

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБИОТИКО- И ФАГОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ МИКРОБОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ

Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Спирина Т.С., Прудникова С.А., Ромашкина Л.Ю.

ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития РФ, Москва

Исследована антибиотико- и фагочувствительность наиболее этиологически важных нозокомиальных штаммов микробов – синегнойных палочек, клебсиелл, кишечных палочек, протеев, стафилококков. Установлена множественная резистентность штаммов бактерий как грамположительных, так и грамотрицательных, изолированных из 8 субстратов. В отношении синегнойной палочки чувствительность >40% отмечена у 40–50% штаммов к аминогликозидам – азтреонаму, амикацину, нетилмицину и только у 23–25% штаммов – к гентамицину и левофлоксацину (в среднем антибиотикочувствительность составила 27%). Все штаммы клебсиелл вырабатывали БЛРС и были чувствительны только к имипенему, меропенему и аминогликозидам.

Специфические бактериофаги лизировали 43–48% штаммов синегнойных палочек и клебсиелл, кишечные палочки, протеи, множественно резистентные штаммы стафилококков.

Предлагается внедрять использование бактериофагов в клиническую практику трансплантологических клиник.

Ключевые слова: антибиотикочувствительность, фагочувствительность, нозокомиальные микробы, множественнорезистентные штаммы.

THE STUDY OF ANTIBIOTIC- AND FAGOSENSITIVITY OF NOSOCOMIAL STRAINS BACTERIA ISOLATED FROM TRANSPLANTED PATIENTS

Gabrielan N.I., Gorskaya E.M., Spirina T.S., Prudnikova S.A., Romashkina L.Y.

Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs,
Moscow

Antibiotic and fagosensitivity most etiologically important nosocomial strains of bacteria – *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.* were studied. Multiple drug-resistant bacteria as gram-positive and gram-negative, isolated from 8 substrates, had been demonstrated. With regard to the sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* >40% was observed in 40–50% of the strains to aminoglycosides – aztreonam, amikacin, netilmicin, and only 23–25% of the strains – to gentamicin and levofloxacin (an average of antibiotic susceptibility was 27%). All strains of ESBL *Klebsiella* drew up and were sensitive only to imipenem, meropenem and aminoglycosides.

Specific phages lysed 43–48% of the strains *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus spp.*, multidrug resistant strains of *Staphylococcus spp.*

It is proposed to introduce the use of phages in clinical practice.

Key words: antibiotic-, fagosensitivity, nosocomial microbes, polyresistant strains.

Статья поступила в редакцию 14.06.11 г.

Контакты: Горская Елена Михайловна, д. м. н., ст. научный сотрудник бактериологической лаборатории.

Тел. 8-905-519-09-31, e-mail: egorskaya@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Проблема антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов условно-патогенной флоры, несмотря на все усилия, становится неконтролируемой. Неуклонный рост устойчивости госпитальной микрофлоры к антимикробным препаратам является проблемой общемирового масштаба. Данные российских многоцентровых исследований также свидетельствуют о высоком уровне резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций к антимикробным препаратам [14, 17]. Низкая эффективность эмпирического использования антибиотиков сочетается с побочными явлениями или нежелательными реакциями в виде снижения иммунитета, подавления нормальной микрофлоры кишечника и последующим формированием дисбактериозов и гиповитаминозов. В ряде случаев неадекватное назначение антибиотиков угнетает кроветворение, приводит к серьезному нарушению работы почек, вызывает аллергические реакции. Увеличение частоты случаев инкурабельности нозокомиальных инфекций, как и любых инфекционных осложнений, связанных с оказанием медицинской помощи, стимулировало развитие направления по созданию и использованию для указанных целей биологических препаратов. Среди альтернативных антимикробных препаратов особый интерес вызывают бактериофаги. Одно из важных преимуществ бактериофагов – их специфичность. В то время как антибиотики подавляют бактерии многих видов – не только патогенную, но и нормальную микрофлору, – бактериофаги действуют только против конкретных возбудителей. Исследования показали, что бактериофаги активно проникают в очаг инфекции, тогда как лишь немногие антибиотики обладают такой способностью. При пероральном приеме препаратов фаговые частицы выделяются из крови через 1 час, из содержимого бронхов – через 1,5–2 часа, из мочи – через 2 часа [13]. В нашей стране бактериофаги разрешены для использования и активно применяются в различных областях медицины [1–12, 14, 16]. Наряду с моно- имеются комплексные препараты, представляющие собой набор фагов сразу к нескольким возбудителям: это пивалентный бактериофаг, секста-фаг, комплексный и комбинированный фаги для лечения гнойно-септических заболеваний, интести-бактериофаг против возбудителей кишечных инфекций. Клиническая практика показала эффективность использования бактериофагов при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, а также при воспалительных заболеваниях пазух носа, ротовой полости, верхних дыхательных путей, мочеполовой системы, холециститах, вызванных бактериями, чувствительными к фагам. Они не токсичны, не имеют противопоказаний к применению, могут быть использованы

