



РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ КООГУЛАЗОНЕГАТИВНЫХ СТАФИЛОКОККОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ У БОЛЬНЫХ КОНЬЮНКТИВИТАМИ

УДК 617.711-002
ГРНТИ 76.29.56
ВАК 14.00.08

© И. Н. Околов¹, П. А. Гурченко¹, А. В. Вохмяков²

¹ ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С. Н. Федорова, Санкт-Петербург

² «АО Сантэн», Москва

✧ **Введение.** Наиболее частыми возбудителями воспалительных заболеваний глаз инфекционной природы являются грамположительные микроорганизмы, в первую очередь стафилококки. **Цель.** Изучить распространенность коагулазонегативных стафилококков (КНС), выделенных у больных острыми и хроническими конъюнктивитами и оценить их резистентность к антибактериальным препаратам (АБП), применяемым в офтальмологии в виде глазных лекарственных форм. **Материал и методы.** В данном исследовании, проводившемся с марта 2007 по декабрь 2008 года, участвовало 1870 пациентов (2679 глаз) с клиникой и симптоматикой острого или хронического конъюнктивита. Выделение и идентификация возбудителей осуществлялись с помощью унифицированных методов. Оценка устойчивости выделенных возбудителей к АБП проводилась диско-диффузионным методом с учетом критериев NCCLS. **Результаты.** При исследовании отделяемого конъюнктивальной полости положительные посевы были получены в 968 (36,1 %) случаях из 2679 проб. По нашим данным, основными возбудителями бактериальных конъюнктивитов являлись *Propionibacterium* spp. (40,3 %), грамположительные кокки (32,9 %) и *Corynebacterium* spp. (18,5 %). Среди грамположительных кокков доля КНС составила до 75,3 %. В этой группе преобладали *S. epidermidis* (64,2 %) и *S. warneri* (17,9 %). За период наблюдения был изучен 181 штамм КНС. Из них 65 (35,9 %) были метициллин-резистентными и 116 (64,1 %) метициллин-чувствительными. Примерно половина изученных штаммов метициллин-резистентных КНС были устойчивы к ципрофлоксацину (47,7 %), офлоксацину (49,2 %), ломефлоксацину (55,4 %) и норфлоксацину (55,4 %). 38,5 % выделенных метициллин-резистентных КНС были также устойчивы к тобрамицину. Наименьшая доля резистентных штаммов метициллин-резистентных КНС регистрировалась к левофлоксацину (26,2 %). Резистентность выделенных метициллин-чувствительных КНС к левофлоксацину также была минимальной по сравнению с другими АБП, и составила 0,9 %. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют, что примерно половина изученных штаммов метициллин-резистентных КНС являлись резистентными к фторхинолонам предшествующих поколений. Резистентность выделенных КНС к левофлоксацину была наименьшей.

✧ **Ключевые слова:** конъюнктивит, коагулазонегативные стафилококки, резистентность к антибиотикам, фторхинолоны, левофлоксацин.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания глаз (ВЗГ) инфекционной природы продолжают оставаться актуальной офтальмологической проблемой [1, 12]. По данным отечественных и зарубежных авторов, бактериальные конъюнктивиты составляют от 40,2 до 73 % всех ВЗГ [4, 12]. Наиболее частыми возбудителями бактериальных конъюнктивитов у взрослых оказываются грамположительные микроорганизмы, в первую очередь стафилококки [2, 12].

Стафилококки являются грамположительными неспорообразующими неподвижными сферическими микроорганизмами. Они могут вызывать воспалительный процесс, размножаясь и широко распро-

страняясь в тканях и выделяя большое количество токсичных внеклеточных субстанций: экзотоксина, лейкоцидина, энтеротоксина. В зависимости от наличия либо отсутствия у них способности продуцировать фермент коагулазу они подразделяются на коагулазопозитивные и коагулазонегативные. Представителем коагулазопозитивных стафилококков выступает *Staphylococcus aureus*. К коагулазонегативным стафилококкам (КНС) относятся *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. capitis*, *S. intermedius*, *S. warneri*, *S. lugdunensis* и др. Стафилококки считаются нормальной микрофлорой кожи и слизистых, но вместе с тем часто могут быть возбудителями различных ВЗГ, таких как

острые и хронические конъюнктивиты, хронические блефариты, острые кератиты и острые эндофтальмиты.

