

РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ГРАМНЕГАТИВНИХ БАКТЕРІЙ, ЩО ПРОДУКУЮТЬ β -ЛАКТАМАЗИ РОЗШИРЕНОГО СПЕКТРА, РОЛЬ «АНТИМІКРОБНОГО СТЮАРДШИПУ» У БОРОТЬБИ З РЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Л. В. Шевченко, А. М. Строкань, Б. С. Литвин, О. А. Азимцева

Резюме. Було проаналізовано мікробний пейзаж культур, виділених із клінічного матеріалу відділень хірургічного профілю КЛ «Феофанія» протягом шести місяців 2015 року, та вивчено розповсюдження БЛРС серед ентеробактерій.

Ключові слова: антибактеріальна резистентність, БЛРС.

β -лактамі антибіотики є класом антимікробних препаратів, які найчастіше використовують при лікуванні госпітальних та позалікарняних інфекцій. Однак їх ефективність може бути знижена у зв'язку з появою резистентних штамів, що продукують БЛРС (β -лактамази розширеного спектра).

З відкриттям О. Флемінгом пеніциліну у 1928 році людство перегорнуло сторінку історії існування без ризику смерті від банальних інфекцій. Прогрес та технологічний стрибок у сферах життєдіяльності людини був пов'язаний з тим, що за короткий проміжок часу антимікробні препарати зберегли і продовжують зберігати життя мільйонів людей.

Із синтезом нових класів антимікробних препаратів прийшло і розуміння певних проблем, які пов'язані з їх широким використанням.

У 70-х роках минулого століття в медичній літературі почали з'являтися повідомлення про виділені штами, які резистентні до окремих АМП (антимікробних препаратів).

Відомо, що селективний тиск на збудники захворювань внаслідок використання АМП призводить до росту резистентності мікроорганізмів. На відміну від природної резистентності, яка є постійною видовою ознакою і клінічною ефективністю АМП, на підставі даних ідентифікації мікроорганізмів набута резистентність обумовлена мутаціями власних генів або придбанням нової генетичної інформації.

Відомо декілька типів набутої резистентності, які залежать від виду мікроорганізмів і відрізняються за механізмом реалізації.

Найбільш розповсюдженими є такі: ферментативна інактивація антибіотиків (наприклад, β -лактамази руйнують пеніциліни і цефалоспорини, а ферментативна модифікація аміноглікозидів призводить до втрати здатності зв'язуватися із субодинамицами рибосом);

модифікація мішені (наприклад, зміна пеніцилінзв'язуючих білків мікроорганізмів призводить до зниження їх спорідненості з β -лактамами);

активний ефлюкс АМП із клітини (наприклад, ефлюксфторхінолонів або β -лактамів синьогнійної палички);

зниження проникаючої здатності (проникності зовнішньої клітинної стінки грамнегативних збудників для аміноглікозидів);

формування метаболічного шунта або обхідний шлях синтезу певних біологічних речовин для життєдіяльності (наприклад, при формуванні стійкості до сульфаніламідів) [2].

Серед найважливіших проблем, які пов'язані з резистентністю нозокоміальної мікрофлори, є такі:

полірезистентність і панрезистентність у *P. aeruginosa*;

метицилінорезистентність *S. aureus*;

полірезистентність грамнегативних мікроорганізмів, пов'язана з продукцією БЛРС.

Термін « β -лактамази розширеного спектра» (від англ. *extended-spectrum β -lactamases* – *ESBL*) об'єднує велику кількість бактеріальних ферментів, які відрізняються здатністю гідролізувати оксиміно- β -лактами (цефалоспорини III–IV поколінь і азтреонам) поряд з пеніцилінами і ранніми цефалоспоринами та проявляти

чутливість до інгібіторів (клавуланової кислоти, сульбактаму, тазобактаму) [5].

Найбільш високу активність проявляють тільки карбапенеми.

Більшість БЛРС є похідними широко розповсюджених пеніциліназ TEM-1, TEM-2 і SHV-1 і відрізняються від них поодинокими амінокислотними замінами, які розширюють спектр ферментативної активності [5].

