

С. С. Сімонов, В. В. Ложкін

Національна медична академія
післядипломної освіти імені
П.Л. Шупика (м. Київ)

«ГВКГ» МО України (м. Київ)

© С. С. Сімонов, В. В. Ложкін

**ПОЛІРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ
ГОСПИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ
К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ
И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ РАЗВИТИЯ**

Резюме. У статті розглянуто проблему резистентності та полі-резистентності збудників госпітальної інфекції у ВРІТ та можливі механізми розвитку нечутливості до антибактеріальних препаратів.

Ключові слова: полірезистентність, госпітальний штамп, нозокоміальна інфекція.

Вступ

Останнім часом в усьому світі відзначається значне зростання стійкості госпітальних штамів, збудників нозокоміальної інфекції до антибактеріальних препаратів. Виникнення антимікробної резистентності є біологічною відповіддю на використання антибіотиків (АБ), які становлять селективний тиск, що сприяє відбору, виживанню та розповсюдженню резистентних штамів мікроорганізмів.

Резистентність до антибактеріальних препаратів має велике соціально-економічне значення і в розвинутих країнах світу та розглядається як загроза національній безпеці [1]. Інфекції, спричинені резистентними штамми, відрізняються тривалим перебігом, збільшують перебування хворого у стаціонарі, погіршують прогноз видужання пацієнтів.

Під резистентністю (стійкістю) розуміють здатність мікроорганізму переносити значно більші концентрації антибактеріального препарату, ніж інші мікроорганізми даного штаму (виду), або розвиватися при концентраціях антибіотиків, які перевищують терапевтичні дози для макроорганізму.

Під полірезистентністю, або мультирезистентністю (multiresistance), розуміють резистентність мікроорганізму до двох або більше антимікробних препаратів різних груп чи різних поколінь однієї групи [2].

Матеріали та методи

Ретроспективно нами проаналізовано історії хвороб хворих, які перебували на лікуванні у ВРІТ (для хірургічних хворих) ГВМКЦ «ГВКГ» у 1998—2008 рр. Перебіг основного захворювання у цих хворих ускладнився нозокоміальною інфекцією.

Результати дослідження та їх обговорення

При проведенні мікробіологічного скринінгу у 1998—2008 рр. досліджено 1402 зразків клінічного матеріалу (мокротиння, змив із слизової оболонки бронхів, кров, сеча, вміст гнійника, аспірат із глибоких відділів рани та гнійників, інтраопераційний матеріал, виділення із дренажів та

катетерів, вміст плевральної та черевної порожнини) і виділено 388 штамів мікроорганізмів: *Staphylococcus spp.* — 50 (12,9%) штамів, *Streptococcus spp.* — 45 (11,6%), *Enterococcus spp.* — 41 (10,6%), представники родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *Proteus spp.*, *S. freundii*) — 127 (32,7%) штамів, неферментуючих грамнегативних бактерій (НГНБ) *Pseudomonas spp.* та *A. lwoffii* — 124 (31,9%) (див. рис. 1).

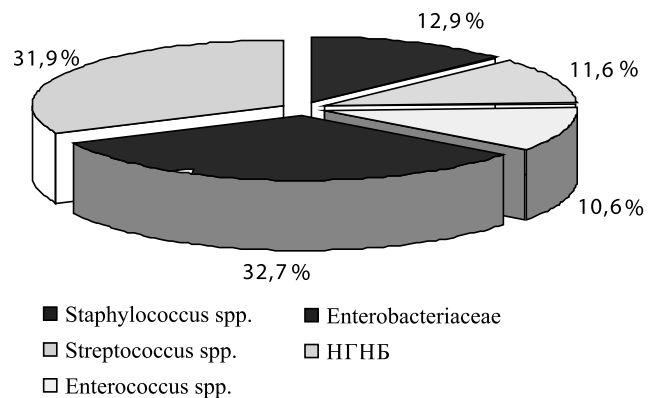


Рис. 1. Основні мікроорганізми, які були виділені з клінічного матеріалу від хворих ВРІТ (для хірургічних хворих)

У літературі широко використовується термін «госпітальний штамп» мікроорганізму, однак єдиного визначення цього поняття не існує. Найчастіше під госпітальними штамми розуміють культури, які виділяються у хворих у стаціонарі і характеризуються яскраво вираженою резистентністю до деякої кількості антибіотиків. Виходячи з набутої полірезистентності виділених нами штамів ми розцінюємо їх як госпітальні штамми збудників нозокоміальної інфекції.

Ретроспективно ми дослідили наявність полірезистентних штамів збудників госпітальної інфекції у ВРІТ (для хірургічних хворих) та прослідкували тенденцію до зміни полірезистентності протягом 1998—2008 рр.

