

ВЕДУЩИЕ ПРИЗНАКИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТИЦИЛЛИНРЕЗИСТЕНТНЫХ СТАФИЛОКОККОВ

Л. Т. Мусина, Н. А. Семина, К. К. Гладкова, О. С. Дарбеева

*Кафедра микробиологии (и. о. зав.—доц. Н. Н. Амерханова)
Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова,
Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии
(директор — акад. РАМН, проф. В. И. Покровский), г. Москва*

В последние годы отмечается возрастание числа полирезистентных к антибиотикам штаммов *S. aureus* и прежде всего метициллинрезистентных (MRSA), одновременно устойчивых к большинству применяемых препаратов [5, 12, 13]. По данным разных авторов, на их долю приходится 8—50% от общего количества всех выделенных стафилококков [3, 4, 8]. Метициллинрезистентные *S. aureus* обычно связывают с тяжелыми случаями заболевания и с эпидемическим распространением внутрибольничных инфекций [10, 11].

По мнению некоторых исследователей, популяция *S. aureus*, циркулирующая вне стационаров, за исключением метициллинрезистентных вариантов, мало отличается от госпитальных штаммов. Поэтому устойчивость к метициллину можно рассматривать как генетический маркер, имеющий особо важное эпидемиологическое значение [9].

Целью нашего исследования являлось изучение уровня и особенностей метициллинрезистентных стафилококков, циркулирующих в лечебных учреждениях.

Всего изучено 657 штаммов *S. aureus*, изолированных из различных источников в родовспомогательных и хирургических учреждениях. Лекарственную устойчивость к 12 химиопрепаратам определяли методом диффузии в агар и на MIC-2000 («Dynatech»). Для идентификации β -лактамаз у стафилококков использовали оксид-палочки, пропитанные нитроцефином, фирмы «Glaxo». Фаговаровую принадлежность *S. aureus* устанавливали по модифицированному методу с помощью международного набора диагностических типовых бактериофагов. Наличие 10 биологических признаков изучали по методам, описанным в отечественных руководствах [1, 6], ДНКазную активность — с помощью DNA-test-agar «Difco».

Исследованы спектры внеклеточных белков культур MPSA. Электро-

форез в щелочной системе полиакриламидного геля и обработку гелей проводили по Г. К. Дегтевой и соавт. [7]. Для объективной оценки сходства штаммов по белковым спектрам использовали расчеты показателей подобия [2].

Анализ полученных данных показал, что среди золотистых стафилококков, циркулирующих в лечебных учреждениях, метициллинрезистентные *S. aureus* составляют 8,1%, причем в хирургических отделениях штаммы, устойчивые к метициллину, были изолированы в 12% случаев от больных гнойно-воспалительными заболеваниями, в 3,7% ($T=2,6$) — от персонала. Среди стафилококков, принявших участие в колонизации новорожденных, MRSA составили 16,2%, среди выделенных от медперсонала акушерских стационаров — 6,2% ($T=2,2$).

При анализе резистентности к антибиотикам MRSA и MSSA выявлены различия в степени устойчивости к химиопрепаратам. Стафилококки, резистентные к метициллину, по сравнению с чувствительными достоверно чаще были устойчивы к хлорамфениколу (соответственно в 60,4% и 21,7% случаев) эритромицину (в 84,9% и 17,1%), гентамицину (в 34% и 0,7%), тетрациклину (в 54,7% и 14,9%) канамицину (в 58,5% и 2,6%), линкомицину (в 32,1% и 0,2%). MRSA были устойчивы к цефалотину в 22,4% случаев; среди MSSA таких штаммов не найдено.

Минимальная подавляющая концентрация (МПК) метициллина в отношении MRSA колебалась в пределах 32—256 мкг/мл, доминирующее значение МПК (МО) составило 32 мкг/мл.

Метициллинрезистентные стафилококки обладали более высокими средними значениями МПК, чем чувствительные штаммы, в отношении всех изученных антибиотиков. МПК₉₀ пенициллина, хлорамфеникола, канамицина и тетрациклина у MRSA и MSSA находились в пределах МПК

для резистентных культур и различались по уровню устойчивости (соответственно 512, 128, 256, 256, 256, 64, 16, 32 мкг/мл). Для метициллинрезистентных *S. aureus* МПК₉₀ эритромицина, метициллина, оксациллина составила 128 мкг/мл, гентамицина и рифампицина — соответственно 32 и 8 мкг/мл. В отношении MSSA эти антибиотики были более активны; концентрации, задерживающие рост 90% чувствительных к метицилину культур, находились ниже пограничных значений МПК.

