

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Наведено результати вивчення чутливості клінічних штамів *S. aureus*, виділених від пацієнтів із гнійно-запальними захворюваннями, до антибактеріальних препаратів, які широко застосовують у клінічній практиці. Отримані результати демонструють високий рівень резистентності клінічних штамів *S. aureus* до препаратів пеніцилінового ряду. Високоактивними щодо *S. aureus* серед β -лактамів виявилися амінопеніциліни, захищені клавулановою кислотою, та цефалоспорини III покоління. Виділені ізоляти *S. aureus* зберігають чутливість до аміноглікозидів, глікопептидів та фторхінолонів.

Ключові слова: *Staphylococcus aureus*, антибіотики, антибіотикорезистентність.

Вступ

Грампозитивні мікроорганізми посідають чільне місце у структурі етіології позалікарняних та внутрішньолікарняних гнійно-запальних захворювань людини. Найбільш поширеними серед них збудниками є представники роду *Staphylococcus*. Клінічні штами *S. aureus* є одними з найпоширеніших мікроорганізмів, які виділяють від хворих хірургічного профілю. *S. aureus* належить до основних збудників захворювань шкіри, м'яких тканин — фурункулів, флегмі, флегмони, маститу, а також спричиняє виникнення пневмонії, остеомиєліту, менінгіту та ендокардиту (Беляев А.В., 2003; Науменко З.С. та співавт., 2003; Ширококов В.П. (ред.), 2011).

Відомо, що представники цього роду характеризуються високим рівнем природної чутливості до антибактеріальних препаратів (бета-лактамів, аміноглікозидів, фторхінолонів, макролідів, лінкозамідів, глікопептидів, рифампіцину тощо). Проте в ряді випадків лікування стафілококової інфекції стає серйозною проблемою, яку пов'язують із формуванням антибіотикорезистентності. В умовах сучасних методів боротьби зі стафілококовою інфекцією проблема резистентності до антибактеріальних препаратів постає досить гостро. За останні роки значення *S. aureus* зросло не стільки внаслідок їхньої широкої розповсюдженості, а внаслідок виникнення у них стійкості до антибіотиків. Дані літератури свідчать про високий рівень поширення у хворих різних категорій стафілококових штамів, які набули резистентності до антибактеріальних препаратів пеніцилінового ряду, цефалоспоринів, макролідів, аміноглікозидів тощо. Найбільше в таких умовах турбують лікарів-клініцистів метицилінрезистентні штами *S. aureus*, що все частіше провокують виникнення гнійно-запальних захворювань. Сприяє цьому також зниження загального та місцевого імунітету у пацієнтів (Науменко З.С. та співавт., 2003).

Провідним принципом в лікуванні осіб із гнійно-запальними захворюваннями,

спричиненими *S. aureus*, є раціональний підбір та застосування дієвої антибактеріальної терапії. У більшості випадків терапевтичного ефекту вдається досягти завдяки застосуванню препаратів нових класів. В основі втілення цього принципу лежить мікробіологічне обґрунтування вибору антибактеріального препарату.

Мета проведеного нами дослідження — вивчення та порівняння чутливості клінічних штамів *S. aureus*, виділених від хворих, до сучасних антибактеріальних засобів.

Об'єкт і методи дослідження

У дослідженні використано 56 клінічних штамів грампозитивних мікроорганізмів *S. aureus*, виділених від пацієнтів із гнійно-запальними захворюваннями різної локалізації.

Визначали чутливість мікроорганізмів до пеніцилінів (ампіцилін, амоксицилін, карбеніцилін, оксацилін, азлоцилін, піперацилін), інгібіторзахищених пеніцилінів (ампіцилін + сульбактам, амоксицилін + клавуланова кислота, піперацилін + тазобактам); цефалоспоринів I (цефазолін), II (цефаклор, цефамандол, цефуоксим), III (цефтріаксон, цефтазидим) та IV покоління (цефепім); карбапенемного антибіотика меропенему; аміноглікозидів (канаміцин, стрептоміцин, гентаміцин, амікацин, тобраміцин); фторхінолонів (лемефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин), макролідів (олеандоміцин, еритроміцин, кларитроміцин та азитроміцин), глікопептидів (ванкоміцин), тетрациклінів (доксацилін), рифампіцину, а також до антисептиків декаметоксину, мірамістину, хлоргексидину. В дослідженні були включені штами, які мають екстремальні значення чутливості (Некрасова Л.С. та співавт., 2007).