БЛРС є представниками класів A і D згідно з класифікацією K. Bush, G. Jacoby і A. Medeiros та належать до функціональних груп 2be, 2d.

Найважливіше значення має продукція β -лактамазграмнегативних бактерій, адже згідно з літературними даними саме вони займають домінуюче положення в структурі збудників нозокомінальних інфекцій у стаціонарах різних країн світу.

Небезпека інфікування бактеріями, продуцентами БЛРС обумовлена такими обставинами: резистентність цих бактерій до усіх пеніцилінів і цефалоспоринів, що обмежує використання важливих класів антибіотиків;

супутня полірезистентність до інших класів антимікробних препаратів (аміноглікозидів, фторхінолонів та ін.); швидке розповсюдження БЛРС серед грамнегативних бактерій, у т.ч. які належать до інших родів;

проблематичне виявлення БЛРС загальноприйнятими методами;

доволі часто клінічна неефективність лікування, зростання летальності у порівнянні з інфекціями, викликаними збудниками, що не продукують БЛРС;

економічні збитки, які пов'язані з ускладненням мікробіологічної діагностики, витратами на інфекційний контроль, необхідністю використання дорогих антибіотиків, клінічною неефективністю і додатковими витратами у зв'язку зі збільшенням терміну перебування у стаціонарі [4].

Цефалоспорини III покоління з розширеним спектром активності, які з'явилися на початку 1980-х років, були стійкими до дії усіх відомих на той час β -лактамаз (TEM-1, TEM-2, SHV-1, OXA-1). Буквально через рік після використання цефотаксиму в Аргентині були виявлені перші резистентні штами *K. pneumoniae*, які продукували БЛРС. У середині 80-х років минулого століття також були виявлені БЛРС в Англії,

Германії та Франції. На сьогодні ці ферменти широко розповсюджені в більшості країн світу. Найчастіше продуцентами є нозокомінальні штами *Klebsiella spp*, рідше *E. coli*, *P. mirabilis*. Продукція БЛРС відзначається і в інших представників родини *Enterobacteriaceae*, а також у деяких неферментуючих паличок, включаючи *P. aeruginosa*.

За даними багатоцентрових міжнародних досліджень, частота БЛРС серед нозокомінальних штамів *E. coli*, *Klebsiella spp*, *P. mirabilis* у більшості країн Європи, включаючи Англію, Швейцарію, Іспанію, Польщу, Голландію, Німеччину, Францію, Бельгію, від 0,1–10 %, а в деяких країнах, наприклад Португалії, Італії, Турції і Греції, коливається в межах 10–27 % [4].

За даними, які були отримані в НДІ антимікробної хіміотерапії при проведенні багатоцентрових досліджень у містах Росії, виявилось, що майже 60 % ентеробактерій у ВАІТ є продуцентами БЛРС [4].

Найбільше розповсюдження мали β -лактамази СТХ-М типу, які на відміну від «класичних» БЛРС TEM і SHV типів мають вищу гідролітичну активність відносно багатьох β -лактамних антибіотиків, включаючи цефотаксим, цефтріаксон і цефепім [1].

Швидкому розповсюдженню у світі БЛРС типу СТХ-М сприяє також здатність передаватися з різними генетичними елементами (плазмідами, інтегронами, транспозонами) [3].

При проведенні досліджень клінічного матеріалу з відділень хірургічного профілю КЛ «Феофанія» було проаналізовано 326 зразків.

Виділення та ідентифікація досліджених штамів проводилися згідно з наказом № 535 від 22 квітня 1985 р. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» загальноприйнятими методами та частково за допомогою автоматичного баканалізатора Vitek.

Чутливість мікроорганізмів визначалася дискосифузійним методом та за допомогою автоматичного баканалізатора Vitek.

Результати оцінювалися відповідно до наказу № 167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».

