

УДК 615.281.9:579.842.11

DOI: 10.14427/jipai.2022.1.32

## Анализ устойчивости клинических изолятов *Escherichia coli* к антимикробным средствам в условиях одноцентрового исследования

Ж.Ф. Циркунова<sup>1</sup>, А.А. Емельянова<sup>1</sup>, Е.И. Гудкова<sup>1</sup>, Г.А. Скороход<sup>1</sup>, И.А. Гаврилова<sup>1</sup>, В.В. Буткевич<sup>1</sup>, Ю.Н. Долгина<sup>2</sup>, М.П. Вашкевич<sup>2</sup>, Н.А. Шепелевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск

<sup>2</sup> РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Александрова, Минск

## Analysis of the resistance of clinical isolates of *Escherichia coli* to antimicrobial agents in single-centre study

Zh.F. Tsyrukunova<sup>1</sup>, A.A. Emelyanova<sup>1</sup>, E.I. Gudkova<sup>1</sup>, G.A. Skorokhod<sup>1</sup>, I.A. Gavrilova<sup>1</sup>, V.V. Butkevich<sup>1</sup>, Yu.N. Dolgina<sup>2</sup>, M.P. Vashkevich<sup>2</sup>, N.A. Shepelevich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian state medical university, Minsk

<sup>2</sup> N.N. Alexandrov national cancer centre of Belarus, Minsk

### Аннотация

Цель исследований – изучить фенотипическую устойчивость к антимикробным средствам клинических изолятов *Escherichia coli*, выделенных от пациентов, проходящих лечение в различных отделениях онкологической клиники г. Минска. В работе было изучено 34 клинических изолята *E. coli*. Видовую идентификацию и определение чувствительности бактерий к антибиотикам проводили на анализаторе Vitek2Compact (BioMerieux). Устойчивость/чувствительность клинических изолятов бактерий к антисептикам определяли методом разведения в плотной питательной среде. В результате проведенных исследований определены профили фенотипической устойчивости/чувствительности клинических изолятов *E. coli* к 15 антибиотикам и 7 антисептикам. По результатам сравнительного анализа 5 изолятов бактерий были отнесены в один резистеновар. Установлена эффективность амоксициллин/клавулановой кислоты, эртапенема, имипенема, меропенема, амикацина, гентамицина, фосфомицина, нитрофурантоина; к ним были чувствительны 80-100% изученных изолятов бактерий. 26-42% проанализированных изолятов *E. coli* проявляли устойчивость к цефотаксиму, цефтазидиму, цефепиму, ципрофлоксацину и норфлоксацину. Множественная устойчивость (к 4 антибиотикам и более) была характерна для 35,3% изученных изолятов микроорганизмов. Выявлен мультирезистентный штамм *E. coli*, устойчивый к 11 изученным антибиотикам. Анализ устойчивости клинических изолятов *E. coli* к антисептикам показал, что в лабораторных условиях такие антисептические средства как йодинол, йодискин и септомирин были неэффективны в отношении

### Summary

The aim of this research is to assess the phenotypic resistance to antimicrobial agents of clinical isolates of *Escherichia coli* from patients undergoing treatment in various departments of the oncological clinic in Minsk. In this work, 34 clinical isolates of *Escherichia coli* were studied. Species identification and determination of sensitivity to antibiotics was performed on a Vitek2Compact analyzer (BioMerieux). The resistance / sensitivity of clinical bacterial isolates to antiseptics was determined by the agar dilution method. The profiles of phenotypic resistance / sensitivity of 34 clinical *E. coli* isolates to 15 antibiotics and 8 antiseptics were determined. Based on the results of a comparative analysis, 5 bacterial isolates were assigned to one sensitivity profile. 80-100% of the studied bacterial isolates were susceptible to amoxicillin/clavulanic acid, ertapenem, imipenem, meropenem, amikacin, gentamicin, fosfomycin, nitrofurantoin. 26-42% of the *E. coli* isolates showed resistance to cefotaxime, ceftazidime, cefepime, ciprofloxacin and norfloxacin. Multiple resistance (to 4 antibiotics or more) was characteristic for 35.3% of the studied isolates of microorganisms. One strain of *E. coli* isolate was resistant to 11 studied antibiotics. Analysis of the resistance of clinical *E. coli* isolates to antiseptics showed that iodinol, iodiskin, septomyrin were ineffective in inhibiting bacterial growth on an agar plate. A high level of antimicrobial activity against *E. coli* was found in the antiseptic agents chlorhexidine bigluconate and hydrogen peroxide. High efficacy of amoxicillin/clavulanic acid, ertapenem, imipenem, meropenem, amikacin, gentamicin, fosfomycin, nitrofurantoin and low efficacy of cefotaxime, ceftazidime,

изученных клинических изолятов бактерий. Высокий уровень антимикробной активности в отношении изученных культур установлен у таких антисептических средств как хлоргексидина биглюконат и перекись водорода. Таким образом, в результате проведенных исследований выявлена высокая эффективность амоксициллин/клавулановой кислоты, эртапенема, имипенема, меропенема, амикацина, гентамицина, фосфомицина, нитрофурантоина и низкая – цефотаксима, цефтазидима, цефепима, ципрофлоксацина, норфлоксацина в отношении клинических изолятов *E. coli*, циркулирующих в онкологической клинике г. Минска. Установлена фенотипическая устойчивость *E. coli* к таким аптечным формам антисептиков как йодиол, йодискин и септомирин.