В действительности вопрос о том, являются ли КНС представителями нормальной микрофлоры конъюнктивы или служат потенциальными источниками воспаления, дискутабелен. В особенности потому, что эти микроорганизмы по частоте встречаемости занимают лидирующие позиции среди возбудителей бактериальных инфекций глаз [2].

Тем не менее по литературным данным КНС могут быть выделены с конъюнктивы пациентов без явных признаков воспалительного процесса в 25–78 % случаев [2, 13]. Но количество высеваемых колониеобразующих единиц при этом невелико, поскольку в нормальных условиях конъюнктивы постоянно омывается слезой, содержащей бактерицидные компоненты, в частности лизоцим. При этом происходит как механическая элиминация бактерий, так и их ферментативный лизис. Колонизация конъюнктивы бактериями возможна лишь при нарушении механизма слезопродукции или слезоотведения, либо при изменении состава слезы, либо при селекции штаммов микроорганизмов, устойчивых к воздействию лизоцима и способных к адгезии к поверхности конъюнктивального эпителия.

При повреждении эпителия роговой оболочки, например вследствие травмы или хирургического вмешательства, КНС способны вызвать воспалительный процесс в роговице. В настоящее время эти возбудители занимают одно из ведущих мест в этиологической картине бактериальных кератитов. Так, по данным Р. Manikandan et al. (2005), КНС составили 20,9 % среди всех возбудителей кератитов. Среди них преобладали *Staphylococcus epidermidis* (57,1 %). На втором месте по частоте встречаемости выделялись *Staphylococcus hominis* (22,8 %) [10]. Исследование, проведенное Американским обществом катарактальных и рефракционных хирургов (Donnenfeld E. D. et al., 2005), показало, что в 2004 г. более 60 % кератитов после ЛАЗИК было вызвано *S. aureus* либо КНС.

По современным представлениям, КНС являются обычными представителями микрофлоры конъюнктивы у пациентов перед рефракционными операциями и операциями по поводу катаракты: 24,6 % и 28,3 % среди всей выделенной микрофлоры соответственно [3]. По данным зарубежных авторов, КНС высеваются из конъюнктивальной полости пациентов в возрасте старше 40 лет перед оперативными вмешательствами даже чаще — в 62–78 % случаев [8, 13]. Этот факт требует от офтальмохирурга уделения особого внимания профилактическим мероприятиям, поскольку в этиологической структуре

послеоперационных эндофтальмитов КНС также занимают лидирующую позицию, составляя 54,9 % по данным российских авторов и до 70 % — по данным зарубежных исследователей [2, 7].

В зависимости от чувствительности к метициллину, полусинтетическому антибиотику класса бета-лактамов, выделяют метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные штаммы стафилококков. В настоящее время метициллин-резистентными принято называть штаммы, устойчивые ко всем бета-лактамам антибиотикам. В офтальмологической литературе последних лет имеется значительное количество сообщений о том, что все большее количество стафилококков приобрело резистентность к АБП предшествующих поколений и все большее количество офтальмологических инфекций вызывают метициллин-резистентные штаммы [5, 6, 9]. При этом возрос удельный вес стафилококков, имеющих перекрестную резистентность не только к бета-лактамам, но и к другим классам АБП (аминогликозидам, фторхинолонам) [6, 9]. Более того, в одном из недавно проведенных исследований микрофлоры конъюнктивы клинически здоровых пациентов в возрасте старше 30 лет было доказано, что 52 % выделенных у них штаммов КНС были метициллин-резистентными, из которых более половины имели устойчивость к фторхинолонам [8].

Считается, что причинами такого сдвига явились неоправданное, подчас бесконтрольное применение пациентами АБП; преждевременное прекращение курсов антибиотикотерапии до достижения санации инфекции по мере улучшения клинической симптоматики; недостаточная суточная дозировка или постепенная отмена антибиотиков, приводящая к недостаточной концентрации препарата в очаге инфекции и, конечно, длительность повсеместного использования того или иного АБП в медицине.

