

УДК 579.841.11:615.015.8

ЛОКАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ФЕНОТИПЫ
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

В. А. Осипов, Д. В. Тапальский

Гомельский государственный медицинский университет

Цель: оценить распространенность устойчивости *P. aeruginosa* к антисинегнойным антибиотикам и выявить продуцентов металло-бета-лактамаз среди карбапенемрезистентных клинических изолятов.

Материалы и методы. Объект исследования — клинические изоляты *P. aeruginosa*, устойчивые к антибактериальным препаратам. Определена устойчивость к противосинегнойным антибактериальным препаратам клинических изолятов *P. aeruginosa*, проанализированы фенотипы антибиотикорезистентности и варианты ассоциированной устойчивости, определена продукция металло-бета-лактамаз фенотипическим скрининговым методом.

Результаты. Выявлены высокие уровни резистентности *P. aeruginosa* к большинству антибактериальных препаратов, за исключением карбапенемов. Определены локальные особенности антибиотикорезистентности различных лечебных учреждениях. Обнаружено 19 МБЛ-продуцирующих изолятов, выделенных в шести лечебных учреждениях трех регионов республики. У всех МБЛ-продуцентов выявлен общий резистентотип, что может являться свидетельством их клонального распространения. Не обнаружено карбапенемрезистентных изолятов, устойчивых к колистину.

Заключение. Для своевременного выявления эпидемически значимых МБЛ-продуцирующих клонов *P. aeruginosa* и разработки мероприятий инфекционного контроля по ограничению их циркуляции необходимо проведение многоцентровых исследований, включающих определение механизмов карбапенемрезистентности и эпидемиологическое маркирование карбапенемрезистентных изолятов.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, антибиотикорезистентность, карбапенемы, металло-бета-лактамазы.

LOCAL FEATURES AND PHENOTYPES
OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

V. A. Osipov, D. V. Tapalskiy

Gomel State Medical University

Objective: to estimate the resistance prevalence of *P. aeruginosa* to antipseudomonal antibiotics and reveal metallo-beta-lactamases producers among carbapenem resistant clinical isolates.

Materials and methods. The subject of the study is clinical isolates of *P. aeruginosa* resistant to antibacterial drugs. The resistance of *P. aeruginosa* clinical isolates to antipseudomonal antibiotics was estimated, antimicrobial resistance phenotypes and associated resistance variants were analyzed, and production of metallo-beta-lactamases was detected using phenotypical screening method.

Results. High levels of *P. aeruginosa* resistance to the most of antibacterial drugs, except carbapenems, were revealed. The local features of antimicrobial resistance in different hospitals were established. A total of 19 metallo-beta-lactamase producers were isolated in 6 hospitals of three republican regions. All metallo-beta-lactamase producers have the same phenotype, indicating of clonal prevalence. No carbapenem resistant isolates was resistant to colistin.

Conclusion. It is necessary to carry out multi-facet research aimed at the detection of carbapenem resistance mechanisms and epidemiological marking of resistant isolates in order to reveal epidemically significant *P. aeruginosa* metallo-beta-lactamase producing clones in time and to develop the infection control measures to restrain its circulation.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, antimicrobial resistance, carbapenems, metallo-beta-lactamases.

Pseudomonas aeruginosa является важным нозокомиальным патогеном, способным вызывать серьезные инфекции. Этот микроорганизм отличается уникальной способностью быстро приобретать и накапливать устойчивость к антибактериальным препаратам разнообразных групп. Приобретенная устойчивость может быть связана практически со всеми известными механизмами: дерепрессией хромосомных цефалоспориноаз AmpC, продукцией плазмидных или интегрон-опосредованных β-лактамаз различных молекулярных классов, снижением мембранной проницаемости в результате утра-

ты пориновых белков OprD, активацией эффлюксных систем с широким субстратным профилем (MexAB-OprM, MexEF-OprN, MexXY-OprM), синтезом аминокликозид-модифицирующих ферментов, структурными перестройками топоизомераз II и IV [1].