### Ключевые слова

Антибиотики, антисептики, устойчивость, бактерии, *Escherichia coli*.

### Введение

Антимикробная резистентность – одна из самых важных и серьезных проблем общественного здравоохранения во всем мире. Устойчивость к антимикробным средствам – это естественный процесс, при котором у микробов со временем развивается устойчивость к препаратам, применяемым для борьбы с ними. На фоне действия таких средств происходит селекция устойчивых микроорганизмов. Необходимым условием эффективного контроля за распространением резистентных и мультирезистентных штаммов являются исследования по оценке изменений в профилях чувствительности микроорганизмов к антимикробным средствам. Такие исследования могут проводиться как на национальном, так и на локальном уровне (на базе одного медицинского учреждения) [1]. Локальный мониторинг очень важен, так как позволяет своевременно выявлять тенденции изменения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и биоцидам, давать рекомендации по проведению лечебных и противоэпидемических мероприятий, дополнять представления меняющейся картины резистентности к антимикробным средствам на национальном уровне.

Антимикробная устойчивость широко распространена среди возбудителей оппортунистических инфекций, которые в последние годы на фоне повсеместного роста иммунодефицитных состояний приобрели характер глобальной проблемы [2, 3]. Оппортунистические инфекции, вызываемые, как правило, условно-патогенными микроорганизмами, вносят существенный вклад в развитие внутрибольничных инфекций. Внутрибольничные инфекции – одна из акту-

альных проблем здравоохранения, так как они существенным образом снижают эффективность работы медицинских организаций за счет роста числа неблагоприятных исходов лечения.

### Keywords

Antibiotics, antiseptics, resistance, bacteria, *Escherichia coli*.

альных проблем здравоохранения, так как они существенным образом снижают эффективность работы медицинских организаций за счет роста числа неблагоприятных исходов лечения.

К группе риска развития внутрибольничных инфекционных осложнений относятся пациенты с онкологическими заболеваниями. Спектр возбудителей инфекционных осложнений у таких пациентов очень широк, он включает как аэробные, так и анаэробные бактерии, в том числе представителей семейства Enterobacteriaceae. Одним из ведущих возбудителей внутрибольничных инфекций является *E. coli* [4, 5, 6].

**Цель** исследования – оценить наличие и уровни устойчивости клинических изолятов *E. coli* к антимикробным средствам в условиях одной онкологической клиники.

### Материалы и методы

Объектами исследования явились 34 клинических изолята *E. coli*, выделенных в период январь-апрель 2021 года от пациентов, проходящих лечение в различных отделениях онкологического стационара г. Минска. В качестве типовой тест-культуры использовали *E. coli* ATCC 11229.

Видовую идентификацию и оценку чувствительности их к антибиотикам проводили с помощью автоматического анализатора Vitek2Compact (BioMerieux).

Бактерии культивировали на питательных средах: мясо-пептонный агар (МПА) (HiMedia, Индия), мясо-пептонный бульон (МПБ) (HiMedia, Индия), триптиказо-соевый бульон (ТСБ) (HiMedia, Индия), триптиказо-соевый агар (ТСА) (HiMedia, Индия), Агар Мюллера-Хинтона (HiMedia, Индия) при  $+35\pm 2^\circ\text{C}$  в течение 18-24 ч.

Определение чувствительности клинических изолятов бактерий к антисептикам проводили методом серийных разведений в плотной питательной среде. Для инокулирования чашек использовали штамп-репликатор. Конечная посевная доза исследуемого микроорганизма на поверхности питательной среды составляла  $1-2 \times 10^6$  КОЕ/мл. Учет результатов проводили визуально по наличию или отсутствию роста культур.

Определение чувствительности к антимикробным средствам и выявление их фенотипов устойчивости проводили у свежевыделенных культур бактерий, к антибиотикам – параллельно с их видовой идентификацией, к антисептикам – с использованием 4 или 5 пассажа.