Виділення чистих культур збудників, їх ідентифікацію та оцінку клінічної значимості проводили в лабораторних умовах на ка-

федрі мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за загальноприйнятими методиками (Волянський Ю.Л. та співавт., 2004).

Для дослідження використовували щільні поживні середовища АГВ виробництва Махачкалінського комбінату поживних середовищ. Чутливість виділених штамів *S. aureus* до антибіотиків досліджували дискдифузійним методом. Кількісний аналіз протимікробної активності досліджуваних антимікробних препаратів проводили методом послідовних серійних розведень із визначенням мінімальних бактеріостатичних (МБСК) та бактерицидних (МБЦК) концентрацій.

Результати та їх обговорення

Результати аналізу досліджуваних антибіотикограм свідчать, що чутливість клінічних штамів *S. aureus* є досить варіабельною і не завжди відповідає загальновідомим даним щодо чутливості збудника стафілококової інфекції до класичного переліку антибіотиків (Козлов С.Н., Козлов Р.С. (ред.), 2010).

У проведеному нами дослідженні при визначенні чутливості стафілококової мікрофлори до різних антибактеріальних препаратів встановили значну антибіотикорезистентність виділених штамів (рис. 1, 2).

Найбільш активними антибіотиками з групи β -лактамів стосовно всіх досліджуваних штамів *S. aureus* виявилися синтетичні пеніциліни, захищені клавулановою кислотою (амоксицилін + клавуланова кислота). На відміну від препаратів-попередників (амоксицилін, ампіцилін, карбеніцилін, оксацилін), амоксицилін, захищений клавулановою кислотою, продемонстрував свою протимікробну активність майже до всіх виділених клінічних штамів (91,07%). Мало-чутливими виявилися штами *S. aureus* до напівсинтетичних антибіотиків пеніцилінового ряду, а саме до представників груп

карбокспеніцилінів (карбеніцилін), уреїдопеніцилінів (азлоцилін, піперацилін) та амінопеніцилінів (амоксацилін, ампіцилін). Чутливість до зазначеної групи антибіотиків була в межах 7,14–44,64%. Така низька чутливість до цієї групи препаратів відображає здатність клінічних штамів *S. aureus* до високого рівня продукції β -лактамаз (див. рис. 1).

Серед досліджуваних штамів *S. aureus* виявили 57,14% резистентних до оксациліну, 58,93% — до ванкоміцину. Це доводить існування серед цієї госпітальної групи мікроорганізмів метицилін- та ванкоміцинрезистентних штамів, що може досить сильно впливати на правильність вибору антибіотикотерапії для досягнення максимального антимікробного терапевтичного ефекту.

Встановлено, що застосування ампіциліну, захищеного сульбактамом, не зможе забезпечити достатнього терапевтичного ефекту щодо досліджуваних клінічних штамів *S. aureus*, оскільки чутливість до цього препарату виявляли лише у 25% штамів, 64,29% показали помірну резистентність. Визначення чутливості *S. aureus* до уреїдопеніцилінів, комбінованих із тазобактамом, продемонструвало помірний антимікробний ефект: чутливими виявилися 75% досліджуваних штамів, 19,64% — проявляли помірну резистентність.

Достатніми антибактеріальними властивостями володіють препарати цефалоспоринового ряду I (цефазолін), II (цефуросим) і III покоління (цефтріаксон, цефтазидим), що підтверджує можливість застосування цефалоспоринів у клінічній практиці як одного із засобів подолання антибіотикорезистентності *S. aureus*, зумовленої продукцією β -лактамаз (Беляев А.В., 2003). Недостатня активність визначена у цефалоспорино IV покоління — цефепіму. Дещо полегшує завдання вибору антибіотикотерапії збереження чутливості *S. aureus* до карбапенемів (87,5% до меропенему) та рифампіцину.