Анализ устойчивости к антибиотикам MRSA и MSSA четко продемонстрировал не только качественные (в уровнях и спектре устойчивости), но и количественные (по числу обнаруживаемых маркеров устойчивости) различия двух сопоставляемых групп. Подавляющее большинство (84,9%) MRSA были одновременно устойчивы к действию пяти — девяти антибиотиков, среди MSSA (рис. 1) такие штаммы выделены только в 0,4% случаев (T=17,2).

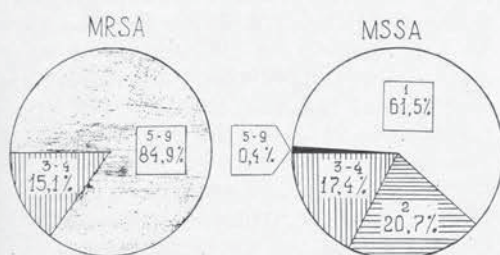


Рис. 1. Число обнаруживаемых маркеров устойчивости у метициллинрезистентных (MRSA) и чувствительных (MSSA) *S. aureus*.

Доминирующими спектрами детерминант устойчивости у MRSA были следующие: PEN, ERY, DXA, MET, CLT (19,2%), PEN, CMP, ERY, DXA, MET, TET, KAN, LIN (13,5%), PEN, GMP, ERY, GEN, DXA, MET, TET, KAN (13,5%), PEN, CMP, ERY, GEN, DXA, MET, TET, KAN, LIN (11,5%).

Среди MSSA наиболее многочисленными (61,5%) оказались штаммы, обладающие одной детерминантой резистентности (PEN). На долю несущих одновременно два маркера пришлось 20,7% штаммов; к действию трех — четырех препаратов были устойчивы 17,4%.

Производство β -лактамазы зарегистрировали у MRSA и MSSA соответственно в 100% и 79,1% случаев (T=9,3).

Анализ фаговаровой принадлежности показал, что MRSA значительно реже типизируются фагами коммерческого набора, чем MSSA, — соответственно в 43,4% и 71,3% случаев (T=4,0).

При распределении культур MSRA по фагогруппам установлено, что 47,8% штаммов принадлежали к III группе, 30,4% — к I, 13% — к V; 8,8% типировались фагами смешанных групп (I+III, I+V). У метициллинрезистентных стафилококков было определено 8 фаговаров, среди которых доминировали 85 (39,1%) и 52A (21,7%).

Выявлены различия литической активности фагов II и III групп в отношении MRSA и MSSA. Бактериофаги II группы не лизировали MRSA, в то же время MSSA типировались этой группой фагов в 23,4% случаев. Фаги III группы чаще лизировали резистентные к метицилину штаммы, чем чувствительные, — соответственно в 47,3% и 12,5% случаев (T=3,4).

Преимущественное распространение метициллинрезистентных стафилококков среди стафилококков I и III групп, очевидно, связано с повышенной способностью фагов этих групп к трандукции маркеров лекарственной устойчивости.

Данные изучения биологических свойств свидетельствуют о том, что MRSA обладают широким спектром факторов патогенности и достоверно чаще, чем чувствительные, продуцируют α -гемолизин (соответственно в 88,9% и 76,9% случаев), δ -гемолизин (в 95,9% и 76,5%), β -гемолизин (в 31,1% и 17,2%), фибринолизин (в 84,4% и 56,7%), гиалуронидазу (в 97,8% и 91,6%).

Выраженность факторов патогенности у MRSA, по-видимому, связана с тем, что в состав R-плазмид, кроме маркеров антибиотикоустойчивости, входят гены, ответственные за синтез биологически активных субстанций. Передача плазмид в популяциях стафилококков происходит с высокой частотой, что приводит к широкому распространению генов, кодирующих синтез факторов патогенности.

В результате изучения электрофограмм экзопродуктов метициллинрезистентных культур установлена гетерогенность белкового состава. В

протеннограммах насчитывалось от 10 до 22 фракций. Дифференциация белковых фракций по относительной скорости миграции и вычисление показателей подобия белковых спектров позволили разделить культуры стафилококков на 8 групп. Каждая группа состояла из культур, обладающих одинаковым «рисунком» спектра, и принята нами за один штамм (рис. 2).