Для оценки чувствительности клинических изолятов микроорганизмов к антисептикам использовали следующие показатели и критерии: минимальные ингибирующие концентрации (МИК); показатель клинической устойчивости изолятов бактерий; индекс активности антисептиков (ИАА). За минимальную ингибирующую концентрацию принимали минимальную концентрацию препарата, обеспечивающую подавление видимого роста исследуемого штамма через 18-24 часов воздействия при температуре  $+35 \pm 2^\circ\text{C}$ . МИК аптечных форм антисептиков выражали в процентах. За индекс активности антисептиков (ИАА) принимали отношение рабочей концентрации препарата к индивидуальному значению МИК культуры.

В работе были использованы следующие аптечные формы антисептиков: Септомирин (Белмедпрепараты, Беларусь), Мукосанин (БелАсептика, Беларусь), Перекись водорода (Белмедпрепараты, Беларусь), Бетадин (ЭГИС, Венгрия), Йодискин (Борисовский завод медицинских препаратов, Беларусь), Йодиол (Борисовский завод медицинских препаратов, Беларусь), Хлоргексидина биглюконат (Белмедпрепараты, Беларусь).

Ввод, статистическую обработку и анализ данных производили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel версия 2016 и Statistica 10.0.

### Результаты исследования

За период январь-апрель 2021 года было выделено и идентифицировано 34 клинических изолята *E. coli* (таблица 1).

Параллельно с идентификацией была проведена оценка чувствительности бактерий к антибиотикам с использованием карт на чувствительность к антимикробным препаратам (АМП) грамотрицательных микроорганизмов.

Установлено, что 87,0% изученных культур было устойчиво хотя бы к одному антибактериальному средству. Из данных, представленных в таблице 2, видно, что 80,0-100,0% бактерий было чувствительно к следующим средствам: амоксициллин / клавулановая кислота, эртапенем, имипенем, меропенем, амикацин, гентамицин, фосфомицин, нитрофурантоин. Устойчивость установлена в отношении ампициллина (79,0% изученных *E. coli*), цефотаксима (42,0%), цефтазидима (32,0%), цефепима (32,0%), ципрофлоксацина (29,0%), норфлоксацина (26,0%), триметоприма / сульфаметоксазола (55,0%).

На рисунке 1 представлены данные по количеству антибиотиков, к которым выявлена устойчивость клинических изолятов *E. coli*. Установлено, что 7 изолятов бактерий было чувствительно ко всем взятым в опыт антибиотикам, 15 штаммов – к 1-4 антибиотикам, 8 штаммов к 5-8 антибиотикам. Клинический изолят 160/21, выделенный 27.04.21 из содержимого мочеочечника в урологии, был устойчив к 11 из 15 протестированных антимикробных средств.

В таблице 3 представлены данные сравнительного анализа профилей фенотипической устойчивости/чувствительности клинических изолятов *E. coli* к антибиотикам. Установлено, что 5 изолятов из 34 протестированных имело один профиль фенотипической устойчивости (относилось к одному резистеновару). МИКи антибиотиков в отношении клинических изолятов 10/21 13/21, 62/21, 115/21, 155/21 были идентичны, что указывает на один источник инфекции. Все эти бактерии были выделены в разное время и в разных отделениях, 4 из 5 культур – изолировались из мочи, а 1 – из плеврального экссудата. Клинические изоляты 10/21 13/21, 62/21, 115/21, 155/21 характеризовались чувствительностью ко всем изученным антибиотикам.

Показатель клинической устойчивости микроорганизмов к антисептикам был предложен сотрудниками лаборатории внутрибольничных инфекций БГМУ [7, 8], которые установили, что активность антисептиков в ранах и на слизистых оболочках в результате разбавления, резорбции, инактивации и ингибции снижается в среднем в 4 раза. Исходя из этого, терапевтическая концентрация составляет 1/4 рабочей, которая и является дифференцирующей микроорганизмы на клинически чувствительные и устойчивые. Как было уже отмечено выше, за ИАА принимали отношение рабочей концентрации препарата к индивидуальному значению МИК культуры. Данный показатель показывает кратность превы-