Проаналізувавши структуру виділених мікроорганізмів, отримали такі дані:

серед бактерій, які склали мікробний пейзаж, лідерами були БГКП (бактерії групи кишкової палички), на долю яких припадало 31 %;

доволі часто виділялися *Enterococcus spp.*, *S. aureus*, *Pseudomonas. spp.*, які склали 18, 17 і 12 % відповідно;

серед БГКП найчастіше виділялися *E. coli* (47 %), *K. pneumoniae* (20 %), *P. mirabilis* (12 %). Решта виділених ентеробактерій коливалася в межах 2–9 % (рис. 1).

В останні десятиліття відзначається постійний ріст БЛРС-продукуючих грамнегативних бактерій, особливо у ВАІТ (відділення анестезіології та інтенсивної терапії). Адже в цих відділеннях є постійний контакт медичного персоналу з пацієнтами під час проведення інвазивних процедур та використання АМП.

Згідно з проведеними дослідженнями 60 % бактерій родини *Enterobacteriaceae* у ВАІТ виявилися продуцентами БЛРС. Лідерами були *E. coli* (30 %) та *Klebsiella spp* (20 %).

Відомо, що БЛРС давно реєструються і в інших відділеннях стаціонарів, а також у амбулаторній практиці.

Особливу тривогу також викликає поява БЛРС-продукуючих ентеробактерій у Центрі нейрохірургії. Лідером серед культур була *Klebsiella spp*, частота виділення якої коливалася в межах 40 %.

Рідше зустрічалися БЛРС-продукуючі ентеробактерії у таких відділеннях, як: Центр ендоскопічної та загальної хірургії (21 %) та Центр судинової хірургії (13 %).

Не було виявлено продуцентів β-лактамаз широкого спектра у Центрі загальної та ендоскопічної торакальної хірургії, Центрі загальної гінекології, гінекологічної ендокринології та репродуктивної медицини, Центрі ортопедії, травматології та спортивної медицини.

Проаналізувавши отриману чутливість бактерій родини *Enterobacteriaceae* до АМП, було відзначено дуже низьку активність цефалоспоринов III–IV поколінь (рис. 2).

Необхідно пам'ятати, що всі штами, що продукують БЛРС, повинні розглядатися як резистентні до будь-яких оксиміно-беталактамів, включаючи цефепім, незалежно від рівня їх стійкості *in vitro*, хоча ефективність цефепіму окремих БЛРС-продукуючих штамів показана в деяких модельних і експериментальних фармакодинамічних дослідженнях, а також на прикладі деяких клінічних випадків [1].

Помірну резистентність виділені ентеробактерії проявляли також до аміноглікозидів. Серед цього класу антибіотиків найбільш активним був амікацин (77 %).

Невисокою активністю характеризувалися фторхінолони.

Серед інгібіторзахищених β-лактамів, які створені для подолання резистентності, пов'я-