в сочетании с любыми другими лекарственными препаратами, в том числе с антибиотиками. Фаги можно назначать беременным, кормящим матерям и детям любого возраста, включая недоношенных. Основным условием успешного применения является проверка выделенной культуры на чувствительность к соответствующему фагу. Однако бактериофаги могут быть использованы не только для лечения, но и для профилактики инфекционных заболеваний. В последнее время появились работы о применении специфических бактериофагов у хирургических пациентов [9, 11, 12].

Цель исследования: определение фаго- и антибиотикочувствительности нозокомиальных штаммов микробов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованию подвергался материал различных биосубстратов – крови, мочи, раны, сосудистых катетеров, дренажей брюшной полости, отделяемого зева и трахеи, бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и фекалий – от 85 пациентов после ортотопической трансплантации сердца и печени, а также после операций аортокоронарного шунтирования, реконструктивных операций на клапанах сердца. Возраст пациентов – от нескольких месяцев до 67 лет. Посев материала проводился на стандартизированные питательные среды фирмы Pronadisa (Испания). Идентификация выделенных микроорганизмов осуществлялась с помощью биохимических тест-систем API фирмы BioMerieux (Франция) и высокочувствительных компьютеризированных аналитических систем BBL BD Crystal (USA). Исследование биологических свойств изолированных микроорганизмов (гемолизин-продукции, плазмокоагуляции и др.) проводили общепринятыми методами. Для диагностики бактериемии применялся способ культивирования гемокультур в автоматической системе BactAlert фирмы BioMerieux. У изолированных и идентифицированных штаммов определяли чувствительность к 22 антибиотикам разных групп (85 штаммов) Исследование чувствительности возбудителей к антибиотикам проводили диск-диффузионным методом в соответствии со стандартами CLSI (ранее NCCLS). Для этого пропитанные антибиотиками бумажные диски фирмы Becton Dickinson накладывали на поверхность питательной среды Мюллера–Хинтона, засеянной исследуемым штаммом, и через 18–20 ч измеряли зоны задержки роста вокруг дисков. В зависимости от величины зон задержки роста микробов их делили на чувствительные, умеренно чувствительные или устойчивые к антибиотикам. Метициллин-резистентность как маркер множественной резистентности грамположительных бактерий к антибиотикам исследовали по чувствительности выделенных штаммов

к дискам с оксациллином и цефокситином. Бета-лактамазную активность – маркер множественной резистентности грамотрицательных бактерий определяли по чувствительности изолятов к дискам с цефотаксимом и цефотаксимом/клавуланатом, а также с цефтазидимом и цефтазидимом/клавуланатом. Кроме того, для учета антибиотикочувствительности выделенных микробов к антибиотикам использовали компьютерную систему Osiris фирмы BioRad (Франция) с экспертной программой, позволяющей учитывать природную резистентность микробов к антибиотикам, метициллинрезистентность и бета-лактамазную активность.

У 140 изолированных и идентифицированных штаммов определяли лизабильность специфическими бактериофагами. Фагочувствительность определялась к следующим коммерческим препаратам бактериофагов – синегнойному, секста-фагу, очищенному фагу клебсиелл пневмонии, пиополивалентному, комплексному, коли-протейному производства НПО «Микроген». Тестирование проводилось по методу Отта специфическими фагами в зависимости от вида выделенного микроба.

Все исследования проведены в течение 2010 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Чувствительность к антибиотикам 42 штаммов *Kl. pneumoniae*, изолированных из 8 биосубстратов, представлена в табл. 1.