**Таблица 1. Характеристика источника выделения клинических изолятов *E. coli***

№	№ изолята	Дата выделения	Клинический материал	Отделение
1	10/21	25.01.21	моча	урология
2	11/21	25.01.21	моча	терапия
3	13/21	02.02.21	моча	терапия
4	14/21	03.02.21	раневое отделяемое	проктология
5	26/21	08.02.21	моча	терапия
6	24/21	10.02.21	моча	терапия
7	25/21	10.02.21	моча	урология
8	30/21	17.02.21	моча	урология
9	35/21	24.02.21	моча	урология
10	61/21	09.03.21	раневое отделяемое	хирургия
11	60/21	10.03.21	моча	урология
12	62/21	10.03.21	моча	урология
13	80/21	11.03.21	раневое отделяемое	хирургия
14	75/21	11.03.21	мокрота	торакальная хирургия
15	78/21	11.03.21	моча	ОРИТ
16	83/21	12.03.21	мазок из забрюшинного пространства	хирургия
17	85/21	12.03.21	мазок из забрюшинного пространства	хирургия
18	86/21	15.03.21	отделяемое из раны	хирургия
19	90/21	23.03.21	моча	ОРИТ
20	107/21	06.04.21	отделяемое из перитуморозного абсцесса	хирургия
21	122/21	09.04.21	мазок из зева	ОРИТ
22	121/21	09.04.21	кровь	ОРИТ
23	120/21	12.04.21	отделяемое из дренажа	ОРИТ
24	138/21	12.04.21	раневое отделяемое	проктология
25	139/21	13.04.21	мазок из заднего прохода	проктология
26	115/21	13.04.21	перитонеальный экссудат	ОРИТ
27	116/21	13.04.21	плевральный экссудат	ОРИТ
28	137/21	14.04.21	моча	урология
29	143/21	19.04.21	промывные воды бронхов	проктология
30	142/21	20.04.21	раневое отделяемое	проктология
31	155/21	23.04.21	моча	гинекология
32	158/21	26.04.21	мазок из фарингостомы	отделение опухолей головы и шеи
33	160/21	27.04.21	содержимое мочевого пузыря	урология
34	163/21	28.04.21	моча	урология

шения рабочих концентраций. Чем больше данная величина, тем активнее при прочих равных условиях препарат или чувствительнее культура. ИАА, равный 4 и менее, указывает на устойчивость культуры или неэффективность препарата в случаях его использования для терапевтической антисептики.

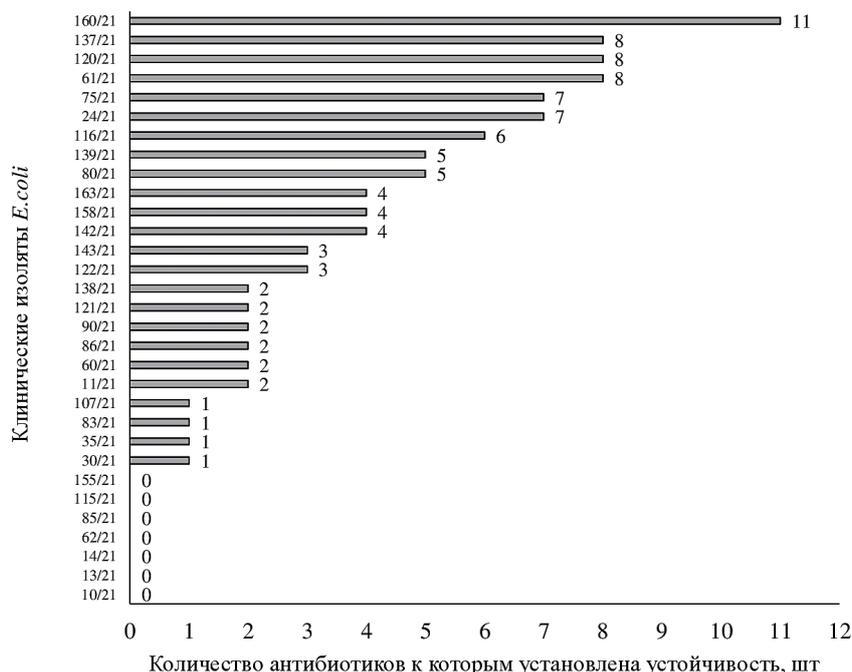
В повседневной клинической практике наиболее часто используемыми антисептиками являются йодсодержащие средства, хлоргексидин и перекись водорода. Результаты анализа чувстви-

тельности исследуемых клинических изолятов *E. coli* к антисептикам представлены в таблице 4.

Антисептические средства йодинол и йодискин – это йодсодержащие средства. Согласно инструкции по применению, йодинол оказывает бактерицидное действие как на грамположительную, так и на грамотрицательную флору, в том числе и на кишечную палочку, а йодискин в виде 30,0-50,0% водного раствора обладает выраженной бактериостатической активностью в отношении госпитальных штаммов стафилококков,

**Таблица 2. Фенотипическая устойчивость/чувствительность к химиотерапевтическим антимикробным средствам клинических изолятов *E. coli***