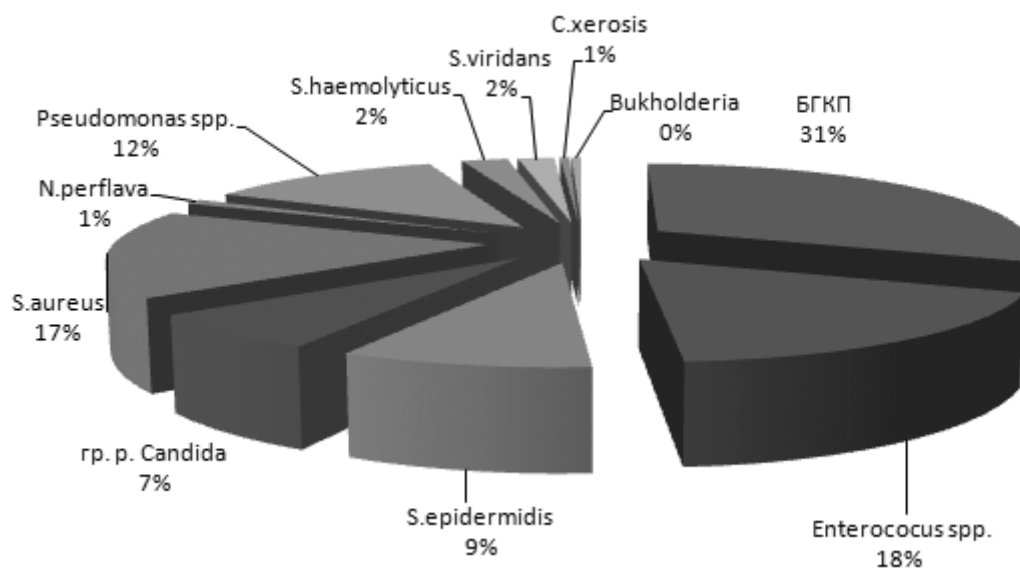


Рис. 1. Бактеріологічний пейзаж виділених мікроорганізмів

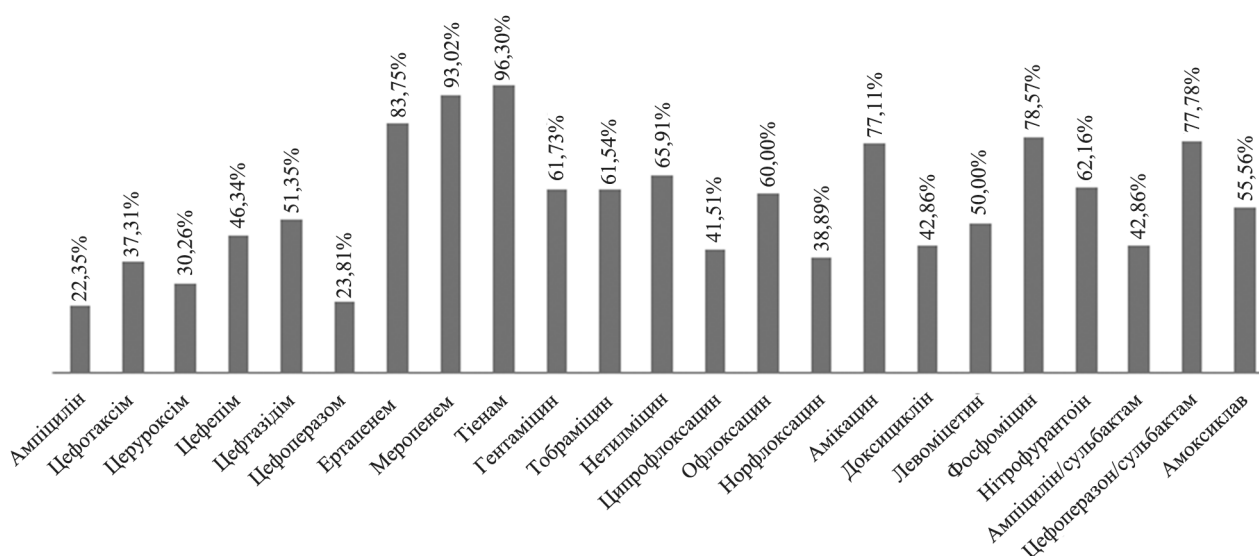


Рис. 2. Чутливість ентеробактерій до АМП

заної з продукцією β -лактамаз, найбільш активним виявився цефоперазон/сульбактам (78 %).

Найбільшу стабільність проявляли лише карбапенем і його аналоги (ертапенем, меропенем, іміпенем).

Важливо зазначити, що використання ертапенему супроводжується незначною частотою (0,6–2,6 %) появи резистентних до нього ентеробактерій, на відміну від цефалоспоринів, використання яких прямо корелює з появою БЛРС-продукуючих ентеробактерій [4].

Ефект інокулюма також не характерний для карбапенемів, на відміну від цефалоспоринів III–IV поколінь та пеніцилінів [2].