Все 42 нозокомиальных штамма клебсиелл вырабатывали бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и были чувствительны только к имипенему, меропенему и аминогликозидам. Исключение составили 2 штамма из БАЛ, которые были резистентны к карбапенемам. Сниженную чувствительность к карбапенемам (50%) имели штаммы, выделенные из дренажей брюшной полости после абдоминальных операций. Активность азтреонама ко всем штаммам или отсутствовала, или была низкой. Отмечена крайне низкая чувствительность или ее отсутствие у всех штаммов к цефалоспорином (ЦС) и фторхинолонам (ФХ). Отмечена высокая чувствительность клебсиелл из всех субстратов к одному или нескольким аминогликозидам (АГ). Все штаммы клебсиелл характеризовались 100% чувствительностью к полимиксину и колистину. Защищенные бета-лактамы антибиотики – пиперациллин/тазобактам (ППП/ТБ), цефотаксим/клавулановая кислота (цефотаксим/КК), цефоперазон/сульбактам

Таблица 1

Чувствительность к антибиотикам *Kl. pneumoniae*, выделенных из ряда субстратов

Антибиотики \ Субстрат	Кровь (n = 5)	Моча (n = 7)	Трахея+БАЛ (n = 2)	Рана (n = 6)	Дренажи бр. пол. (n = 6)	Зев (n = 8)	Фекалии (n = 7)
Пип/ТБ	0	14,3	0	16,7	16,7	25,0	28,6
Имипенем	80,0	71,4	0	66,7	50,0	87,5	71,4
Меропенем	20,0	0	0	66,7	50,0	62,5	71,4
Азтреонам	0	0	0	0	0	12,5	14,3
Цефуросим	0	0	0	16,7	0	12,5	0
Цефамандол	0	0	0	0	0	0	0
Цефтриаксон	0	0	0	0	0	12,5	0
Цефотаксим	0	0	0	0	0	0	0
Цефотаксим/КК	0	0	0	0	0	0	0
Цефоперазон/СБ	0	14,3	0	0	0	12,5	14,3
Цефтазидим	0	0	0	0	0	12,5	28,6
Цефтазидим/КК	0	0	0	0	0	0	0
Цефепим	0	0	0	0	0	0	14,3
Офлоксацин	0	0	0	33,3	0	25,0	14,3
Моксифлоксацин	0	14,3	0	16,7	0	25,0	0
Ципрофлоксацин	0	0	0	16,7	0	25,0	0
Левифлоксацин	0	0	0	0	0	37,5	14,3
Гентамицин	40,0	14,3	100,0	33,3	33,3	50,0	28,6
Нетилмицин	20,0	14,3	100,0	50,0	50,0	50,0	28,6
Амикацин	60,0	0	100,0	50,0	66,7	50,0	57,1
Полимиксин	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Колистин	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 2

**Чувствительность к антибиотикам
Ps. aeruginosa, изолированных из отдельных
биосубстратов**

Антибиотики \ Субстрат	Кровь (n = 9)	Трахея+БАЛ (n = 3)	Рана (n = 8)	Дренажи бр. пол. (n = 7)	Фекалии (n = 5)
Пип/ТБ	11,1	0	37,5	0	40,0
Имипенем	11,1	33,3	12,5	28,6	40,0
Меропенем	22,2	33,3	12,5	14,3	40,0
Азтреонам	55,6	66,7	25,0	14,3	40,0
Цефуроксим	11,1	0	0	0	0
Цефамандол	0	0	0	0	0
Цефтриаксон	0	0	0	0	0
Цефотаксим	0	0	0	0	0
Цефотаксим/КК	0	0	0	0	0
Цефоперазон/СБ	33,3	0	12,5	14,3	20,0
Цефтазидим	22,2	0	37,5	0	40,0
Цефтазидим/КК	22,2	0	0	0	0
Цефепим	44,4	33,3	37,5	42,9	40,0
Офлоксацин	33,3	0	25,0	0	0
Моксифлоксацин	33,3	0	37,5	0	20,0
Ципрофлоксацин	22,2	0	50,0	14,3	R
Левифлоксацин	44,4	0	37,5	14,3	20,0
Гентамицин	22,2	0	50,0	14,3	40,0
Нетилмицин	44,4	0	62,5	28,6	40,0
Амикацин	33,3	0	50,0	42,9	80,0
Полимиксин	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Колистин	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

(цефоперазон/СБ) «не работали» – имелась низкая чувствительность к ним клебсиелл.