№	Химиотерапевтическое антимикробное средство	Удельный вес устойчивых (R), умеренно устойчивых (I) и чувствительных (S)			Диапазон МИК, мкг/мл
		S, %	I, %	R, %	
1	Ампициллин	21,0	0	79,0	≤2 - ≥32
2	Амоксициллин / клавулановая кислота	80,0	13,0	7,0	≤2 - ≥32
3	Цефотаксим	55,0	3,0	42,0	≤1 - ≥64
4	Цефтазидим	68,0	0	32,0	≤1 - ≥64
5	Цефепим	68,0	0	32,0	≤1 - ≥64
6	Эртапенем	100,0	0	0	≤0,5
7	Имипенем	97,0	3,0	0	≤0,25 - 0,5
8	Меропенем	97,0	3,0	0	≤0,25 - 2,0
9	Амикацин	96,0	0	4,0	≤2 - ≥64
10	Гентамицин	81,0	3,0	16,0	≤1 - ≥16
11	Ципрофлоксацин	68,0	3,0	29,0	≤0,25 - ≥4
12	Норфлоксацин	71,0	3,0	26,0	≤0,5 - ≥16
13	Фосфомицин	93,0	0	7,0	≤16 - 128
14	Нитрофурантоин	93,0	3,5	3,5	≤16 - 128
15	Триметоприм/ сульфаметоксазол	45,0	0	55,0±	≤20 - ≥320



**Рис. 1. Фенотипическая устойчивость клинических изолятов *E. coli* к антибиотикам**

энтеробактерий и псевдомонад. Действующее вещество септомираина – бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил]-аммония хлорид (в виде миритина (бензилдиметил [3-(миристоил амино) пропил]-аммония хлорида, моногидрата). Этот препарат оказывает бактерицидное действие

в отношении грамположительных, грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и др.), аэробных и анаэробных бактерий, определяемых в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам.

**Таблица 3. Профили фенотипической устойчивости/чувствительности клинических изолятов *E.coli* к антибиотикам**

№	№ изолята	Антибиотики / МИК, мкг/мл														
		AMP	AMC/КЛ	CTX	CAZ	FEP	ETP	IPM	MEM	AK	GN	CIP	NOR	FOS	F	W/S
1	10/21	≤2	≤2	≤1	≤1	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≤0,25	≤0,5	≤16	≤16	≤20
2	11/21	≥32	4	≤1	≤1	≤1	≤0,5	≤0,25	НД	≤2	≤1	1	2	≤16	≤16	≥320
3	13/21	≤2	≤2	≤1	≤1	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≤0,25	≤0,5	≤16	≤16	≤20
4	14/21	8	≤2	≤1	≤1	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≤0,25	≤0,5	≤16	≤16	≤20
5	26/21	НД	НД	НД	НД	8	НД	НД	≤0,25	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
6	24/21	≥32	16/	≥64	16	≥64	≤0,5	≤0,25	≤0,25	4	≥16	≥4	≥16	≤16	≤16	≥320
7	25/21	НД	НД	НД	НД	≤1	НД	НД	≤0,25	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
8	30/21	≥32	4	≤1/	≤1	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≤0,25	≤0,5	≤16	≤16	≤20
9	35/21	≥32	8	≤1	≤1	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≤0,25	2	≤16	≤16	≤20
10	61/21	≥32	16	≥64	16	4	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≥16	≥4	≥16	≤16	≤16	≥320
11	60/21	≥32	4	≤1	≤1	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≤0,25	2	≤16	64	≥320
12	62/21	≤2	≤2	≤1	≤1	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≤0,25	≤0,5	≤16	≤16	≤20
13	80/21	≥32	4	32	32	32	НД	0,5	2	4	8	2	2	128	≤16	≥320
14	75/21	≥32	8	≥64	≥64	≥64	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≥4	≥16	≤16	≤16	≥32
15	78/21	НД	НД	НД	НД	≤1	НД	НД	≤0,25	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
16	83/21	4	4	≤1	≤1	НД	НД	≤0,25	≤0,25	НД	≤1	≤0,25	≤0,5	НД	≤16	≥320
17	85/21	4	≤2	≤1	≤1	НД	НД	≤0,25	≤0,25	НД	≤1	≤0,25	≤0,5	НД	≤16	≤20
18	86/21	≥32	8	≤1	≤1	НД	НД	≤0,25	≤0,25	НД	≤1	≥4	≥16	НД	≤16	≤20
19	90/21	≥32	16	≤1	≤1	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	0,5	2	≤16	≤16	≥320
20	107/21	≥32	8	≤1	≤1	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≤0,25	≤0,5	≤16	≤16	≤20
21	122/21	≥32	8	≥64	≤1	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≤0,25	≤0,5	64	≤16	≤20
22	121/21	≥32	8	≥64	≤1	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≤0,25	≤0,5	≤16	≤16	≤20
23	120/21	≥32	≥32	≥64	≥64	≥64	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≥4	≥16	≤16	≤16	≥320
24	138/21	≥32	8	≤1	≤1	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≤0,25	2	≤16	≤16	≥320
25	139/21	≥32	8	8	≤1	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≥4	≥16	≤16	≤16	≥320
26	115/21	≤2	≤2	≤1	≤1	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≤0,25	≤0,5	≤16	≤16	≤20
27	116/21	≥32	8	≥64	≥64	≥64	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≥16	≤0,25	≤0,5	≤16	≤16	≥320
28	137/21	≥32	16	≥64	16	8	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≥16	≥4	≥16	≤16	≤16	≥320
29	143/21	≥32	8	≥64	≤1	≥64	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≤0,25	≤0,5	≤16	≤16	≤20
30	142/21	≥32	8	≥64	≤1	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≥4	8	≤16	≤16	≥320
31	155/21	≤2	≤2	≤1	≤1	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≤0,25	≤0,5	≤16	≤16	≤20
32	158/21	≥32	≥32	≤1	2	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	≤0,25	≤0,5	≤16	≤16	≥320
33	160/21	≥32	≥32	≥64	≥64	≥64	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≥64	≥16	≥4	≥16	≤16	128	≥320
34	163/21	≥32	8	16	4	≤1	≤0,5	≤0,25	≤0,25	≤2	≤1	1	2	≤16	≤16	≥320