Несмотря на то что плацебо-контролируемые исследования показали, что в 70 % случаев острых бактериальных конъюнктивитов удастся получить клиническое выздоровление на восьмые-десятые сутки при применении плацебо, общепринятым считается применять для лечения данных пациентов АБП местного действия (фторхинолоны, аминогликозиды), поскольку это позволяет достоверно сократить сроки лечения и снизить риск развития осложнений и хронизации инфекции [11].

Актуальным все же остается вопрос выбора АБП, поскольку в большинстве случаев пациентам с бактериальными конъюнктивитами лечение назначается эмпирически. Диагностика бактериальных конъюнктивитов в амбулаторных условиях проводится преимущественно по клиническим признакам

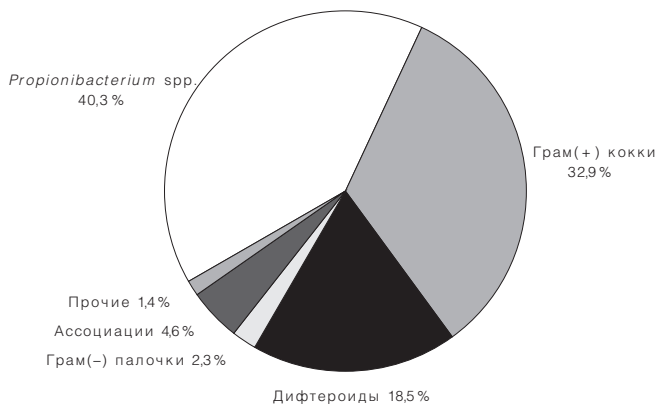


Рис. 1. Этиология бактериальных конъюнктивитов в 2007–2008 гг.

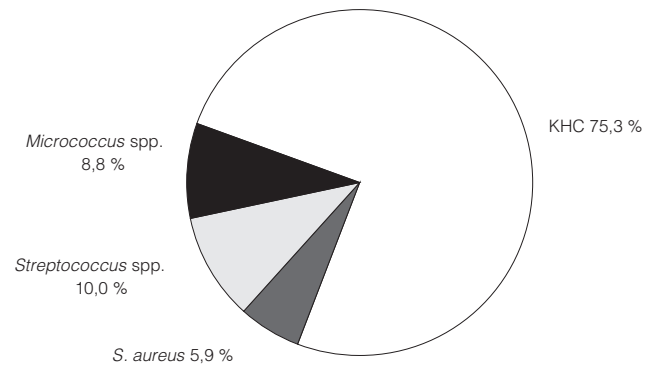


Рис. 2. Структура грамположительных возбудителей бактериальных конъюнктивитов в 2007–2008 гг.

и симптомам, а лабораторные методы исследования, как правило, не проводятся, или проводятся редко, что затрудняет осуществление рационального подбора препаратов, учитывая этиологическую картину конъюнктивита. В таких условиях при выборе АБП приходится руководствоваться данными мониторинга за наиболее типичными возбудителями ВЗГ и их чувствительностью к антибиотикам в каждом регионе. На этот вопрос, в частности, и призвана ответить наша работа.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель данного исследования состояла в изучении распространенности коагулазонегативных стафилококков (КНС), выделенных у больных острыми и хроническими конъюнктивитами и оценке их резистентности к АБП, применяемым в офтальмологии в виде глазных лекарственных форм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С марта 2007 по декабрь 2008 г. у 1870 пациентов (2679 глаз) с клиническими признаками и симптомами острого либо хронического конъюнктивита, включенных в данное исследование, были получены и исследованы образцы содержимого конъюнктивальной полости. Выделение чистой культуры бактерий проводили общепринятыми методами. Для идентификации микроорганизмов использовали планшеты с микролунками фирмы “PLIVA-Lachema Diagnostika” (Чехия). Оценка устойчивости выделенных возбудителей к АБП проводилась диско-диффузионным методом на агаре Мюллера–Хинтон (Bio-Rad Laboratories Ltd., США) с учетом критериев NCCLS. Интерпретация результатов проводилась на основании диаметра задержки роста исследуемых штаммов в сопоставлении с табличными данными. Для выявления резистентности к метициллину использовали метод скрининга на агаре.