Широкое распространение полиантибиотикорезистентных штаммов *P. aeruginosa* представляет собой глобальную проблему. Полиантибиотикорезистентность *P. aeruginosa* определена как устойчивость одновременно к препаратам 4–5 групп: пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам и

фторхинолонам. Множественная устойчивость накапливается в результате многократных генетических событий, таких как мутации и горизонтальный перенос генов резистентности. Постоянное селективное давление антибиотиков в условиях стационара является ведущим фактором риска приобретения и распространения полиантибиотикорезистентности бактериальной популяцией *P. aeruginosa*. Колистин (полимиксин Е) является единственным антибиотиком резерва, эффективным в отношении большинства полирезистентных штаммов синегнойной палочки. Имеется ряд сообщений о колистинрезистентных изолятах *P. aeruginosa*, что можно расценивать как потенциальную угрозу распространения панрезистентных штаммов в ближайшем будущем [2].

Панрезистентные штаммы синегнойной палочки в настоящее время уже не являются экзотическими находками, причем описаны вспышки нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии, вызванных такими штаммами [3].

По природной антипсевдомонадной активности карбапенемы являются одними из наиболее эффективных β -лактамных антибиотиков. Учитывая, что карбапенемы традиционно рассматриваются как самые надежные средства эмпирической стартовой терапии тяжелых нозокомиальных инфекций, особый интерес представляют исследования по изучению глобального распространения устойчивости к ним *P. aeruginosa*. Например, по данным многоцентрового исследования SENTRY в 1997–1999 гг., частота устойчивости штаммов *P. aeruginosa* к меропенему составила в Канаде 5,1–8,4 %, в странах Европы — 10,2–26,2 %, Латинской Америки — 23,4–26,2 %, в США — 7,6–9,1 % [4]. Результаты другого многоцентрового международного исследования — MYSTIC (The Meropenem Susceptibility Test Information Collection) показали, что в странах Европы резистентность *P. aeruginosa* к меропенему в 1997–2000 гг. составила в среднем 23,9 %, при этом частота резистентности в различных странах значительно варьировала [5]. Однако анализ данных о многолетней динамике резистентности *P. aeruginosa* к карбапенемам дает неутешительные результаты. В большинстве регионов отмечена тенденция к увеличению количества резистентных штаммов. Так, по данным проведенного в Российской Федерации в 2005 г. многоцентрового исследования резистентности к антимикробным препаратам бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии РЕЗОРТ (НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, РФ), нечувствительными к имипенему и меропенему были 39,0 и

41,4 % штаммов *P. aeruginosa*. По данным исследования, выполненного Г.В. Илюкевичем и соавт., из 102 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в 2002–2004 гг. от больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии ГК БСМП г. Минска, только 58 % штаммов были чувствительными к меропенему и 68 % — к имипенему.

Формирование резистентности к карбапенемам у *P. aeruginosa* может быть связано с различными механизмами, но наибольшее клиническое и эпидемиологическое значение имеет продукция приобретенных металло- β -лактамаз (МБЛ). Металло- β -лактамазы относятся к молекулярному классу В, все они являются металлодержащими гидролазами, в активном центре которых содержатся атомы цинка. В сравнении с сериновыми бета-лактамазами МБЛ обладают более широким спектром гидролитической активности в отношении бета-лактамных антибиотиков. Они гидролизуют не только карбапенемы, но и большинство других бета-лактамных антибиотиков, включая пенициллины и цефалоспорины, однако не активны в отношении монобактамов (азтреонама). Кроме того, МБЛ не чувствительны к ингибиторам сериновых β -лактамаз (клавуланат, сульбактам, тазобактам). Активность МБЛ подавляется этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) и другими металлохелаторами, однако использование этих соединений в качестве ингибиторов МБЛ невозможно в антибактериальной терапии вследствие их высокой токсичности для макроорганизма. Хелатирующие агенты (ЭДТА, β -меркаптопропионовая кислота, дипиколиновая кислота) используются в микробиологической диагностике для фенотипического скрининга МБЛ-продуцентов [6].

