

УДК 615.33.015.8:579.84:614.212:617-089

Т.А. Чумаченко, И.И. Несвижская, С.Ю. Пивненко,
Т.В. Шепилова*, Т.Н. Горленко***

Харьковский национальный медицинский университет

**ГУ «Харьковский областной лабораторный центр Госсанэпидслужбы Украины»*

***Харьковский областной клинический центр урологии и нефрологии
имени В.И. Шаповала*

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К БЕТА-ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ В ХИРУРГИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЯХ ЛЕЧЕБНО- ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Представлены результаты анализа структуры и уровня распространенности грамотрицательных микроорганизмов, выделенных от пациентов хирургических отделений лечебно-профилактических учреждений Харьковской обл. в 2013 г. Наиболее часто определялись следующие грамотрицательные микроорганизмы: *E. coli* (1739 клинических изолятов; 44,9 %), *Ps. aeruginosa* (877 изолятов; 22,7 %), *Klebsiella spp.* (791 изолят; 20,4 %) и *Enterobacter spp.* (463 изолята; 12,0 %). Общее количество выделенных штаммов, резистентных к бета-лактамам, составляло от 10,4 % для бактерий рода *Enterobacter* до 34,8 % для *Pseudomonas aeruginosa*. Проведенное исследование показало актуальность проблемы резистентности микроорганизмов к действию антибактериальных препаратов и дало возможность определить направления дальнейшего совершенствования эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с медицинской помощью.

Ключевые слова: *антибиотикорезистентность, грамотрицательные микроорганизмы, бета-лактамы, бета-лактамазы расширенного спектра действия.*

Отмечающееся во всем мире повышение резистентности микроорганизмов к действию всех антибактериальных препаратов, участвовавшие внутри- и внебольничные вспышки, вызванные резистентными штаммами бактерий, являются глобальной проблемой медицины, решение которой невозможно без оценки уровней резистентности возбудителей к тому или иному антибиотику как на региональном, так и на общенациональном уровне [1–4].

Группой проблемных микроорганизмов являются штаммы бактерий, продуцирующие ферменты – бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) действия [1, 2, 5]. Основными БЛРС-продуцентами являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, роды *Enterobacter* и *Salmonella*), а также неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы – *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* [6, 7].

© Т.А. Чумаченко, И.И. Несвижская, С.Ю. Пивненко и др., 2015

Механизм действия БЛРС связан с их гидролитическим действием на бета-лактаманное кольцо – часть структуры бета-лактаманых антибиотиков, основными представителями которых являются препараты подгрупп пенициллинов (пенициллины G и V, ампициллин, амоксициллин, оксациллин, метициллин, пиперациллин и др.), цефалоспоринов первого (цефазолин, цефалексин), второго (цефаклор, цефамандол, цефуроксим, цефокситин), третьего (цефиксим, цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтриаксон) и четвертого (цефепим) поколений; карбапенемов (имипенем, меропенем, эртапенем) и монобактамов (азтреонам). Для лечения инфекций, вызванных микроорганизмами – продуцентами БЛРС, применяются также комбинированные препараты – сочетание пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз – клавулановой кислотой, сульбактамом или тазобактамом (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/суль-

бактам), но их эффективность не всегда подтверждается клиническими данными [7, 8].

Считается, что именно выработка БЛРС является основным механизмом приобретения резистентности различных видов грамотрицательных бактерий к широко используемому антибиотикам [3].

Известно, что микроорганизмы – продуценты БЛРС, трудно выявляются общепринятыми микробиологическими методами, являются причиной вспышек внутрибольничных инфекций, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, ожоговых, урологических, что приводит к удлинению сроков пребывания пациентов на стационарном лечении, увеличению расходов на здравоохранение, росту заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, и смертности среди пациентов [7].

Цель работы – изучить структуру и уровень распространенности грамотрицательных микроорганизмов, резистентных к действию бета-лактамов антибиотиков, в Харьковской области в современных условиях.

Материал и методы. Проведены анализ результатов 3870 бактериологических исследований штаммов микроорганизмов, выделенных от больных с гнойно-воспалительными заболеваниями в хирургических отделениях лечебно-профилактических учреждений Харьковской обл. в 2013 г., и оценка их чувствительности к действию антимикробных препаратов.