Чувствительность к антибиотикам разных классов *Ps. aeruginosa*, изолированных из разных биосубстратов, показана в табл. 2.

Как видно из табл., *Ps. aeruginosa* – синегнойная палочка, вызывающая наиболее тяжелые инфекционные осложнения, – обладает множественной резистентностью к антибиотикам. Активность отмечена у азтреонама – 55,6; 100 и 66,7% соответственно в отношении штаммов, выделенных из крови, мочи, отделяемого трахеопульмонального дерева, цефтазидима и цефепима – только для штамма, изолированного из мочи. У штаммов, полученных из раны, ингибиторную активность проявил ципрофлоксацин и аминогликозиды – гентамицин, амикацин, нетилмицин (50–62,5%); из фекалий – только амикацин (80%). Средний уровень активности зарегистрирован у Пип/ТБ, карбапенемов, азтреонама,

цефоперазона/СБ, аминогликозидов к штаммам синегнойной палочки, выделенной из фекалий (40%).

В табл. 3 суммированы данные по антибиотикочувствительности штаммов *Ps. aeruginosa* и *Kl. pneumoniae*, выделенных из всех биосубстратов. В итоге, согласно антибиотикограммам, к имипинему были чувствительны 95% штаммов клебсиелл, меропенему – 67%, нетилмицину – 55%, амикацину – 80%, полимиксину и колистин – 100%. Таким образом, активность проявили 5 антибиотиков из 21, относящихся к карбапенемам и аминогликозидам (20%).

В отношении синегнойной палочки чувствительность >40% имелась у 40–50% штаммов к азтреонаму, амикацину, нетилмицину, цефепиму; только у 23–25% штаммов – к гентамицину и левифлоксацину. Это значит, что среднюю степень активности к *Ps. aeruginosa* имели 4 антибиотика из 20 – амикацин, азтреонам, нетилмицин, цефепим. Полимиксин и колистин в 100% ингибировали псевдомонады и клебсиеллы.

Таблица 3

**Чувствительность к антибиотикам штаммов
Ps. aeruginosa и *Kl. pneumoniae*, изолированных
из всех биосубстратов**

Антибиотики	<i>Ps. aeruginosa</i> n = 34	<i>K. pneumoniae</i> n = 42
	M ± m	M ± m
Пип/ТБ	29,5 ± 9,2	20,3 ± 2,8
Имипенем	25,1 ± 5,7	75,3 ± 6,0
Меропенем	24,5 ± 5,3	61,8 ± 10,7
Азтреонам	50,3 ± 12,7	13,4 ± 0,9
Цефуроксим	Не определяли	14,6 ± 2,1
Цефамандол	0	0
Цефтриаксон	0	12,5
Цефотаксим	0	0
Цефотаксим/КК	0	0
Цефоперазон/СБ	20 ± 4,7	13,7 ± 0,6
Цефтазидим	49,9 ± 17,1	20,6 ± 8,1
Цефтазидим/КК	Не определяли	0
Цефепим	49,7 ± 10,2	14,3 ± 14,3
Офлоксацин	29,2 ± 4,2	24,2 ± 5,5
Моксифлоксацин	30,3 ± 5,3	18,7 ± 3,2
Ципрофлоксацин	28,8 ± 10,8	20,9 ± 4,1
Левифлоксацин	29,1 ± 7,1	25,9 ± 11,6
Гентамицин	31,6 ± 8,1	49,9 ± 11,5
Нетилмицин	43,9 ± 7,0	51,6 ± 11,7
Амикацин	51,6 ± 10,1	64 ± 7,7
Полимиксин	100	100
Колистин	100	100

Таблица 4

Фагочувствительность микробов – возбудителей инфекционных осложнений к препаратам бактериофагов

Субстрат	Микроорганизмы					
	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Кровь	5/3 (60)	–	–	–	7/3 (42,8)	9/8 (89,0)
Моча	–	1/1	1/1	–	14/4 (28,6)	2/0 (0)
Сосудистый катетер	–	–	–	–	5/3 (60,0)	6/2 (33,3)
Отделяемое раны	3/1 (33,3)	–	–	–	5/2 (40,0)	9/4 (44,4)
Отделяемое зева	5/4 (80,0)	–	–	–	14/4 (28,6)	1/0 (0)
Отделяемое трахеи или БАЛ	1/1	–	–	–	4/3 (75,0)	3/0 (0)
Дренаж брюшной полости	–	–	–	–	6/2 (33,3)	6/2 (33,3)
Фекалии	2/2 (100,0)	–	1/1	2/2 (100,0)	22/16 (72,7)	6/2 (33,3)

Примечание. В числителе – общее число штаммов, в знаменателе – количество чувствительных к фагам; в скобках указан % чувствительных штаммов.