У некоторых видов бактерий (например, *Bacillus cereus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Chryseobacterium meningosepticum*), принадлежащих к различным таксономическим группам, продукция МБЛ является видоспецифическим свойством. Большинство таких бактерий являются сапрофитными и, за исключением *S. maltophilia*, не способны вызывать серьезных внутрибольничных инфекций. Гены МБЛ имеют у них хромосомную локализацию и не способны быстро передаваться микроорганизмам других видов [7, 8].

В отличие от хромосомных МБЛ, присутствие которых является видоспецифичным признаком, продукция приобретенных МБЛ грамотрицательными бактериями имеет огромное медицинское значение. Наиболее часто приобретенные МБЛ выявляются у *P. aeruginosa*, реже — у других грамотрицательных неферментирующих бактерий, например, *Acinetobacter* spp. Отдельные случаи продукции МБЛ у представителей семейства *Enterobacteriaceae*, в частности, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*,

Morganella morganii, *Shigella flexneri* также описаны в научных публикациях [9].

В настоящее время существует по меньшей мере 9 различных типов приобретенных металло-β-лактамаз: IMP, VIM, SPM, GIM, SIM, AIM, KHM, NDM, TMB [8, 10]. Важнейшими по распространенности и клинической значимости являются МБЛ типов IMP, VIM, SPM и NDM.

В России, по данным многоцентровых исследований «РЕЗОРТ» и «Металл» в период с 2002 по 2007 гг. МБЛ-продуцирующие штаммы *P. aeruginosa* выявлены в 23 стационарах 9 городов (Воронеж, Краснодар, Липецк, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Омск, Смоленск и Тюмень) [6].

Цель исследования

Оценить распространенность устойчивости *P. aeruginosa* к антисинегнойным антибиотикам и выявить продуцентов металло-β-лактамаз среди карбапенемрезистентных клинических изолятов.

Материалы и методы

В исследование включены 197 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из клинического материала — мокроты, крови, раневого отделяемого, экссудатов, интраоперационного материала, мочи. Все пациенты проходили лечение в 9 учреждениях стационарного и одиннадцати учреждениях амбулаторно-поликлинического типа г. Гомеля. Также в исследование включено 107 полиантибиотикорезистентных карбапенемрезистентных клинических изолятов *P. aeruginosa*, выделенных из клинического материала госпитализированных больных в 2007–2009 гг. в 16 стационарах 4-х областных центров Беларуси и г. Минске. (17 из них выделены в 4-х стационарах Гомеля, 65 — в 8 стационарах Минска, 14 — в 4-х стационарах Могилева, 8 — в 1 стационаре Витебска, 3 — в 1 стационаре Гродно).

Выполнена реидентификация штаммов и диско-диффузионным методом определена их чувствительность к антибактериальным препаратам (амикацину, гентамицину, тобрамицину, ципрофлоксацину, цефоперазону, цефтазидиму, цефепиму, имипенему) в соответствии со стандартами CLSI [11].

Для штаммов *P. aeruginosa* с выявленной диско-диффузионным методом устойчивостью к имипенему проведено определение чувствительности к антибактериальным препаратам методом пограничных концентраций с использованием автоматического бактериологическо-

го анализатора АТВ Expression (bioMerieux, Франция). Тестирование выполнялось на планшетах АТВ PSE 5, определялась чувствительность к 15 антибактериальным препаратам согласно инструкции производителя.

С целью выявления вариантов ассоциированной устойчивости проанализированы профили (фенотипы) антибиотикорезистентности всех штаммов, включенных в исследование.

Для всех карбапенемрезистентных штаммов выполнен фенотипический скрининг продукции металло-β-лактамаз методом двойных дисков с ЭДТА [6], основанный на способности ЭДТА хелатировать ионы цинка из активного центра МБЛ и подавлять их гидролитическую активность в отношении β-лактамных субстратов. При определении чувствительности МБЛ продуцентов диско-диффузионным методом в присутствии ЭДТА наблюдается расширение зон подавления роста вокруг дисков с β-лактамными антибиотиками, связанное с ингибированием МБЛ и восстановлением активности β-лактамов.

С целью контроля качества параллельно с анализом испытуемых культур проводили исследование контрольных штаммов, полученных в НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»: *P. aeruginosa* ATCC 27853 — отрицательный контроль, *P. aeruginosa* 010 и *P. aeruginosa* 101/1477 — положительные контроли.