Як свідчать дані табл. 1, збудники нозокоміальної інфекції у ВРІТ (для хірургічних хворих) мають значну полірезистентність до антибактеріальних препаратів. Найбільшу мають представники НГНБ (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) — понад 82,0—85,0%, трохи меншої полірезистентності



набули представники *Enterococcus spp.* — 76,0—77,0%, родини *Enterobacteriaceae* — 72,0—78,0% та *Staphylococcus spp.* — 71,0—75,0%. Значно менша полірезистентність до антимікробних препаратів у *Streptococcus spp.* — 43,0—46,0%. Ми прослідкували за тенденцією зміни полірезистентності до АБ у цих групах збудників нозокоміальної інфекції та зробили висновки, що найбільшим темпом набувають полірезистентності до АБ представники родини *Enterobacteriaceae* — 6,0%, найменшої представники *Enterococcus spp.* — 1,0%, а представники *Streptococcus spp.* збільшили чутливість до антимікробних препаратів на 3,0%.

Таблиця 1

Полірезистентність до антибактеріальних препаратів штамів збудників нозокоміальної інфекції у ВРІТ (для хірургічних хворих) у 1998—2008 рр.

| Період дослідження | Мікроорганізми | | | | |
|--------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|-------|----------------------------------|
| | <i>Staphylococcus spp.</i> | <i>Streptococcus spp.</i> | <i>Enterococcus spp.</i> | НГНБ | Родина <i>Enterobacteriaceae</i> |
| 1998—2002 рр. | 71,0% | 46,0% | 76,0% | 82,0% | 72,0% |
| 2003—2008 рр. | 75,0% | 43,0% | 77,0% | 85,0% | 78,0% |

Резистентні штами мікроорганізмів виникають при зміні генома бактеріальної клітини у результаті спонтанних мутацій. У процесі селекції через вплив хіміотерапевтичних сполук чутливі мікроорганізми гинуть, а резистентні зберігаються, розмножуються й розповсюджуються в навколишньому середовищі. Придбана резистентність закріплюється і передається у спадщину наступним генераціям бактерій [1].

Спонтанні мутації відбуваються з низькою частотою, приблизно одна мутація на 10^8 — 10^9 мікробних клітин протягом однієї клітинної генерації. Однак при великій кількості клітин у бактеріальній популяції ймовірність виникнення в будь-якому гені мутації, що приводить до перетворення чутливих до даного лікарського препарату клітин у резистентні, досить велика. В окремих випадках у результаті мутації тільки в одному локусі генома бактеріальна клітина після першого контакту з хіміотерапевтичним препаратом набуває стійкості до високих концентрацій препарату.

Найчастіше механізмом резистентності є здатність мікроорганізмів виробляти ферменти, які інактивують антибактеріальні препарати. Характерний приклад стійкості цього типу — здатність бета-лактамаз (пеніциліназ) бактерій гідролізувати β -лактамі кільця пеніцилінів і цефалоспоринів. У результаті розриву β -лактамного зв'язку антибіотики втрачають свою специфічну активність відносно мікроорганізмів. β -лактамази бувають як широкого спектра дії, що розщеплюють пеніциліни і цефалоспорини, так і вузького — активні у відношенні тільки однієї із груп цих анти-

біотиків. Пеніцилінази грампозитивних мікроорганізмів є ферментами, що індукуються, тому їх синтез починається тільки в момент контакту бактерії з β -лактамами. При цьому пеніциліназа вивільняється з бактеріальних клітин та інактивує антибіотик у міжклітинному просторі. У той же час β -лактамази грамнегативних бактерій детоксицирує антибіотик у периплазматичному просторі. У такий спосіб вони інактивують бета-лактами, що проникли крізь зовнішню мембрану ще до того, як антибіотик зв'язався з ферментами, які беруть участь у синтезі клітинної стінки. Пеніцилінази резистентних грамнегативних мікроорганізмів синтезуються конститутивно і постійно перебувають у периплазматичному просторі.

Ми дослідили наявність плазмідних β -лактамаз класу А стафілококів у збудників нозокоміальної інфекції у ВРІТ (для хірургічних хворих) протягом 1998—2008 рр. Для визначення наявності цих β -лактамаз порівняли резистентність мікроорганізмів відносно природних, полусинтетичних пеніцилінів та оксациліну (табл. 2).