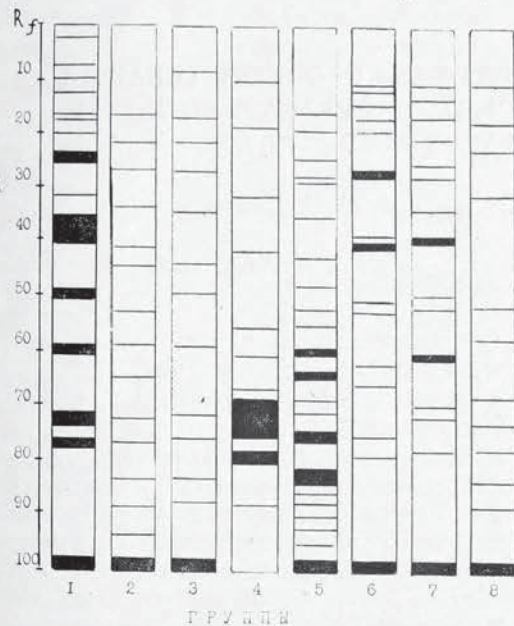


Рис. 2. Протеинограммы экзопродуктов метициллинрезистентных стафилококков.

В первую группу вошли 12 метициллинрезистентных стафилококков, спектр внеклеточных белков которых характеризовался 15 общими фракциями с R_f 2,5; 7,5; 10,0; 12,5; 16,25; 17,5; 20,0; 23,75 — 25,0; 31,25; 35,0 — 40,0; 48,75 — 50,0; 58,75 — 60,0; 71,25 — 73,75; 76,25 — 77,5; 97,5 — 100,0. Вторая группа из 2 культур имела 15 общих фракций с R_f 16,7; 21,4; 26,2; 33,3; 40,5; 44,0; 52,4; 58,3; 64,3; 70,2; 76,2; 83,3; 88,1; 92,9; 97,6 — 100,0. В составе остальных 6 групп было по одному штамму.

Следующий этап исследования заключался в сопоставлении электрофореграмм внеклеточных белков культур с их фаговаровой принадлежностью. Из 12 штаммов первой группы, объединенных ранее по сходству спектров внеклеточных белков, 4 принадлежали фаговару 85, остальные не типировались коммерческим набором бактериофагов. Во вторую группу вошли MRSA с фаговаром 85, не

типизируемые фагами, в третью и четвертую — стафилококки с фаговаром 94/96, в пятую — с фаговаром 94/95/96, в шестую — с фаговаром 80, в седьмую и восьмую — стафилококки, не типизируемые коммерческим набором бактериофагов.

ВЫВОДЫ

1. Среди *S. aureus*, циркулирующих в лечебных стационарах, MRSA составили 8,1%. Выявлены статистически значимые отличия MRSA, выделенных от различных источников.

2. Штаммы, устойчивые к метициллину, отличаются одновременной резистентностью к 5 — 9 антибиотикам (84,9%), продукцией гемолизина, фибринолизина, гиалуронидазы. MRSA устойчивы (56,6%) к литическому действию фагов коммерческого набора. Среди фаголизабельных доминируют фаговары 85 (39,1%) и 52A (21,7%).

3. Электрофоретический анализ экзобелков позволил дифференцировать MRSA, не типизируемые фагами, и отнести их к фаговару 85, а также выделить внутри фаговаров 85 и 94/96 два типа штаммов, различающихся по спектрам белкового состава.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акатов А. К., Бароян О. В., Беляков В. Д. и др. Стафилококки и стафилококковые инфекции. — Саратов, 1980.
2. Дегтева Г. К., Беляев Е. И., Калина А. П. // Журн. микробиол. — 1971. — № 8. — С. 112 — 116.
3. Зуева В. С., Дмитриенко О. А., Акатов А. К. и др. // Журн. микробиол. — 1988. — № 4. — С. 100 — 102.
4. Имшенецкая В. Ф. Проблемы стафилококковых инфекций. — Саратов, 1986.
5. Панченков Н. Р., Муразян Р. И., Палей О. С. // Антибиотики. — 1983. — № 10. — С. 767 — 771.
6. Смирнова А. М., Трояшкин А. А., Падерина Е. М. Микробиология и профилактика стафилококковых инфекций. — Л., 1977.
7. Электрофоретические методы идентификации стафилококков. — Горький, 1985.
8. Acar J. F. // Sem. Hop. Paris. — 1987. — Vol. 63. — P. 3542 — 3545.
9. Bradley J. M. // I international conf. of the hospital infection society. — England, 1987. — Ref. P. 2/1.
10. Gilder S. B. // S. Afr. Med. J. — 1986. — Vol. 70. — P. 520.
11. Haiduven-Sriffsiths D. // Amer. J. Infec. Contr. — 1988. — Vol. 16. — P. 123 — 127.
12. Parent X., Lionsguy G. // Biologiste. — 1987. — Vol. 21. — P. 541/45 — 545/49.
13. Scheito G. G., Valardo P. E. // J. Antimicrob. Chemother. — 1988. — Vol. 21. — P. 67 — 81.