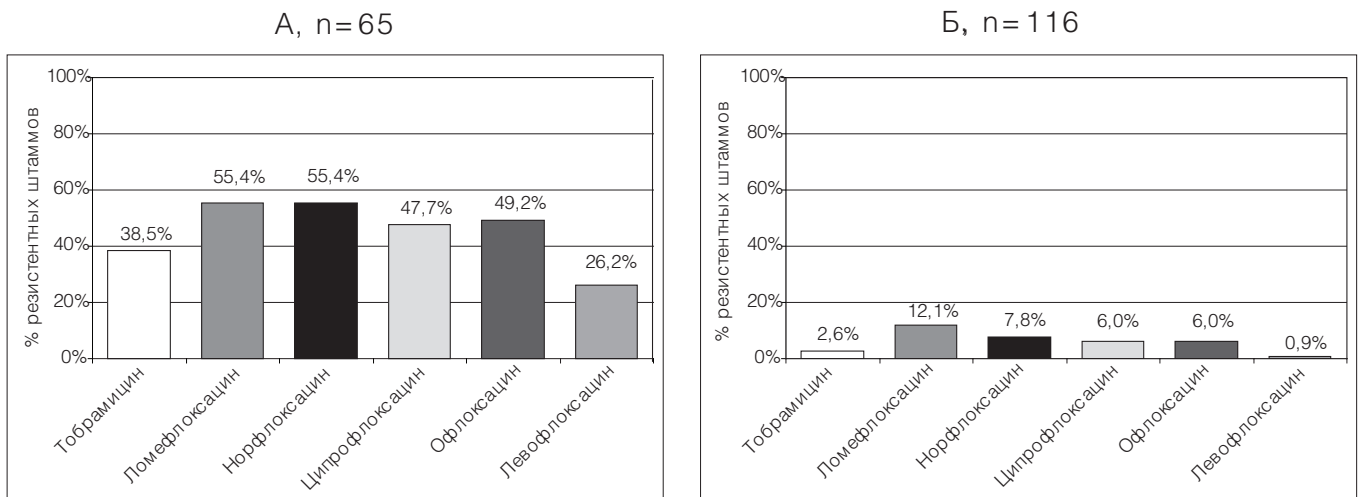
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При бактериологическом исследовании отделяемого конъюнктивальной полости положительные посевы были получены в 968 (36,1 %) случаях из 2679 проб. По нашим данным, основными возбудителями бактериальных конъюнктивитов являлись факультативные анаэробы *Propionibacterium* spp. (40,3 %) и грамположительные микроорганизмы. Доля последних в этиологической структуре бактериальных конъюнктивитов по суммарным данным 2007–2008 гг. составила 32,9 % (рис. 1). Дифтероиды (*Corynebacterium* spp.) выделялись в 18,5 % случаев. Доля грамотрицательных бактерий была невысокой — 2,3 %. В этой группе наиболее часто обнаруживались следующие микроорганизмы: *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens*. Прочие микроорганизмы выделялись в 1,4 %. В основном, бактериальная флора была выделена в монокультуре; в ассоциации только в 4,6 % случаев.

Среди грамположительных микроорганизмов КНС оказались ведущими возбудителями острых и хронических бактериальных конъюнктивитов в 2007–2008 гг. Их доля в этиологической структуре составила 75,3 % (рис. 2). Частота выделения *S. aureus* и бактерий рода *Streptococcus* за период наблюдения равнялась 5,9 % и 10,0 % соответственно. Штаммы *Micrococcus* spp. выделялись в 8,8 %.

В группе КНС преобладали *S. epidermidis* (64,2 %) и *S. warneri* (17,9 %), доля других видов была незначительна и колебалась от 0,4 % до 8,3 % (табл. 1).

За период наблюдения был изучен 181 штамм КНС. Из них 65 (35,9 %) оказались метициллин-резистентными и 116 (64,1 %) — метициллин-чувствительными. Примерно половина изученных штаммов метициллин-резистентных КНС были устойчивы к ципрофлоксацину (47,7 %), офлоксацину



Примечание: данные микробиологических исследований не всегда коррелируют с клиническими результатами

Рис. 3. Резистентность выделенных метициллин-резистентных (А) и метициллин-чувствительных (Б) коагулазонегативных стафилококков к антибактериальным препаратам

Таблица 1

Коагулазонегативные стафилококки, выделенные у больных конъюнктивитами в 2007–2008 гг. (n = 240 штаммов)