Образование расширенной зоны подавления роста между диском с ЭДТА и хотя бы одним из дисков, содержащих β-лактамы антибиотика, расценивали как наличие продукции МБЛ у тестируемого микроорганизма. Комбинацию из 3-х дисков (имипенем, меропенем, цефтазидим) использовали для повышения чувствительности метода, поскольку некоторые штаммы могут проявлять синергизм только с каким-либо одним из антибиотиков.

Результаты и обсуждение

Результаты определения антибиотикочувствительности исследованных штаммов *P. aeruginosa* представлены в таблице 1. Наибольшей активностью обладал имипенем (91,4 % чувствительных штаммов). Чувствительность к цефоперазону, цефтазидиму, цефепиму была существенно ниже (не более 25 % чувствительных штаммов). Несколько большей активностью обладали аминогликозидные антибиотики (амикацин — 41,6 % чувствительных штаммов, гентамицин и тобрамицин — соответственно, 30,5 и 33,0 %).

Таблица 1 — Антибиотикочувствительность штаммов *P. aeruginosa*

Показатели	Амикацин	Гентамицин	Тобрамицин	Ципрофлоксацин	Цефоперазон	Цефтазидим	Цефепим	Имипенем
Устойчивые (R)	58,4	68,0	67,0	55,3	84,3	74,1	82,7	5,1
Умеренноустойчивые (I)	0,0	1,5	0,0	1,0	0,0	2,0	1,5	3,6
Чувствительные (S)	41,6	30,5	33,0	43,7	15,7	23,9	15,7	91,4

Для уточнения локальных особенностей антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* в учреждениях здравоохранения г. Гомеля проведен отдельный анализ для штаммов, выделенных в 4-х стационарах города (Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи (ГГКБСМП) — 43 штамма; Гомельский областной клинический онкологический диспансер (ГОКОД) — 92 штамма; Гомельская областная специализированная клиническая больница (ГОСКБ) — 9 штаммов; Гомельская центральная городская клиническая больница (ГЦГКБ) — 7 штаммов) и 11 амбулаторно-поликлинических учреждениях (41 штамм). Выявлены значительные отличия уровней антибиотикорезистентности. Так, 95–100 % штаммов, выделенных в ГГКБСМП и ГОКОД, имели устойчивость к цефалоспоридам III–IV поколений, в то время как устойчивость к этим антибиотикам штаммов, выделенных от амбулаторных пациентов, не превышала 10–20 %. Устойчивость к имипенему была различной в различных стационарах: в ГГКБСМП были резистентными 30,2 % клинических изолятов, в ГОКОД — только 3,2 %. Не выявлено устойчивости к имипенему у штаммов, выделенных от амбулаторных больных, а также в ГОСКБ и ГЦГКБ. Подобная тенденция отмечена также для аминогликозидных препаратов и фторхинолонов. Наибольший процент резистентных к амикацину, гентамицину, тобрамицину и ципрофлоксацину штаммов выявлен в ГГКБСМП, наименьший — в амбулаторно-поликлинических учреждениях, наибольший процент резистентных к цефепиму и цефоперазону штаммов — в ГЦГКБ (100 % штаммов).

Выявлены отличия в распространенности отдельных профилей антибиотикорезистентности в 4-х стационарах. Наиболее распространенным про-

филем резистентности был AmGeToCiCpCzCm (устойчивость к амикацину, гентамицину, тобрамицину, ципрофлоксацину, цефоперазону, цефтазидиму, цефепиму). Такой профиль имели 58,1 % штаммов, выделенных в ГГКБСМП, и 44,5 % — в ГОКОД. Вторым по частоте встречаемости профилем резистентности в ГГКБСМП был AmGeToCiCpCzCmIm (устойчивость ко всем тестируемым антибиотикам). Такой профиль имели 13 (27,9 %) изолятов. У штаммов, выделенных в других лечебных учреждениях города, подобный фенотип резистентности не встречался. Только у 8 (4,1 %) штаммов, включенных в исследование, выявлен «нулевой» фенотип резистентности (чувствительность ко всем тестируемым препаратам). Все они выделены от больных, проходивших лечение в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Все штаммы, выделенные в ГЦГКБ, имели профиль CrCm. А 44,4 % штаммов, выделенных в ГОСКБ, имели профиль CrCzCm.