Поступила 22.10.92.

LEADING SIGNS OF CURRENT METHICILLINRESISTANT STAPHYLOCOCCI

L. T. Musina, N. A. Semina, K. K. Gladkova,
O. S. Darbeeva

Summary

As a result of the combined study of the hospital strains *S. aureus* it is stated that methicillin-resistant strains are characterized

by simultaneous resistance to 5—9 antibiotics (84.9%), product of hemolysins, fibronolysin and hyaluronidase. MRSA are resistant (56.6%) to lytic action of phages of the commercial kit. Phages 85 (39.1%) and 52A (21.7%) prevail over phagolysed phages. Electrophoretic analysis of exoproteins permits to differentiate MRSA not typified by phages and to assign them to phage 85 as well as to set off within the phages 85 and 94/96 two types of strains varying in spectra of protein composition.

УДК 616.127—005.8—08—003.96

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НА РЕАДАПТАЦИЮ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Л. А. Лецинский, Б. Л. Мультиановский, С. Б. Пономарев

Кафедра внутренних болезней № 2 (зав.—проф. Л. А. Лецинский)
Ижевского медицинского института

Изыскание новых методов лечения инфаркта миокарда (ИМ) является одной из актуальных задач современной кардиологии [4]. В последнее время научно обоснованы и с успехом применяются в клинике такие препараты, которые объединены (с известной долей условности) в группы корректоров гемодинамики (КГ) и корректоров метаболизма (КМ). КГ (нитраты пролонгированного действия и антагонисты кальция) [8, 9] и КМ (анаболические стероиды, препараты аминокислот, концентрированные инсулино-глюкозные смеси) [5] способствуют ограничению очага некроза, ускорению рубцевания и, как следствие, улучшают прогноз как для жизни, так и для восстановления трудоспособности. При совместном применении КГ и КМ потенцируют эффект друг друга [2]. Однако вопрос о влиянии данной терапевтической комбинации на функциональное состояние миокарда, особенно в ранние сроки заболевания, требует дальнейшего изучения. Этой цели и была посвящена настоящая работа.

Было обследовано 146 мужчин в возрасте от 38 до 59 лет с достоверным по критериям ВОЗ ИМ. У 82 из них был крупноочаговый ИМ, у 64 — мелкоочаговый ИМ, у 51 — гипертоническая болезнь или симптоматическая гипертония, у 11 — постинфарктный кардиосклероз. У 9 больных течение ИМ сопровождалось осложнениями в раннем периоде заболевания

(кардиогенный шок, различные нарушения ритма, отек легких).

61 больной (1-я группа) получал терапию КГ (нитраты, антагонисты кальция), 85 (2-я) — комплексную медикаментозную терапию, включавшую в себя как КГ, так и КМ (анаболические стероиды, препараты аминокислот и эссенциальных фосфолипидов). Группы были сопоставимы как по исходной тяжести заболевания, так и по возрасту. Всем больным были проведены последовательно 3 велоэргометрические пробы: 1) на 12—20-й день ИМ — так называемая «ранняя» велоэргометрическая проба (РВЭП) [1, 3]; 2) на 30—35-й день ИМ (ВЭП) перед выпиской из стационара; 3) на 110—115-й день заболевания (ВЭП-2) перед предполагаемым окончанием амбулаторного периода реабилитации. С помощью оригинальной компьютерной программы «Плоран» [6, 7] в ходе всех трех исследований рассчитывали следующие показатели: толерантность к физической нагрузке (ТФН, Вт), объем выполненной работы (ОВР, кгм), продолжительность пробы (ПП, мин), достигнутую частоту сердечных сокращений (ДЧСС, мин⁻¹), хронотропный резерв сердца (ХРС, мин⁻¹), пульсовой предел толерантности (ППТ, %), инотропный резерв сердца (ИРС, кПа), двойное произведение (ДП, · 10⁻² ед.), индекс энергозатрат (ИЭЗ, ед.), экономичность работы сердца (ЭРС, ед.), экономичность