<i>S. epidermidis</i>	154	64,2 %
<i>S. warneri</i>	43	17,9 %
<i>S. coagulase negative</i>	20	8,3 %
<i>S. lugdunensis</i>	7	2,9 %
<i>S. capitis</i>	4	1,7 %
<i>S. cohnii</i>	4	1,7 %
<i>S. saprophyticus</i>	4	1,7 %
<i>S. hominis</i>	2	0,8 %
<i>S. haemolyticus</i>	1	0,4 %
<i>S. simulans</i>	1	0,4 %
Всего	240	100 %

(49,2%), ломефлоксацину (55,4%) и норфлоксацину (55,4%). 38,5% выделенных метициллин-резистентных КНС были также устойчивы к тобрамицину. Наименьшая доля резистентных штаммов метициллин-резистентных КНС регистрировалась к левифлоксацину (26,2%). Резистентность выделенных метициллин-чувствительных КНС к левифлоксацину также была минимальной по сравнению с другими АБП и составила 0,9% (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что на конъюнктиве пациентов с клиническими признаками и симптомами острого либо хронического конъюнктивита наиболее часто встречаются факультативные анаэробы *Propionibacterium* spp. и грамположительные микроорганизмы. Среди грамположительных микроорганизмов коагулазонегативные

стафилококки остаются ведущими возбудителями воспалительного процесса. При этом более трети из них имеют устойчивость к метициллину. Полученные результаты свидетельствуют, что большое количество изученных штаммов метициллин-резистентных коагулазонегативных стафилококков являлись также резистентными к фторхинолонам предшествующих поколений и тобрамицину. Резистентность выделенных коагулазонегативных стафилококков к левифлоксацину оказалась наименьшей. С учетом широкой распространенности данных возбудителей воспалительных заболеваний глаз в популяции исследования в этой области дают возможность офтальмологу сделать правильный выбор наиболее оптимального антибактериального препарата для его применения как с лечебной, так и с профилактической целью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Майчук Ю. Ф. Глазные инфекции // РМЖ. — 1999. — Т. 7, № 1(85). — С. 16–20.
2. Околов И. Н., Гурченко П. А., Вохмяков А. В. Резистентность коагулазонегативных стафилококков, выделенных у больных с конъюнктивитами и послеоперационными эндофтальмитами к антибактериальным препаратам // Рецпт. VII Съезд офтальмологов Республики Беларусь. — Минск, 23–24 ноября 2007. — С. 452–457.
3. Околов И. Н., Гурченко П. А. Резистентность к антибиотикам нормальной микрофлоры конъюнктивы у пациентов перед офтальмохирургическими операциями. // Офтальмологические ведомости. — 2008. — Т. 1, № 4. — С. 59–62.
4. Южаков А. М., Травкина А. Г., Киселева О. А. и др. Статистический анализ глазной заболеваемости и инвалидности по РСФСР // Вестник офтальмологии. — 1991. — № 2. — С. 5–7.
5. Calderón-Jaimes E. et al. Epidemiology of drug resistance: the case of *Staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci infections // Salud. Publica Mex. — 2002. — Vol. 44, № 2. — P. 108–112.

6. Goldstein M. H., Kowalski R. P., Gordon Y. J. Emerging fluoroquinolone resistance in bacterial keratitis: a 5-year review // *Ophthalmology*. — 1999. — Vol. 106, № 7. — P. 1313–1318.
7. Han D. P., Wisniewski S. R., Wilson L. A. et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study // *Am. J. Ophthalmol.* — 1996. — Vol. 122. — P. 1–17.
8. Hori Y. et al. Fluoroquinolone-resistant bacteria and methicillin-resistant Staphylococci from normal preoperative conjunctiva // *J. Cataract & Refractive Surg.* — 2008. — Vol. 34. — P. 711–712.
9. Lambert S. R., Stern W. H. Methicillin- and gentamicin-resistant Staphylococcus epidermidis endophthalmitis after intraocular surgery // *Am. J. Ophthalmol.* — 1985. — Vol. 99. — P. 725–726.
10. Manikandan P. et al. Speciation of Coagulase Negative Staphylococcus causing Bacterial Keratitis // *Indian Journal of Ophthalmology*. — 2005. — Vol. 53, № 1. — P. 59–60.
11. Sheikh A., Hurwitz B. Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis update. // *Br. J. Gen. Pract.* — 2005. — Vol. 55. — P. 962–964.
12. Smith J. Bacterial conjunctivitis // *Clin. Evid.* — 2004. — № 12. — P. 926–932.
13. Ta C. N. et al. Prospective randomized comparison of 1-day versus 3-day application of topical levofloxacin in eliminating conjunctival flora // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 17, № 5. — P. 689–695.