Сокращения: ампициллин (AMP), амоксициллин / клавулановая кислота (AMC/КЛ), цефотаксим (CTX), цефтазидим (CAZ), цефепим (FEP), эртапенем (ETP), имипенем (IPM), меропенем (MEM), амикацин (AK), гентамицин (GN), ципрофлоксацин (CIP), норфлоксацин (NOR), фосфомицин (FOS), нитрофурантоин (F), триметоприм / сульфаметоксазол (W/S)

**Таблица 4. Фенотипическая устойчивость/чувствительность к антисептикам клинических изолятов *E.coli***

№	Антисептик	Удельный вес устойчивых* (R) и чувствительных (S) клинических изолятов <i>E. coli</i>		Диапазон МИК, % по препарату
		S, %	R, %	
1	Йодинол	0	100,0	>25,0
2	Йодискин	0	100,0	>25,0
3	Бетадин	100,0	0	12,5
4	Септомирин	0	100,0	>25,0
5	Мукосанин	100,0	0	6,25
6	Перекись водорода	100,0	0	0,78-1,56
7	Хлоргексидин биглюконата	100,0	0	0,32-0,59

\* – устойчивые изоляты бактерий (R) имели ИАА≤4,0; чувствительные (S) – ИАА>4,0; ИАА – индекс активности антисептика; МИК – минимальная ингибирующая концентрация.

Однако в результате проведенных нами исследований установлено, что вышеперечисленные антисептики (йодинол, йодискин и септомирин) в условиях опыта были неэффективны в отношении изученных клинических изолятов бактерий. ИАА этих средств составил 4 и менее, а МИК – 25% от препарата и более. Следует отметить, что полученные данные были аналогичны и для типовой культуры *E. coli* ATCC 11229.

Индекс активности бетадина составил 8, мукосанина – 16, перекиси водорода – 64-128, а хлоргексидина биглюконата – 169-312. Таким образом, максимальной эффективностью в отношении *E. coli* обладало антисептическое средство хлоргексидина биглюконат, далее по рейтингу активности следует перекись водорода и мукосанин.

Следует отметить, что «запас прочности» бетадина и мукосанина низкий, рабочие концентрации средств только в 8-16 раз превышают индивидуальные значения МИК. Известно, что большинство микробных популяций на различных абиотических и биотических поверхностях существует не в виде свободно плавающих планктонных клеток, а в виде специфически организованных и прикрепленных к субстратам биопленок, и что микроорганизмы, входящие в состав биопленок, в 100-1000 раз менее чувствительны к большинству антибиотиков и биоцидов, чем планктонные клетки [9, 10, 11, 12]. Следовательно, при практическом применении бетадина и мукосанина очень велика вероятность их неэффективности на биопленочные культуры.

### Обсуждение

Внутрибольничные инфекции представляют одну из важнейших проблем в медицинских учреждениях всего мира, являясь наиболее частым осложнением госпитализации и нанося большой социально-экономический ущерб. Основными причинами возникновения внутрибольничных инфекций являются появление резистентных к антимикробным средствам госпитальных штаммов микроорганизмов [4, 5, 6]. Среди возбудителей ВБИ особое внимание заслуживает *E. coli*, возрастающая значимость которой подтверждается многочисленными исследованиями [4, 5, 6].

Полученные нами экспериментальные данные согласуются с результатами мониторинга чувствительности/устойчивости к антибиотикам 512 нозокомиальных штаммов *E. coli*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии различных регионов России в период 2002-2008 гг. Авторы установили, что максимальную активность в указанный период времени

проявили карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем), количество устойчивых к ним штаммов бактерий составляло 0–0,5%, в то время как количество *E. coli*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра, возросло с 49,7% (2002–2004 гг.) до 76,6% (2006–2008 гг.) [4].