Как видно из табл. 2, синегнойная палочка, вызывающая наиболее тяжелые инфекционные осложнения, обладает множественной резистентностью к антибиотикам. Наилучшая активность отмечена у азтреонама – 55,6; 100 и 66,7% соответственно в отношении штаммов, выделенных из крови, мочи, отделяемого трахеопульмонального дерева, цефтазидима и цефепима – только для штамма, изолированного из мочи. У штаммов, полученных из раны, ингибиторную активность проявили ципрофлоксацин и аминогликозиды – гентамицин, амикацин, нетилмицин (50–62,5%); из фекалий – только амикацин (80%). Средний уровень активности зарегистрирован у Пип/ТБ, карбапенемов, азтреонама, цефоперазон/сульбактама, цефепима, аминогликозидов к штаммам синегнойной палочки, выделенной из фекалий (40%). Примечательно, что штамм *Ps. aeruginosa*, выделенный из сосудистого катетера, оказался панрезистентным – не чувствительным к антибиотикам всех классов, за исключением неприменяемых полимиксина и колистина.

Антибиотикограммы получены у 9 штаммов стафилококков, из которых 6 были метициллинрезистентными (MR) (66,6%).

Фагочувствительность определяли у 17 штаммов грамположительных бактерий и 123 – грамотрицательных (табл. 4).

Больше всего протестировано на фагочувствительность штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *S. aureus* – соответственно 77, 38 и 16. Лучшая чувствительность отмечалась у стафилококков (золотистого и коагулазоотрицательных) – 69%. Стафилококки, преимущественно изолированные из зева и крови, были гемолизинпродуцирующими. Эти микробы хорошо лизировались секста-фагом и комплексным бактериофагом. Из 77 штаммов клебсиелл 48% лизировались очи-

щенным бактериофагом *K. pneumoniae*, причем из 22 штаммов, выделенных из фекалий, чувствительными были 72,7%. 43% штаммов синегнойных палочек, выделенных из разных субстратов, были чувствительны к синегнойному фагу. 2 штамма протей и 2 штамма кишечной палочки полностью лизировались коли-протейным бактериофагом.

Все штаммы MR+ стафилококков лизировались комплексным и секста-фагами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа антибиотикочувствительности 84 штаммов нозокомиальных микробов, изолированных из 8 биосубстратов пациентов с инфекционными осложнениями, свидетельствовали о множественной резистентности штаммов.

Все исследованные штаммы клебсиелл характеризовались продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС+). Это свойство является важным механизмом резистентности грамотрицательных бактерий к беталактамам антибиотикам. Многие карбапенемы и цефалоспорины (цефокситин и цефотетан) стабильны к гидролизу БЛРС. Наиболее часто БЛРС обнаруживаются у представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Клиническое значение имеет продукция БЛРС штаммами *K. pneumoniae* и *E. coli*. Штаммы – продуценты БЛРС наиболее часто обнаруживаются в отделениях реанимации и интенсивной терапии, трансплантации и др. Экологической нишей энтеробактерий является желудочно-кишечный тракт. Поэтому наиболее часто эти микробы оказываются причиной перитонита, холангита, абсцессов брюшной полости и инфекций мочевыводящих путей. По данным литературы, микробы – продуценты БЛРС резистентны к пенициллинам, цефалоспорином, азтреонаму,

ингибитор-защищенным бета-лактамам, аминогликозидам, триметоприму [17]. В наших исследованиях у нозокомиальных штаммов клебсиелл отмечена крайне низкая чувствительность или ее отсутствие к цефалоспорином 2–4-го поколений, ингибитор-защищенным цефалоспорином, пиперациллин/тазобактаму, а также азтреонаму и фторхинолонам. Только 2 класса препаратов из 22 антибиотиков были активны в отношении этих микроорганизмов. Это карбапенемы (имипенем – 95% и меропенем – 67%) и аминогликозиды (нетилмицин – 55% и амикацин – 80%, полимиксин и колистин – 100%). Все штаммы вырабатывали бета-лактамазы расширенного спектра.