ANTIBIOTIC RESISTANCE PATTERNS OF CONJUNCTIVAL COAGULASE-NEGATIVE STAPHYLOCOCCI ISOLATES

Okolov I. N., Gurchenok P. A., Vokhmyakov A. V.

✧ **Summary. Introduction.** The most common cause of inflammatory infectious eye diseases is gram-positive microorganisms, first of all *Staphylococci*. **Purpose.** To study the epidemiology of coagulase-negative *Staphylococci* (CNS) isolated from patients with acute and chronic conjunctivitis and to evalu-

ate antibiotic resistance patterns of isolated CNS. **Methods.** From March, 2007 until December, 2008, 2,679 eyes of 1,870 patients with symptoms and signs of acute or chronic conjunctivitis were evaluated. Isolation and identification of causative bacterial flora were performed according to unified methods. Evaluation of antibiotic resistance patterns was carried out by disc diffusion method according to NCCLS criteria. **Results.** Of the 2,679 eyes, 968 (36.1 %) had positive conjunctival cultures. Isolated bacteria were *Propionibacterium* spp. (40.3 %) followed by gram-positive cocci (32.9 %) and *Corynebacterium* spp. (18.5 %). Among gram-positive cocci, CNS were the most frequent isolated microorganisms (75.3 %). In the CNS group, *S. epidermidis* (64.2 %) and *S. warneri* (17.9 %) were dominating. We studied 181 isolated CNS strains. Among them, 65 (35.9 %) were Methicillin-resistant (MRCNS) and 116 (64.1 %) were Methicillin-susceptible (MSCNS). About a half of isolated MRCNS were resistant to Ciprofloxacin (47.7 %), Ofloxacin (49.2 %), Norfloxacin (55.4 %) and Lomefloxacin (55.4 %). 38.5 % of isolated MRCNS were also resistant to Tobramycin. The lowest resistance rate of isolated MRCNS was found to Levofloxacin (26.2%). Among isolated MSCNS strains the resistance to Levofloxacin was also the lowest compared to other antibiotics (0.9 %). **Conclusion.** The present data show that approximately a half of studied Methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococci* strains were resistant to earlier generations of fluoroquinolones as well. We also found high susceptibility and low resistance rate of isolated CNS to Levofloxacin.

✧ **Key words:** conjunctivitis, coagulase-negative Staphylococci, antibiotic resistance, fluoroquinolones, levofloxacin.

Сведения об авторах:

Околов Игорь Николаевич — к. м. н., врач высшей категории, заведующий клинико-бактериологической лабораторией ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова. 192283, Санкт-Петербург, ул. Я. Гашека, д. 21. E-mail: oko99@mail.ru

Гурченко Полина Александровна — врач-офтальмолог, аспирант кафедры офтальмологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: polinka_gur@mail.ru

Вохмяков Александр Владимирович — врач-офтальмолог, менеджер по продукции, Московское представительство «АО Сантэн», 119049, Москва, Мытная ул., д. 1 оф. 13. E-mail: A.Vokhmyakov@gmail.com

Okolov Igor Nikolaevich — MD, candidate of medical science, head of the Clinical Bacteriological Laboratory. Sv. Fyodorov Eye Microsurgery Complex, St.Petersburg Branch. 192283, Russia, St.Petersburg, Yaroslava Gasheka st., 21. E-mail: oko99@mail.ru

Gurchenok Polina Alexandrovna — ophthalmologist, research student, Department of Ophthalmology of the Saint-Petersburg Medical Academy of Post-Graduate Education. 191015, Russia, St.Petersburg, Kirochnaya st., 41. E-mail: polinka_gur@mail.ru

Vokhmyakov Alexander Vladimirovich — ophthalmologist, product manager, Santen Oy Representation in Moscow. 119049, Russia, Moscow, Mytnaja st., 1, office 13. E-mail: A.Vokhmyakov@gmail.com