Таблиця 2

Резистентність збудників нозокоміальної інфекції до антибіотиків

| Антибіотик | <i>Staphylococcus spp.</i> (n=150) | Родина <i>Enterobacteriaceae</i> (n=327) |
|------------|------------------------------------|--|
| Пеніцилін | 147 / 80,0 | — |
| Ампіцилін | 146 / 78,0 | 307 / 77,8 |
| А / СБ | 142 / 15,0 | 320 / 20,0 |
| А / КК | 142 / 25,0 | 320 / 20,0 |
| Оксацилін | 146 / 25,0 | — |

Примітка: у чисельнику — кількість штамів мікроорганізмів, у яких визначали чутливість у відношенні даного антибіотика; у знаменнику — із них відсоток резистентних відносно даного антибіотика.

За даними табл. 2 53,0—55,0% штамів *Staphylococcus spp.* виробляють β -лактамази класу А.

Серед грамнегативних мікроорганізмів здатність виробляти β -лактамази класу А — 57,8%.

Стійкість представників родини *Enterobacteriaceae* (приблизно 30,0% штамів) до цефалоспоринів I — III поколінь (ЦФ I — III), природних пеніцилінів та АП зумовлена плазмідними β -лактамазами розширеного спектра класу А. Окремі представники сімейства *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Providencia spp.*), а також *Pseudomonas aeruginosa* демонструють здатність до продукції «індуцибельних» хромосомних цефалоспориноз, що характеризуються високою спорідненістю до цефалоспоринів III покоління. Індукція цих хромосомних бета-лактамаз в період застосування цефалоспоринів III покоління у результаті призводить до формування резистентності до всіх доступних цефалоспоринів.

Ми дослідили наявність плазмідних β -лактамаз класу А розширеного спектра дії та хромосомних

β -лактамаз класу В у грамнегативних збудників нозокоміальної інфекції у ВРІТ (для хірургічних хворих) протягом 1998—2008 рр. Для визначення наявності цих β -лактамаз порівняли резистентність мікроорганізмів відносно цефалоспоринів III покоління та представника цефаломіцинів — цефокситину і карбапенемів відповідно [1]. (див. табл. 3).

Таблиця 3

Резистентність представників родини *Enterobacteriaceae* до антибактеріальних препаратів

| Антибіотик | Родина <i>Enterobacteriaceae</i> (n=327) |
|-------------|--|
| Цефокситин | 214 / 23,6 |
| Цефоперазон | 296 / 45,8 |
| Цефотаксим | 296 / 43,3 |
| Цефтазидим | 284 / 40,0 |
| Іміпенем | 295 / 4,21 |
| Меропенем | 293 / 4,3 |

Примітка: у чисельнику — кількість штамів мікроорганізмів, у яких визначали чутливість відносно даного антибіотика; у знаменнику — із них відсоток резистентних відносно даного антибіотика.

Як свідчать дані таблиці здатність виробляти β -лактамазу класу А розширеного спектра дії набули від 16,4 до 22,2% штамів представників родини *Enterobacteriaceae*, а 4,3% цих штамів виробляють хромосому β -лактамазу класу В.

Висновки

Практично будь-яка молекула антибіотика може інактивуватися в мікробній клітині за рахунок певного механізму резистентності, тому через деякий час після початку використання нового препарату відзначають поширення детермінант резистентності до цього препарату в плазмидах і транспозонах. У зв'язку із цим ефективність кожного антибіотика починає зменшуватися, що зумовлює необхідність синтезу нових антимікробних препаратів.

За період 1998—2008 рр. у ВРІТ ГВМКЦ «ГВКГ» відзначається тенденція до зростання резистентності збудників госпітальної інфекції до антибактеріальних препаратів та збільшення кількості полірезистентних штамів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Стачунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Стачунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов. — М., 2002. — С. 381.

2. Стецюк О.У. Антибиотикорезистентность, вопросы и ответы / О.У.Стецюк. [Електронний ресурс]:— Режим доступу: <http://www.antibiotic.ru/faq.php?cat=4>

ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГОСПИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ РАЗВИТИЯ

С. С. Симонов, В. В. Ложкин

POLYRESISTANCE OF HOSPITAL INFECTIONS AGENTS TO ANTIBIOTICS AND MECHANISMS OF ITS DEVELOPMENT

S. S. Simonov, V. V. Lozhkin

Резюме. В статье рассмотрена проблема резистентности и полирезистентности возбудителей госпитальной инфекции в ОРИТ и возможные механизмы развития нечувствительности к антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: полирезистентность, госпитальный штамм, нозокомиальная инфекция.

Summary. Issues of antibiotic resistance and polyresistance among nosocomial pathogens in the intensive care unit and potential mechanisms of antimicrobial resistance are reviewed in this paper.

Key words: polyresistance, nosocomial pathogens.