Одним из доминирующих микробов, вызывающих тяжелые внутрибольничные инфекции, особенно у пациентов с иммуносупрессией, является синегнойная палочка. Возбудитель имеет мощный набор факторов патогенности – экзотоксины, в том числе цитотоксины, гемолизины, фосфолипазы, нейроминидазы, фактор проницаемости, протеолитические ферменты. Микробы длительно выживают во внешней среде, часто устойчивы к действию антисептиков и дезинфектантов. *Ps. aeruginosa* вызывает до 15–20% внутрибольничных инфекций и отличается множественной резистентностью к антибиотикам, передающейся R-плазмидами. Проведено большое *in vitro* исследование по изучению чувствительности к антибиотикам штаммов *Ps. aeruginosa*, выделенных в ОРИТ 21 лечебно-профилактического учреждения России от пациентов с нозокомиальными инфекциями. Установлено, что наибольшей активностью в отношении синегнойных палочек обладали меропенем, амикацин, цефтазидим. Резистентность к ним составила 3; 6,3 и 12,2% соответственно. Ниже была активность имипенема и цiproфлоксацина и еще ниже – гентамицина: к нему нечувствительны были 73,9% исследованных штаммов. Частота резистентности к пиперациллину и ПИП/тазобактаму составила 56,5 и 37,75% соответственно [15]. В наших исследованиях среднюю степень активности к *Ps. aeruginosa* имели 4 антибиотика из 20 – амикацин, нетилмицин, азтреонам, цефепим – чувствительными к ним были 40–50% штаммов. К карбапенемам (имипенему и меропенему) были чувствительны только 24–25% штаммов. Цефалоспорины, за исключением цефепима, фторхинолоны и ингибиторзащищенные антибиотики были малоактивны или неактивны. 66,6% штаммов стафилококков были метициллин-резистентными.

В связи с вышеизложенным – распространением множественнорезистентных штаммов, токсичностью препаратов при длительном их применении у тяжелых иммуносупрессированных пациентов – профилактика и лечение инфекционных осложне-

ний, вызванных клебсиеллами и синегнойными палочками, представляет сложную проблему.

Растет количество сообщений по использованию бактериофагов в терапии и профилактике инфекций, вызываемых МРШ бактерий. Многие ученые считают, что использование фагов для лечения и профилактики бактериальных инфекций должно быть успешным [18, 19]. Побудительным мотивом к применению фагов явилось все возрастающее число устойчивых к антибиотикам микроорганизмов, особенно стафилококков, клебсиелл и синегнойной палочки. На новом научном уровне проводятся экспериментальные и клинические исследования по бактериофагам. Так, в недавно опубликованной работе французских исследователей на мышах воспроизводили кистозный фиброз (муковисцидоз), вызванный МРШ *Pseudomonas aeruginosa*. 1 доза синегнойного бактериофага вводилась интраназально через 2 часа после начала инфекции и дала 95% выживаемость животных. Также только 1 доза превентивного лечения обеспечивала 100% выживаемость. Проведенные микробиологические и гистологические исследования, определение уровня интерлейкинов, маркеров воспаления показали их корреляцию с эффективностью лечения. Авторы заключают, что полученные данные являются обоснованием для развития клинических исследований по применению терапии бактериофагами для лечения легочных инфекций, вызванных МРШ [20]. Высказывается мнение, что лет через десять производство бактериофагов в США станет одной из лидирующих отраслей в фармацевтической промышленности [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ антибиотикочувствительности 84 штаммов нозокомиальных бактерий и фагочувствительности 140 штаммов. Клебсиеллы, обладающие БЛРС, были чувствительны к 2 классам препаратов из 22 антибиотиков – карбапенемам и аминогликозидам. Синегнойные палочки подавляли со средней степенью активности 4 антибиотика из 22 – азтреонам, цефепим, амикацин, нетилмицин и со 100% активностью – полимиксин, колистин. У всех штаммов с известной антибиотикограммой определена фагочувствительность к специфическим бактериофагам. Стафилококки, в том числе с множественной резистентностью, лизировались секста-фагом и комплексным бактериофагом. Частота лизиса МРШ синегнойных палочек и клебсиелл составила 43 и 48% соответственно.