Результаты и их обсуждение. Проанализированы четыре наиболее часто встречающихся грамотрицательных микроорганизма: *E. coli* (1739 клинических изолятов; 44,9 %), *Ps. aeruginosa* (877 изолятов; 22,7 %), *Klebsiella spp.* (791 изолят; 20,4 %) и *Enterobacter spp.* (463 изолята; 12,0 %). Эти

данные согласуются с данными зарубежных авторов. Так, в исследовании H.S. Sader с соавт. [9] из 11 основных выделяемых в Европе и США грамотрицательных изолятов наиболее часто встречались те же четыре микроорганизма, хотя и в несколько другом порядке. Чаще всего выделялись штаммы *Ps. aeruginosa* (20,9 % в США и Европейском регионе), затем следуют представители *Klebsiella spp.* (9,7 % в США и 11,6 % в Европе), реже встречались *Enterobacter spp.* (5,9 и 5,5 % соответственно) и *E. coli* (5,5 и 11,8 % соответственно).

Обращает на себя внимание большая доля резистентных к антибиотикам штаммов среди всех выделенных клинических изолятов (таблица).

Так, к антибиотикам группы бета-лактамов были резистентны 32,0 % всех выделенных клинических изолятов грамотрицательных микроорганизмов. Штаммы *E. coli* были устойчивы к антибиотикам подгруппы пенициллинов в 33,9 % исследований, к подгруппе цефалоспоринов в 32,2 %, к карбапенемам в 12,0 % исследований. Бактерии рода *Enterobacter* были устойчивы к бета-лактамам антибиотикам в 10,4 % случаев, наибольшая устойчивость была отмечена к пеницилинам – 10,8 % выделенных штаммов, к цефалоспорином – 10,6 %, к карбапенемам – 4,0 % всех выделенных штаммов. Бактерии рода *Klebsiella spp.* проявляли устойчивость к бета-лактамам в 22,8 % исследований, наиболее часто резистентность отмечалась к подгруппе карбапенемов (42,7 %), затем пенициллинов (28,4 %) и цефалоспоринов (15,4 %). Все изоляты *Ps. aeruginosa* были устойчивы к азтреонаму (подгруппа монобактамов), кроме того, высокая устойчивость отмечалась

Частота встречаемости грамотрицательных микроорганизмов, резистентных к антибиотикам группы бета-лактамов, в хирургических отделениях лечебно-профилактических учреждений Харьковской обл. в 2013 г., %

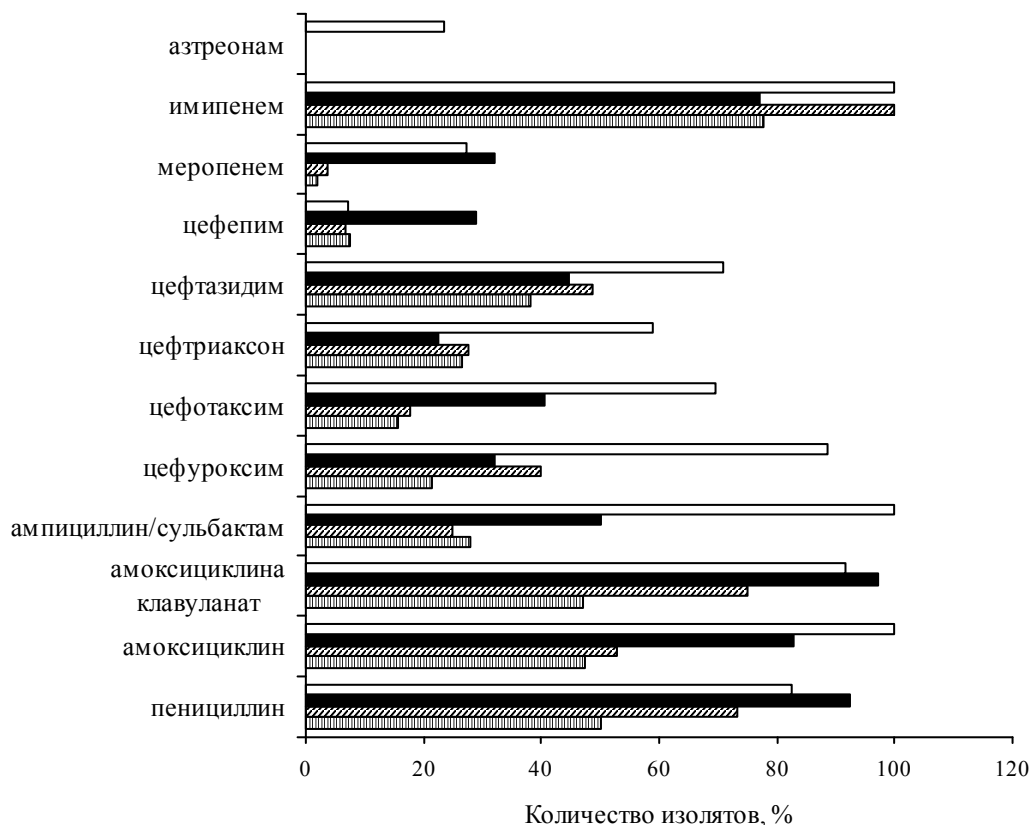
Микроорганизм	Количество выделенных штаммов					
	общее	резистентных к бета-лактамам	резистентных к пеницилинам	резистентных к цефалоспорином	резистентных к карбапенемам	резистентных к монобактамам
<i>Escherichia coli</i>	1739 (44,9)	566 (32,0)	293 (33,9)	264 (32,2)	9 (12,0)	–
<i>Enterobacter spp.</i>	463 (12,0)	183 (10,4)	93 (10,8)	87 (10,6)	3 (4,0)	–
<i>Klebsiella spp.</i>	791 (20,4)	403 (22,8)	245 (28,4)	126 (15,4)	32 (42,7)	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	877 (22,7)	615 (34,8)	233 (26,9)	343 (41,8)	31 (41,3)	8 (100)
Всего	3870	1767	864	820	75	8