Преобладание в отдельных стационарах штаммов с однотипными профилями резистентности (такими как AmGeToCiCpCzCm — в ГОКОД и БСМП, AmGeToCiCpCzCmIm — в ГОКОД, CrCzCm — в ГОСКБ, CrCm — в ГЦГКБ) свидетельствует о возможном клональном происхождении таких штаммов.

Для 107 карбапенемрезистентных изолятов, выделенных в 18 стационарах Беларуси, с целью подтверждения карбапенемрезистентности и оценки перекрестной резистентности для всех изолятов предварительно проведено определение чувствительности к пятнадцати антибактериальным препаратам методом пограничных концентраций на автоматическом бактериологическом анализаторе АТВ Expression (планшеты АТВ PSE 5). Результаты автоматического определения антибиотикорезистентности представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Антибиотикорезистентность карбапенемрезистентных изолятов *P. aeruginosa* (метод пограничных концентраций, автоматический бактериологический анализатор)

Показатели	Устойчивые		Умеренно устойчивые		Чувствительные	
	n	%	n	%	n	%
Ампициллин/сульбактам	107	100,0	0	0,0	0	0,0
Тикарциллин	106	99,1	1	0,9	0	0,0
Тикарциллин-клавуланат	106	99,1	1	0,9	0	0,0
Пиперациллин	104	97,2	2	1,9	1	0,9
Пиперациллин + тазобактам	99	92,5	1	0,9	7	6,5
Цефепим	91	85,0	12	11,2	4	3,7
Имипенем	106	99,1	1	0,9	0	0,0
Меропенем	107	100,0	0	0,0	0	0,0
Цефтазидим	89	83,2	14	13,1	4	3,7
Амикацин	79	73,8	15	14,0	13	12,1
Гентамицин	96	89,7	5	4,7	6	5,6
Тобрамицин	71	66,4	7	6,5	29	27,1
Ципрофлоксацин	104	97,2	0	0,0	3	2,8
Колистин	0	0,0	0	0,0	107	100,0
Котримоксазол	106	99,1	0	0,0	1	0,9

Для всех штаммов подтверждена устойчивость к карбапенемам и полиантибиотикорезистентность, близкая к панрезистентности. Так, 74 (69,1 %) изолята имели устойчивость ко всем тестируемым препаратам, за исключением колистина, еще 26 (24,3 %) изолятов — устойчивость к 11–13 из 15 протестированных антибактериальных препаратов. Не выявлено штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к колистину. Таким образом, устойчивость к карбапенемам у клинических изолятов синегнойной палочки в большинстве случаев сочеталась с множественной лекарственной устойчивостью.

С помощью метода «двойных дисков с ЭДТА» среди 107 карбапенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa* выявлено 19 МБЛ-положительных штаммов (рисунок 1). Они были выделены в 6 лечебных учреждениях: РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель — 1 штамм, Гомельская областная клиническая больница — 1 штамм, 3-я городская клиническая больница, г. Минск — 11 штаммов, 4-я городская клиническая больница, г. Минск — 2 штамма, 10-я городская клиническая больница, г. Минск — 1 штамм, Могилевская городская больница № 1 — 2 штамма Могилевская областная больница — 1 штамм.

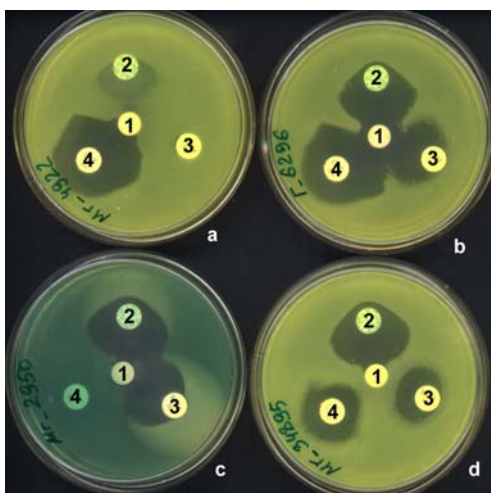


Рисунок 1 — Выявление продукции МБЛ с помощью метода «двойных дисков с ЭДТА».