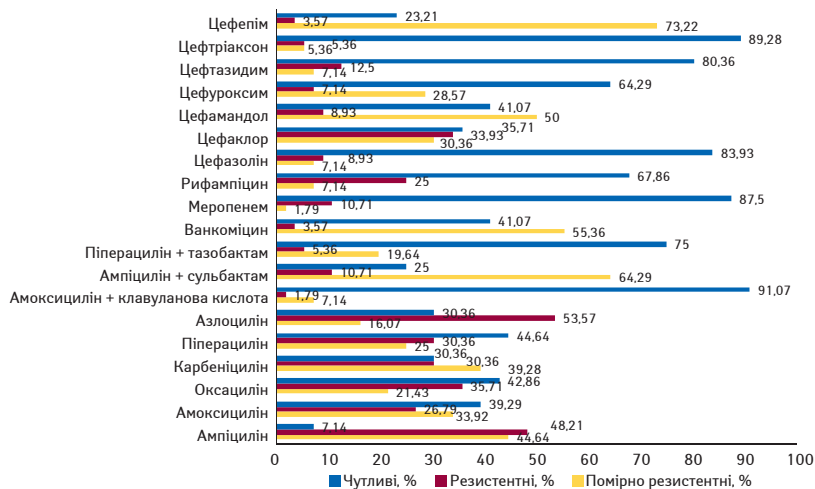
Антибіотики групи тетрациклінів і аміноглікозидів характеризуються низькою ефективністю щодо виділених штамів *S. aureus* — приблизно 40% резистентних штамів. Найвищу чутливість у цій групі антибактеріальних препаратів визначають до аміноглікозидів II покоління (гентаміцин) — 89,29% (див. рис. 2).

Стосовно макролідів чутливість штамів *S. aureus* розподілилася таким чином: кларитроміцин і азитроміцин продемонстрували антимікробну активність у 71,43–78,57% випадків, а еритроміцин — лише у 32,14%.

Виявили низький рівень резистентності клінічних штамів *S. aureus* до антибіотиків фторхінолонового ряду. Серед фторхінолонів найактивнішу протимікробну активність проявили препарати IV покоління: до гатифлоксацину встановлено абсолютну чутливість у 92,86% досліджуваних штамів, до левофлоксацину — 85,71%, до моксифлоксацину — 80,36%, до норфлоксацину — 71,43%, до ципрофлоксацину — 80,36%, до офлоксацину — 62,5%, до кларитроміцину — 71,43%, до азитроміцину — 87,5%, до амікацину — 57,14%, до гентаміцину — 89,29%, до стрептоміцину — 41,07%, до канаміцину — 42,86%, до тобраміцину — 64,29%, до доксицикліну — 57,14%.

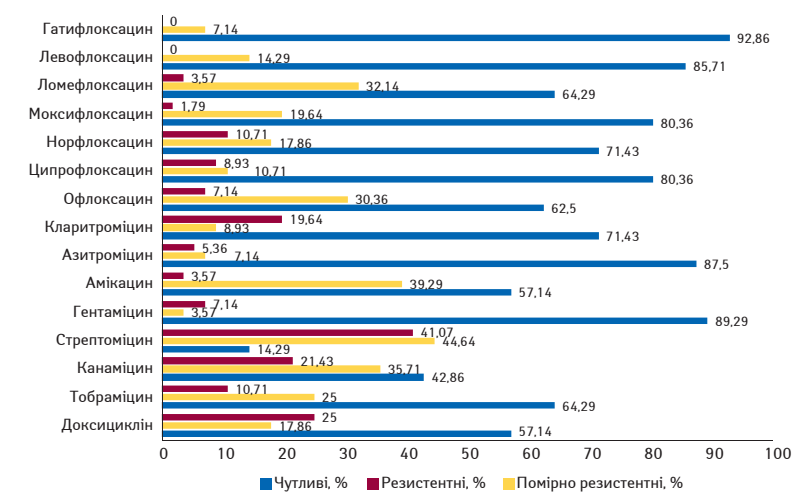
Також активними щодо *S. aureus* були фторхінолони IV (моксифлоксацин), III (левофлоксацин) та II покоління (ципроф-

Рис. 1



Чутливість клінічних штамів *S. aureus* до пеніцилінів, цефалоспоринів, карбапенемів, глікопептидів та рифампіцину, частка (%) від числа виділених ізолятів

Рис. 2



Чутливість клінічних штамів *S. aureus* до аміноглікозидів, фторхінолонів і тетрациклінів (доксицикліну), частка (%) від числа виділених ізолятів

локсацин). Резистентність до цих препаратів серед досліджуваних штамів не перевищувала 9%. Менш чутливими виявилися штами *S. aureus* до офлоксацину та ломефлоксацину.