Зазначимо, що, враховуючи міжнародні дані та власні результати дослідження мікробіологічного пейзажу та його змін у клініці, ми звернули увагу на всесвітньо відому ініціативу «Antimicrobialstewardship», кінцевою метою якою є вибір найбільш доцільного та відповідного антимікробного лікування у кожній конкретній клінічній ситуації з урахуванням певних особливостей лікувальної установи та характеристик пацієнтів. А прямим ефектом втілення цієї ініціативи у роботу стаціонару є зниження розвитку резистентності до антимікробних засобів. Ми є одною з перших клінік в Україні, яка з 2013 року почала здійснювати заходи щодо цієї ініціативи. Й хоча минув невеликий проміжок часу від початку, ми може-

мо зазначити, що ті освітні та організаційні заходи, що відбулися в рамках цього проекту, вже позитивно вплинули на лікувальний процес у нашому стаціонарі. Так, ми втілили принцип стратифікації пацієнтів, що має підґрунтям визначення на етапі вибору емпіричної антибактеріальної терапії ступеня ризику наявності у хворих БЛРС продуцентів та *P. aeruginosa/Acinetobacter spp* з подальшим відповідним алгоритмом призначення антибіотика [6].

Оцінюючи існуючу проблему резистентності, пов'язану з продукуванням БЛРС, доцільно навести слова Л. С. Страчунського: «Якщо лабораторії країни не навчаться виявляти БЛРС, а епідеміологи, клініцисти й організатори охорони здоров'я не будуть приділяти належної уваги цій проблемі, то через декілька років ми залишимося лише з карбапенемами як з останньою зброєю в боротьбі з тяжкими грамнегативними інфекціями. Це буде нагадувати початок епохи антибіотиків, коли весь світ сподівався лише на пеніцилін. Але це був початок...»

Ми переконані, що після затвердження, видання та суворого виконання внутрішньолікарняного протоколу з антибактеріальної терапії на підґрунті річного досвіду проекту «Antimicrobialstewardship» ми впевнено зможемо сказати, що «доантимікробна ера» ще певний час не буде загрожувати КЛ «Феофанія».

Список використаних джерел

1. Эйдельштейн М. В., Страчунский Л. С. Исследовательская группа РОСНЕТ НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Том 7; №4. – С. 322–326.
2. Козлов Р. С., Голуб А. А. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Том 13; №4. – С. 322–334.
3. Решедько Г. К., Щепников А. Г., Морозов М. В., Решедько Л. А. Escherichiacoli как возбудитель нозокомиальных инфекций в ОРИТ // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Том 13; №4. – С. 314–321.
4. Страчунский Л. С. β -лактамазы расширенного спектра – быстрорастущая и плохоосознаваемая угроза. НИИ антимикробной химиотерапии. Смоленск, Россия // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Том 7; №1. – С. 92–96.
5. Страчунский Л. С., Козлов Р. С. Современные методы клинической микробиологии. – Выпуск 1. – Смоленск: МАКМАХ, 2003. – 104 с.
6. Timothy H. Dellit, Robert C. Owens, John E. McGowan et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship // Clin Infect Dis. (2007) 44 (2): 159–177.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ГРАММОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ, ПРОДУЦИРУЮЩИХ β -ЛАКТАМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА, РОЛЬ «АНТИМИКРОБНОГО СТЮАРДСИПА» В БОРЬБЕ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Л. В. Шевченко, А. Н. Строкань, Б. С. Литвин, О. А. Азимцева

Резюме. Было проанализировано микробный пейзаж культур, выделенных из клинического материала отделений хирургического профиля КБ «Феофания» на протяжении шести месяцев 2015 года, и изучено распространение БЛРС среди энтеробактерий.

Ключевые слова: антибактериальная резистентность, БЛРС.

RESISTANCE OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA PRODUCING β -LACTAMASE EXTENDED SPECTRUM, THE ROLE OF «ANTIMICROBIAL STYUARDSHYPY» TO COMBAT RESISTANCE

L. Shevchenko, A. Strokan, B. Litvin, O. Azyntseva

Resumé. Were analyzed microbial landscape of cultures isolated from clinical material, surgical departments Hospital «Feofania» for six months in 2015 and studied the distribution of ESBL among Enterobacteriaceae.

Keywords: antimicrobial resistance, ESBL.