Положительные результаты (МБЛ+):

a — штамм 4922, Могилевская областная больница; **b** — штамм 6296, РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель; **c** — штамм 2950, Могилевская городская больница № 1; **d** — штамм 34895, Могилевская городская больница № 1; **1** — диск с 10 мкл стерильного 0,5 М раствора ЭДТА, **2** — диск с имипенемом (10 мкг), **3** — диск с меропенемом (10 мкг), **4** — диск с цефтазидимом (30 мкг).
Расширение зон подавления роста между диском с ЭДТА и дисками с антибиотиками

Не выявлено МБЛ-продуцирующих штаммов среди изолятов из лечебных учреждений г. Витебска и г. Гродно. Получены адекватные результаты тестирования контрольных МБЛ-положительных и МБЛ-негативных штаммов.

Проанализирована ассоциированная резистентность МБЛ-продуцирующих штаммов. Все они имели общий фенотип резистентности (устойчивы к ампициллин/сульбактаму, тикарциллину, тикарциллин/клавуланату, пиперациллину, пиперациллин-тазобактаму, цефепиму, имипенему, меропенему, цефтазидиму, амикацину, гентамицину, тобрамицину, ципрофлоксацину, котримоксазолу; чувствительны к колистину).

Заключение

В результате проведенного исследования отмечены высокие уровни ассоциированной устойчивости штаммов ко всем бета-лактамам антибиотикам. Выявлено значительное преобладание отдельных фенотипов резистентности (AmGeToCiCpCzCm, AmGeToCiCpCzCmIm)

среди штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в различных стационарах, что свидетельствует об их клональном происхождении.

С помощью скринингового фенотипического метода обнаружено 19 МБЛ-положительных изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в шести стационарах Минска, Могилева и Гомеля. Не обнаружены МБЛ-продуценты среди штаммов из стационаров Витебска и Гродно. Изучена ассоциированная устойчивость карбапенемрезистентных изолятов и показано, что все выявленные МБЛ-продуцирующие штаммы являются полиантибиотикорезистентными, сохраняющими чувствительность только к полимиксинам (полимиксину и колистину). Общий для всех МБЛ-продуцентов резистентотип является одним из подтверждений их возможного единого клонального происхождения.

Не обнаружено карбапенемрезистентных изолятов (в том числе МБЛ-продуцирующих), устойчивых к колистину, что позволяет реко-

мендовать данный препарат для терапии инфекций, вызванных госпитальными панрезистентными штаммами *P. aeruginosa*.