к цефалоспорином и карбапенемам (41,8 и 41,3 % соответственно), 34,8 % были резистентны к препаратам пенициллинового ряда.

Анализ показал, что устойчивость к пенициллину отмечалась у 50,0–92,5 % изолятов (рисунок).

лоспоринов IV поколения, устойчивы 6,7 – 29,1 % изолятов.

Неблагоприятным признаком является отмечающаяся резистентность микроорганизмов к карбапенемам: к меропенему устойчивы 2,1 – 31,9 % изолятов; к имипенему –



Резистентность клинических изолятов *E. coli* (□); *Ps. aeruginosa* (■); *Klebsiella spp.* (▨); *Enterobacter spp.* (▤) к бета-лактамам антибиотикам

К амоксициллину проявили резистентность 47,4 – 100 % изолятов. Устойчивость к антибиотикам, содержащим ингибиторы бета-лактамаз, проявили: 46,9 – 97,1 % штаммов возбудителей – к амоксициллину клавуланату и 25,0 – 100 % к ампициллину/сульбактаму.

Особое беспокойство вызывает наблюдающаяся резистентность бактерий к антибиотикам из подгруппы цефалоспоринов II, III и даже IV поколения: к цефуроксиму резистентны 21,4 – 88,5 % всех клинических изолятов; к цефотаксиму – 15,6 – 69,7 %; к цефтриаксону – 22,4 – 59,1 %; к цефтазидиму, который считается маркером продукции БЛРС микроорганизмами вследствие его высокой чувствительности к бета-лактамазам, – 38,1 – 71 %; к цефепиму – антибиотик подгруппы цефа-

76,9 – 100 %. Среди клинических изолятов *Ps. aeruginosa* к азтреонаму – антибиотику подгруппы монобактамов, были резистентны 8 из 34 (23,5 %).

Таким образом, проведенное исследование показало актуальность проблемы антибиотикорезистентности в хирургических стационарах Харьковской области.

Выводы

Выявление высокой частоты встречаемости антибиотикорезистентных штаммов диктует необходимость усовершенствования системы эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с медицинской помощью, в том числе вызванными микроорганизмами – продуцентами БЛРС, с обязательным проведением микробиологического монито-

ринга за антибіотикорезистентністю з допомогою спеціальних комп'ютерних програм (наприклад, WHONET) з використанням методів молекулярної епідеміології для визначення джерела інфекції, можливих шляхів передачі і стеження за формуванням госпитальних штамів мікроорганізмів. Проведення таких досліджень дозволить прогнозувати розвиток епідемічного процесу захворюваності інфекціями, пов'язаними з медичною допомогою, викликаними продуцентами БЛРС, в тому числі з використанням математичного моделювання, і ре-

шити проблему раціональної антимікробної терапії і покращення результатів лікування інфекцій, пов'язаних з медичною допомогою, і внебольничних інфекцій, в тому числі в амбулаторній практиці, де антибіотики призначаються перорально.