Таблиця Антимікробна активність антисептиків щодо *S. aureus*

| Мікроорганізм, n | Декаметоксин 0,02% | Мірамистин 0,1% | Хлоргексидин 0,05% |
|-------------------------|--|-----------------|--------------------|
| <i>S. aureus</i> (n=56) | МБСК препаратів, мкг/мл (M±m) 0,87±0,41 | 2,34±1,09 | 15,6±8,3 |
| | МБцК препаратів, мкг/мл (M±m) 1,38±0,81 | 7,94±4,2 | 31,5±4,3 |
| p | — | <0,05* | <0,05* |

*Порівняно з декасаном.

Отримані результати свідчать, що досліджувані клінічні штами стафілококу виявляли абсолютну чутливість до антисептиків; при цьому найвищу протимікробну активність продемонстрував декаметоксин. Переважна більшість клінічних штамів *S. aureus* виявилася високочутливою до декаметоксину в діапазоні бактерицид-

них концентрацій 0,12–3,9 мкг/мл. Мірамістин та хлоргексидин забезпечували бактерицидну дію у дещо вищих концентраціях (таблиця).

Висновки

Визначили високий рівень резистентності досліджуваних клінічних штамів *S. aureus* до великого спектра антибактеріальних препаратів пеніцилінового ряду.

Висока активність відносно *S. aureus* зберігається у амінопеніцилінів, захищених клавулановою кислотою, та цефалоспоринів III покоління, що дозволяє їх застосування при стартовій емпіричній терапії.

Достатня чутливість *S. aureus* до карбапенемів та фторхінолонів II–IV покоління, деяких макролідів і аміноглікозидів дозволяє розглядати їх як препарати вибору при лікуванні інфекційно-запальних уражень, викликаних метицилін- та ванкоміцин-резистентними штамми.

Встановлено високу чутливість клінічних штамів *S. aureus* до антисептиків, особливо декаметоксину, що підтверджує

можливість їхнього застосування як засобу монотерапії та в комбінації із системними антибактеріальними препаратами.

Список використаної літератури

Беляев А.В. (2003) Механизмы антибактериальной резистентности. Клин. антибиотикотерапия, 2 (22): 4–7.

Волянський Ю.Л., Гриценко І.С., Широкобов В.П та ін. (2004) Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів. Методичні рекомендації МОЗ України. Київ, 38 с.

Козлов С.Н., Козлов Р.С. (ред.) (2010) Антибактериальные препараты в клинической практике. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 232 с.

Науменко З.С., Розова Л.В., Ключин Н.М. (2003) Динамика устойчивости к лекарственным препаратам *Staphylococcus aureus*, выделенных от больных хроническим остеомиелитом. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2: 70–72.

Некрасова Л.С., Свита В.М., Глушкевич Т.Г. та ін. (2007) Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Методичні вказівки. Київ, 74 с.

Широкобов В.П. (ред.) (2011) Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студентів вищ. мед. навч. закладів. Нова Книга, Вінниця, 952 с.

Чувствительность клинических штаммов *Staphylococcus aureus* к антибактериальным препаратам

А.А. Назарчук, Г.Г. Назарчук, Д.В. Палий, В.В. Сухляк

Резюме. Представлены результаты изучения чувствительности клинических штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями, к антибактериальным препаратам, широко применяемым в клинической практике. Полученные результаты демонстрируют высокий уровень резистентности клинических штаммов *S. aureus* к препаратам пенициллинового ряда. Высокоактивными в отношении *S. aureus* среди β -лактамов оказались аминопенициллины, защищенные клавулановой кислотой, и цефалоспорины III поколения. Выделенные изоляты *S. aureus* сохраняют чувствительность к аминогликозидам, гликопептидам и фторхинолонам.

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикорезистентность, стафилококки.

The sensitivity of *Staphylococcus aureus* clinical strains to antibacterial agents

O.A. Nazarchuk, G.G. Nazarchuk, D.V. Paliy, V.V. Suhlyak

Summary. The sensitivity of *S. aureus* strains, obtained from patients with purulent-inflammatory diseases, to antibiotics, widely used in clinical practice, was studied. The results of the study show that clinical strains of *S. aureus* have high resistance to penicillin antibiotics. Such antibiotics as aminopenicillin with clavulan acid, 3rd generation of cephalosporins had high activity against *S. aureus*. Obtained isolates of *S. aureus* were sensitive to aminoglycosides, glycopeptides, fluoroquinolones.