Сравнительный анализ чувствительности к антибиотикам микроорганизмов группы ESKAPE (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp.), возбудителей урологических инфекций у онкоурологических больных за период 2018–2020 гг. показал, что количество карбапенемрезистентных бактерий было минимальным в отношении *E. coli* – 6% [13].

Изучение антибиотикорезистентности *E. coli*, выделенных от пациентов многопрофильного стационара г. Санкт-Петербурга, показало, что неэффективными в отношении 34-37,0% изученных изолятов бактерий оказались цефалоспорины III и IV поколения. Максимальную активность в отношении эшерихий проявляли карбапенемы, фосфомицин и амикацин [14].

Клинические изоляты *E. coli* (n=100), выделенные от госпитализированных новорожденных в Пекинской больнице, характеризовались высоким уровнем устойчивости к амоксициллину (85%), цефуроксиму (65%) и цефтриаксону (60%). Показатели устойчивости к цефтазидиму, гентамицину, ципрофлоксацину и сульфаниламидам составили 31, 20, 33 и 47% соответственно. Все штаммы *E. coli* были чувствительны к меропенему [5].

Тревожные данные получены при изучении 862 штаммов *E. coli*, выделенных в 2014–2016 гг. от онкологических больных, находившихся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Показано значимое увеличение числа клинических изолятов, устойчивых к цефтриаксону (до 100%), эртапенему (до 97,7%), амикацину (до 14,6%) [6].

Следует отметить, что в клинической практике, как правило, антисептики и дезинфектанты применяются без предварительного определения чувствительности к ним микроорганизмов, что создает риски снижения эффективности терапевтических и профилактических мероприятий в стационарах и развития множественной устойчивости микроорганизмов-возбудителей оппортунистических инфекций к антимикробным средствам. За последние десятилетия в научной литературе накоплены данные о том, что нерациональное использование биоцидов не только увеличивает риск развития толерантности

к ним самим, но и приводит к комбинированной резистентности к антибиотикам [15, 16, 17].

Так, в 11 исследованиях, проведенных в разных странах мира в период 2007-2017 гг., было показано комбинированное снижение чувствительности или развитие устойчивости к различным антибиотикам у грамотрицательных бактерий после воздействий на них хлорида бензалколия. Приобретенная резистентность чаще всего обнаруживалась к ампициллину, цефотаксиму и сульфаметоксазолу, реже – к цефтазидиму, триметоприм-сульфаметоксазолу, триметоприму, тетрациклину, имипенему, хлорамфениколу, амоксициллину и амоксициллин-клавулановой кислоте [15, 18]. Ряд исследований демонстрируют корреляцию между толерантностью к хлоргексидину и устойчивостью к цефтазидиму, сульфаметоксазолу, имипенему, цефотаксиму и тетрациклину [16, 17]. У 49 штаммов *Acinetobacter baumannii* с пониженной восприимчивостью к хлоргексидину обнаружена резистентность к карбапенему, аминогликозиду, тетрациклину и ципрофлоксацину [15].

Из всего вышесказанного можно заключить, что проблема роста резистентности возбудителей бактериальных инфекций, особенно внутрибольничного происхождения, носит глобальный характер, а, следовательно, оценка устойчивости/чувствительности микроорганизмов к антимикробным средствам является важнейшим

элементом эпидемиологического надзора и необходима для правильного лечения пациентов с инфекционными осложнениями.

### Заключение

В результате проведенных исследований установлено, что 87,0% изученных культур *E. coli*, выделенных от пациентов онкологической клиники, были устойчивы к 1 и более антибактериальным средствам. Множественная устойчивость к 4 и более антибиотикам была установлена для 35,3% клинических изолятов бактерий. В условиях опыта максимальную активность продемонстрировали карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем), аминогликозиды (амикацин и гентамицин), а также фосфомицин и нитрофурантоин. Выявлена неэффективность аптечных форм антисептиков йодионол, йодискин и септомирин в отношении изученных клинических изолятов *E. coli*.

### Финансирование

Исследования финансировались ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограмма «Фундаментальные аспекты медицинской науки» на 2021-2025 годы по заданию 3.11 «Изучить влияние сублетальных концентраций биоцидов (антисептиков и дезинфектантов) на формирование множественной устойчивости микроорганизмов-возбудителей оппортунистических инфекций к противомикробным средствам».