Учитывая множественную резистентность основных условнопатогенных микробов к антибиотикам и активный лизис фагами МРШ, следует поддержать тенденцию интенсивного внедрения

специфических бактериофагов в практику работы трансплантологической клиники для профилактики и лечения гнойно-септических осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Асланов Б.И., Яфаев Р.Х., Зуева Л.П.* Пути рационального использования синегнойных бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике // Журн. микробиол. 2003. Т. 5 (6). С. 72–76.
2. *Алавидзе З.И., Чанишвили Т.Г., Булавкова В.А., Дзидзидзидзе Л.К., Малунашвили Т.И.* Бактериофаги для лечения и профилактики гнойно-септических инфекций // Госпитальная эпидемиология: Сб. науч. трудов. Л., 1989. С. 92–94.
3. *Боговазова Г.Г., Ворошилова Н.Н., Бондаренко В.М.* Иммунобиологические свойства и терапевтическая эффективность препаратов бактериофагов клебсилл // ЖМЭИ. 1992. № 3. С. 30–33.
4. *Григорьев В.Е.* Внутрибольничные стафилококковые инфекции и меры их профилактики // Казан. мед. журнал. 1995. Т. 76. № 2. С. 176–179.
5. *Дарбеева О.С.* Эпидемиологическая эффективность фагопрофилактики гнойно-септических заболеваний в акушерских стационарах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1982. 21 с.
6. *Дарбеева О.С., Майская Л.М., Перепанова Т.С.* Опыт использования адаптированных препаратов бактериофагов // Биопрепараты. 2002. № 1. С. 13–17.
7. *Жиленков Е.Л., Попов Д.В., Попова В.М., Дарбеева О.С., Майская Л.М.* Совершенствование методов конструирования бактериофагов для лечения лорпатологии. Биопрепараты. М., 2002. Т. 2 (6). С. 2–6.
8. *Кочеткова В.А., Мамонтова А.С., Московцева Р.Л. и др.* Фаготерапия послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у онкологических больных // Сов. медицина. 1989. № 6. С. 23–26.
9. *Лазарева Е.Б., Смирнов С.В., Хватов В.Б., Спиридонова Г.Г. и др.* Эффективность применения бактериофагов в комплексном лечении больных с ожоговой травмой // Антибиотики и химиотерапия. 2001. Т. 46 (1). С. 10–14.
10. *Кюттер Э.* Фаговая терапия: бактериофаги как антибиотики. СПб., 2001.
11. *Ляхно В.М., Бордуновский В.Н.* Применение фаготерапии в хирургической практике // Вестник хирургии. 2001. № 4. С. 122–124.
12. *Перепанова Т.С.* Комплексное лечение и профилактика госпитальной инфекции: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1996. 53 с.
13. *Парфенюк Р.Л.* Микробиологические основы пероральной фаготерапии гнойно-воспалительных заболеваний: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2004.
14. *Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Козлов Р.С.* Современные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения нозокомиальной пневмонии // 2008. Т. 10 (2). С. 143–153.
15. *Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Стецюк О.У. и др.* Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Ps. aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии в России // КМАХ. 2003. Т. 5. № 1. С. 35–46.
16. *Шаликашвили С.Р.* Комплексное применение специфических фагов, антибактериальных и иммунных препаратов при различной локализации гнойно-воспалительных процессов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тбилиси, 1992.
17. *Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С.* Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2005. Т. 7 (4). С. 323–336.
18. *Kutateladze M., Adamia R.* Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics // Trends Biotechnol. 2010. Vol. 28 (12). P. 591–595.
19. *Monk A.B., Rees C.D., Barrow P. et al.* Bacteriophage applications: where are we now? // Lett Appl. Microbiol. 2010. Vol. 51 (4). P. 363–369.
20. *Morello E., Saussereau E., Maura D. et al.* Pulmonary bacteriophages therapy on *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis steps towards treatment and prevention // PLoS One. 2011. Vol. 6 (2). P. 169–163.