Перспективність досліджень. Перспективним є моніторинг циркуляції збудників інфекцій, пов'язаних з медичною допомогою, і їх антибіотикорезистентності в стаціонарах різного профілю в залежності від дотримання правил інфекційного контролю і схем проводимого лікування.

Література

1. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Antimicrobial resistance: global report on surveillance (NLM classification: QV 250) World Health Organization, 2014, 256 p.
2. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 [Електронний ресурс] : CDC – Режим доступу : <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
3. R. H.-P. Dhillon and John Clark R. H.-P. ESBLs: a clear and present danger // Critical Care Research and Practice. – 2012. – Vol. 2012 (2012). – P. 1– 11.
4. Brolund A. Overview of ESBL-producing Enterobacteriaceae from a Nordic perspective. Infection Ecology & Epidemiology. – 2014. – Vol. 4. – P. 10.
5. Rawat D. Extended-spectrum β -lactamases in Gram Negative Bacteria / D. Rawat, D. Nair // J. Global Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 2 (3). – P. 263–274.
6. Jacoby G.A. The new beta-lactamases / G.A. Jacoby, L.S. Munos-Price // New England J. Medicine. – 2005. – Vol. 352. – P. 380–391.
7. Страчунский Л.С. β -лактамазы расширенного спектра – быстро растущая и плохо осознаваемая угроза / Л.С. Страчунский // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2005. – Т. 7. – С. 92–96.
8. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology ; 5th ed. / Фармакология (Иллюстр. серия Липпинкота), 5-е изд., 2012.
9. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 2009–2012 / H.S. Sader, D.J. Farrell, R.K. Flamm, R.N. Jones // Int. J. Antimicrob. Agents, 2014. – Vol. 43 (4). – P. 328–334.

Т.О. Чумаченко, І.І. Несвижська, С.Ю. Півненко, Т.В. Шепілова, Т.Н. Горленко **РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО БЕТА-ЛАКТАМНИХ АНТИБІОТИКІВ ГРАМНЕГАТИВНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ, ВИДІЛЕНИХ У ХІРУРГІЧНИХ ВІДДІЛЕННЯХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАКЛАДІВ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ**

Представлені результати аналізу структури та рівня поширеності грамнегативних мікроорганізмів, виділених від пацієнтів хірургічних відділень лікувально-профілактичних закладів Харківської обл. в 2013 р. Найбільш часто визначалися наступні грамнегативні мікроорганізми: *E. coli* (1739 клінічних ізолятів; 44,9%), *Ps. aeruginosa* (877 ізолятів; 22,7%), *Klebsiella spp.* (791 ізолят; 20,4%) і *Enterobacter spp.* (463 клінічних ізоляти; 12,0%). Загальна кількість штамів, резистентних до бета-лактамних антибіотиків, становила від 10,4% для бактерій роду *Enterobacter* до 34,8% для *Pseudomonas aeruginosa*. Проведене дослідження показало актуальність проблеми резистентності мікроорганізмів до дії антибактеріальних препаратів і дало можливість визначити напрями подальшого вдосконалення епідеміологічного нагляду за інфекціями, що пов'язані з медичною допомогою.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, грамнегативні мікроорганізми, бета-лактамні антибіотики, бета-лактамази розширеного спектра.

T.A. Chumachenko, I.I. Nesyzhskaya, S.Yu. Pivnenko, T.V. Shepilova, T.N. Gorlenko
ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA ISOLATED FROM PATIENTS AT SURGICAL UNITS OF HOSPITALS IN KHARKIV REGION

We analysed the frequency of occurrence and antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from surgical patients in hospitals of Kharkiv region in 2013. The following gram-negative microorganisms were most frequently isolated: *E. coli* (1.739 isolates; 44.9%), *Ps. aeruginosa* (877 isolates; 22.7%), *Klebsiella spp.* (791 isolates; 20.4%) and *Enterobacter spp.* (463 clinical isolates; 12.0%). Total number of isolates resistant to beta-lactam antibiotics ranged from 10.4% for *Enterobacter spp.* to 34.8% for *Pseudomonas aeruginosa*. The result of this study highlights major problems of microbial resistance to antibacterial drugs and can make epidemiological surveillance far more efficient and effective at prevention hospital acquired infections.

Key words: antibiotic resistance, gram-negative bacteria, beta-lactam antibiotics, extended-spectrum beta-lactamases.

Поступила 30.12.14