Key words: antibiotics, antibiotic resistance, staphylococcus.

Адреса для листування:

Назарчук Олександр Адамович
21037, Вінниця, вул. Дачна, 7/138
E-mail: nazarchukoa@gmail.com

Реферативна інформація

Простой способ снизить риск развития диабета



Достаточно просто каждый день обязательно съедать свой завтрак, не ограничиваясь всего лишь чашкой кофе или чая, чтобы существенно снизить риск заболеть сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Об этом доложил на 72-м Ежегодном заседании Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association — ADA), проходившем в Филадельфии (США), Эндрю Одегаард (Andrew Odgaard) из Университета Миннесоты (University of Minnesota), Миннеаполис, США.

К такому выводу Э. Одегаард и его коллеги пришли на основании изучения данных проспективного исследования продолжительностью 20 лет, посвященного сердечно-сосудистым заболеваниям у людей молодого возраста. В рамках стартовавшего в 1985 г. исследования CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults), участниками которого стали 5115 женщин в возрасте 18–30 лет, проводилось комплексное обследование всех пациентов в начале исследования, а затем через 2; 5; 7; 10; 15 и 20 лет. При этом объектом интереса ученых стали факторы риска кардиоваскулярных заболеваний, в том числе курение, артериальное давление, уровень холестерина в крови, а также поведенческие и психологические особенности. Участникам предлагалось заполнять опросник, учитывавший энергетическую ценность рациона и частоту приемов пищи, в том числе частоту завтраков.

Из общей группы были отобраны 3598 участников, которые через 7 лет после начала исследования (1992–1993) не страдали СД 2-го типа. Их возраст колебался в пределах 25–37 лет (средний возраст — 32 года), средний показатель индекса массы тела (ИМТ) составил 26,7 кг/м², средняя частота завтраков — 4,1 дня в неделю.

СД 2-го типа определялся как повышение уровня глюкозы в крови натощак ≥ 126 мг/дл, уровня глюкозы через 2 ч после

углеводной нагрузки ≥ 200 мг/дл, концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 6,5\%$ или необходимость в применении сахароснижающих препаратов.

Авторы исследования использовали модель пропорциональных рисков Кокса для вычисления отношения рисков (ОР) развития СД 2-го типа после выравнивания по возрасту, полу, расе, клинической симптоматике, приверженности к приему алкоголя и табакокурению, физической активности, качеству потребляемой пищи, частоте посещения заведений фастфуда и общей калорийности получаемой пищи.

В результате получена следующая закономерность: каждый дополнительный день недели, в течение которого человек полноценно завтракает, снижает риск развития СД 2-го типа на 5% (ОР 0,95; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,91–0,99).

По сравнению с теми участниками исследования, которые завтракали 0–3 раза в неделю, пациенты, получавшие завтрак ≥ 5 раз в неделю, имели на 31% ниже риск развития СД 2-го типа (ОР 0,69; 95% ДИ 0,54–0,88). Также полноценный завтрак способствовал меньшей прибавке массы тела (в среднем ИМТ у часто завтракающих лиц был на 0,5 кг/м² ниже; $p=0,01$).

Интересно, что состав потребляемой пищи также был важен в плане профилактики СД, но значение фактора частоты завтраков при этом оказалось более важным, поскольку позволило спрогнозировать риск развития СД 2-го типа, в том числе среди пациентов, придерживающихся здорового питания. Тем не менее статистическая значимость этого фактора снизилась после выравнивания по ИМТ на 7-й год исследования.

Авторы исследования полагают, что влияние частоты завтраков на риск развития СД 2-го типа опосредовано изменениями ИМТ у женщин молодого возраста, благодаря чему подтверждаются рекомендации ежедневно съедать полноценный завтрак, в том числе и тем, кто стремится контролировать массу тела.

Kling J. (June 9, 2012) Breakfast Decreases Type 2 Diabetes Risk. Medscape (<http://www.medscape.com/viewarticle/765390>).

Алена Жигунова

© *Andresr/Dreamstime.com/Dreamstock.ru*