Для ограничения циркуляции МБЛ-продуцирующих изолятов *P. aeruginosa* в лечебных учреждениях республики необходимо создание системы микробиологического мониторинга, направленного на выявление колонизированных пациентов. Для своевременного выявления эпидемически значимых клонов и разработки мероприятий инфекционного контроля по ограничению их циркуляции необходимо проведение многоцентровых исследований, включающих определение механизмов карбапенемрезистентности и эпидемиологическое маркирование карбапенемрезистентных изолятов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Strateva, T. *Pseudomonas aeruginosa* — a phenomenon of bacterial resistance / T. Strateva, D. Yordanov // Journal of Medical Microbiology. — 2009. — Vol. 58. — P. 1133–1148.
2. Spread of colistin resistant non-mucoid *Pseudomonas aeruginosa* among chronically infected Danish cystic fibrosis patients / H. K. Johansen [et al.] // Journal of Cystic Fibrosis. — 2008. — Vol. 7. — P. 391–397.
3. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalised patients: clinical features, risk-factors and outcomes / C. Y. Wang [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. — 2006. — Vol. 12. — P. 63–68.
4. Stephen, J. Assessment of pathogens and resistance (R) patterns among intensive care unit (ICU) patients in North America (NA): initial report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2001). Abstract C2–297 / J. Stephen, A. Mutnick, R. N. Jones // Programs and Abstracts of the 42nd Interscience Congress of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, San Diego, CA, 2002.
5. Turner, P. J. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection): a global overview / P. J. Turner // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2000. — Vol. 46, Suppl 1 2. — P. 9–23.
6. Шевченко, О. В. Металло-β-лактамазы: значение и методы выявления у грамотрицательных неферментирующих бактерий / О. В. Шевченко, М. В. Эйдельштейн, М. Н. Степанова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2007. — Т. 9, № 3. — С. 211–218.
7. Livermore, D. M. The beta-lactamase threat in *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* / D. M. Livermore, N. Woodford // Trends in Microbiology. — 2006. — Vol. 14. — P. 413–420.
8. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? / T. R. Walsh [et al.] // Clinical Microbiology Reviews. — 2005. — Vol. 18. — P. 306–325.
9. Cornaglia, G. Metallo-β-lactamases: a last frontier for β-lactams? / G. Cornaglia, H. Giamarellou, G. M. Rossolini // The Lancet Infectious Diseases. — 2011. — Vol. 11. — P. 381–393.
10. Queenan, A. M. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases / A. M. Queenan, K. Bush // Clinical Microbiology Reviews. — 2007. — Vol. 20. — P. 440–458.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. M7-A7: methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard, 7th ed. CLSI, Wayne, PA.

Поступила 04.04.2012

УДК:616.34-089.843-035

САЛФЕТКА «ОКСИЦЕЛАНИМ» КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТОЛСТОКИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА В СРАВНИТЕЛЬНОМ АСПЕКТЕ С ЛАТЕКСНЫМ ТКАНЕВЫМ КЛЕЕМ

Р. М. Салмин, И. Г. Жук, М. В. Горецкая, Н. И. Прокопчик,
А. В. Салмина, И. М. Салмин

Гродненский государственный медицинский университет
Гродненский областной исполнительный комитет
Новополоцкая центральная городская больница

Цель. Разработать новый способ укрепления однорядного толстокишечного анастомоза салфеткой «оксицеланим», оценить его эффективность в сравнительном аспекте с анастомозом, укрепленным латексным тканевым клеем (ЛТК).

Материал и методы. Исследование выполняли на 48 белых беспородных крысах-самцах. В обеих группах выполнялось пересечение толстой кишки с последующим формированием анастомоза по типу «конец в конец» однорядным швом Пирогова-Матешука, который в контрольной группе укреплялся латексным тканевым клеем, а в опытной — салфеткой «оксицеланим». Выведение из эксперимента осуществлялось на 3, 7, 14, 30 сутки. В крови оценивались: лейкоцитарная формула, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, уровень циркулирующих иммунных комплексов, активность комплемента. Брался смыв с зоны анастомоза для бактериологического исследования. Макроскопически оценивали присутствие выпота, спаек, абсцессов, сужения анастомотического кольца, расширения приводящего отдела. Механическая прочность соустья определялась методом пневмогидропрессии. Зона анастомоза бралась на гистологическое исследование.

Результаты. Сопоставление морфологических картин брюшной полости, результатов микроскопии и бактериологического исследования позволяет говорить о меньшей выраженности локальных воспалительных изменений и бактериальной проницаемости толстокишечных анастомозов, укрепленных салфеткой «оксицеланим». Механическая прочность анастомозов в опытной группе превосходит таковые в контрольной. Сравнительный анализ лейкоцитарных формул, фагоцитоза, уровней циркулирующих иммунных комплексов и активностей комплемента говорит о более быстрой и менее интенсивной ответной не специфической воспалительной реакции в опытной группе.

Заключение. Препарат «Оксицеланим» позволяет быстро предотвратить развитие инфекционных осложнений при минимальной ответной реакции организма и обеспечить лучшие условия для регенерации тканей после формирования межкишечного анастомоза.

Ключевые слова: оксицеланим, латексный тканевый клей, толстокишечный анастомоз, толстокишечный шов, кишечный шов, кишечный анастомоз, несостоятельность кишечного шва.