### Литература

1. Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Организация данных как основа локального мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 22(2): 137-141.
2. Mohammadinejad P., Ataenia B., Kaynejad K. et al. Antibiotic resistance in patients with primary immunodeficiency disorders versus immunocompetent patients. Expert Review of Clinical Immunology. 2015; 11(10): 1-10. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1075396.
3. Subbiah M., Caudell M. A., Mair C. et al. Antimicrobial resistant enteric bacteria are widely distributed amongst people, animals and the environment in Tanzania. Nature Communications. 2020; 11(228): 1-12.
4. Рябкова Е.Л., Иванчик Н.В., Сухорукова М.В. и соавт. Резистентность нозокомиальных штаммов *Escherichia coli* в стационарах России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009; 11(2): 161-171.
5. Wu D., Ding Y., Yao K. et al. Antimicrobial Resistance Analysis of Clinical *Escherichia coli* Isolates in Neonatal Ward. Clinical trial. Frontiers in Pediatrics. 2021; 9: 670470. DOI: 10.3389 / fped.2021.670470.
6. Дмитриева Н.В., Агинова В.В., Петухова И.Н. и соавт. Нозокомиальные инфекции, вызванные бактериями семейства Enterobacteriaceae, в онкологической клинике. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (1): 36-42. DOI:10.21294/1814-4861-2019-18-1-36-42.
7. Гудкова Е.И., Адарченко А.А., Слабко И.Н. и соавт. Формирование устойчивости к антисептикам и дезинфектантам возбудителей внутрибольничных инфекций и ее микробиологический мониторинг. Белорусский медицинский журнал. 2003; 3: 57-60.
8. Красильников А.П. Справочник по антисептике. Минск: Высшая школа, 1995, 366 с.
9. Bjarnsholt T. The Role of Bacterial Biofilms in Chronic Infections. APMIS. Supplement. 2013; 121(136):1-58. DOI: 10.1111/apm.12099.
10. Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. Biology, Medicine. Current topics of microbiology and immunology. 2008; 322: 107-131. DOI: 10.1007/978-3-540-75418-3\_6.
11. Balcázar J.L., Subirats J., Borrego C.M. The role of biofilms as environmental reservoirs of antibiotic resistance. Frontiers in Microbiology. 2015; 6(20): 107-131, 1216-1231. DOI:10.3389/fmicb.2015.01216.
12. Samrot A.V., Mohamed A.A., Faradjeva E. et al. Mechanisms and Impact of Biofilms and Targeting of Biofilms Using Bioactive Compounds-A Review. Medicina. 2021;57 (8): 839-854. DOI: 10.3390/medicina57080839.
13. Дмитриева Н.В., Агинова В.В., Петухова И.Н. и соавт. Внутрибольничные инфекционные осложнения у онкологических больных. Онкоурология. 2021; 17: 126-133.

14. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антибиотикам эшерихий, выделенных в многопрофильном стационаре. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 65 (4): 83–89. DOI: 10.17816/JOWD65483-89.
15. Kampf G. Biocidal Agents Used for Disinfection Can Enhance Antibiotic Resistance in Gram-Negative Species. *Antibiotics* (Basel). 2018; 7 (4): 110-134. DOI: 10.3390/antibiotics7040110.
16. Gadea R., Glibota N., Perez Pulido R. et al. Adaptation to biocides cetrimide and chlorhexidine in bacteria from organic foods: Association with tolerance to other antimicrobials and physical stresses. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2017; 65(8):1758-1770. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b04650.
17. Wand M.E., Bock L.J., Bonney L.C. et al. Mechanisms of increased resistance to chlorhexidine and cross-resistance to colistin following exposure of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to chlorhexidine. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017 Jan; 61(1): e01162–16. DOI: 10.1128/AAC.01162-16.
18. Soumet C., Fourreau E., Legrandois P. et al. Resistance to phenicol compounds following adaptation to quaternary ammonium compounds in *Escherichia coli*. *Vet. Microbiol.* 2012; 158 (1-2): 147–152. DOI 10.1016/j.vetmic.2012.01.030.

## Сведения об авторах

Циркунова Жанна Федоровна – к.б.н., заведующий лабораторией внутрибольничных инфекций научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0001-8728-1113.

Емельянова Алеся Александровна – младший научный сотрудник лаборатории внутрибольничных инфекций научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0001-8354-6380.

Гудкова Елена Ивановна – к.м.н., доцент, руководитель научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0002-4818-289X.

Скороход Геннадий Алексеевич – к.м.н., доцент, ведущий сотрудник лаборатории внутрибольничных инфекций научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0002-7896-1413.

Буткевич Василий Васильевич – младший научный сотрудник лаборатории внутрибольничных инфекций научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0002-9252-3073.

Гаврилова Ирина Александровна – к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Долгина Юлия Николаевна – врач-бактериолог РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Александрова.

Вашкевич Марина Петровна – врач-бактериолог РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Александрова.

Шепелевич Наталья Александровна – врач-бактериолог РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Александрова.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, д. 83; телефон: +375 (29) 124 27 37; e-mail: tsyrkunova@list.ru.

Поступила 14.01.2022 г.