

# ХАРАКТЕРИСТИКА МНОЖЕСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ, АЦИНЕТОБАКТЕР И КАНДИД

А.Г. Довнар; Е.С. Носова, к.м.н.

ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»

*В статье приведены результаты чувствительности к антибиотикам 102 клинических штаммов энтеробактерий, ацинетобактер и кандид с помощью микробиологических методов.*

**Ключевые слова:** резистентность к антибиотикам микроорганизмов, бета-лактамазы, кандидоз.

*The article presents the identification and further investigation of sensitivity to antibiotics of 102 clinical strains of Enterobacteriaceae, Acinetobacter and Candida spp. revealed by microbiologic methods.*

**Key words:** microorganism resistance to antibiotics, beta-lactamases, candidiasis.

## Введение

В последние годы отмечается значительный рост числа заболеваний, в этиологии которых принимают участие энтеробактерии [1, 3]. Эти микроорганизмы играют важную роль в развитии пневмоний, инфекций мочеполовой системы, глазных болезней, полиартритов, кожи и т.д. В госпитальной среде энтеробактерии становятся возбудителями нозокомиальных инфекций (НИ). Рост заболеваемости связан со значительным увеличением числа госпитальных экovarов, обладающих множественной устойчивостью к основным антимикробным препаратам, используемым для эмпирической терапии, увеличением частоты инвазивных лечебных процедур и методов диагностики, качественными изменениями структуры пациентов [2]. Залогом успеха и одним из наиболее важных компонентов в лечении НИ является адекватная стартовая антимикробная терапия. Установлено, что неадекватное назначение стартового режима антимикробных препаратов при НИ увеличивает риск неблагоприятного исхода более чем в 4 раза [2].

Распространение устойчивости к антибиотикам, по мнению большинства исследователей, связано в первую очередь с их бесконтрольным и широким профилактическим применением, а также нерациональным назначением при эмпирической терапии НИ. Наиболее частыми возбудителями НИ являются метициллин- и ванкомицинрезистентные стафилококки, представители семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие бактерии рода *Acinetobacter*, продуцирующие б-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), а также грибы рода *Candida* [4, 7, 10].

Особой актуальностью исследований являются неферментирующие бактерии рода *Acinetobacter* (*A. baumannii*, *A. calcoaceticus* var. *anitratus* и *A. lwoffii*), которые у части здоровых людей являются нормальными обитателями кожных покровов [10]. Проблема полирезистентности *Acinetobacter* становится всё более актуальной, выделяются госпитальные штаммы, резистентные ко всем классам антимикробных препаратов [3, 10].

В связи с ростом числа заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями и нейтропениями, возрос интерес к поражениям, которые вызывают патогенные и условно-патогенные дрожжеподобные грибы. Этот интерес стимулирует изучение микробиологических свойств грибов, микробиологических реакций на грибковую инвазию, создание новых методов диагностики микозов, а также усовершенствование схем применения имеющихся и поиск новых антимикробических лекарственных препаратов. Наиболее частыми возбудителями грибковых инфекций являются грибы рода *Candida*, среди которых основное значение имеют: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. lusitanae*, *C. krusei* [8, 9].

Актуальность изучения проблемы исследования продиктована необходимостью получения динамической информации об антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных осложнений.

**Цель** исследования – изучить структуру лекарственной устойчивости клинических штаммов грамотрицательных палочек и грибов рода *Candida*, определить частоту встречаемости устойчивых к различным классам антибиотиков, исследовать механизмы резистентности клинических штаммов грамотрицательных палочек и грибов рода *Candida*, изучить в сравнительном аспекте фенотипические профили штаммов продуцентов БЛРС различных молекулярных классов.

## Материалы и методы

Объектом исследования явились 102 клинических штамма, выделенные из клинического материала пациентов, находившихся на стационарном лечении в хирургических и терапевтических отделениях областных больниц. Биоматериалом для микробиологического исследования служили образцы биологических сред – мокрота, кровь, моча, раневое отделяемое, смывы зева, материалы биопсии. Определение чувствительности грамотрицательных палочек определяли к амикацину, ампициллину, амоксициллин/сульбактаму, пиперациллину, пиперациллин/тазобактаму, цефалотину, цефазолину, цефокситину, цефотаксиму, цефподоксиму, цефтазидиму, цефуроксиму, цефепиму, меропенему, ципрофлоксацину, норфлоксацину, офлоксацину, гентамицину, тобрамицину. Чувствительность грибов определялась к кетоназолу, флюконазолу, клотримазолу (группа азолов) и нистатину, амфотерицину-В (полиеновые антибиотики). Для учёта результатов исследования, формирования промежуточных таблиц, осуществления расчётов, описательной статистики и построения диаграмм использовали программные ресурсы пакета Microsoft Office Excel 2003.

## Результаты и обсуждение

Всего было выделено 48 грамотрицательных палочек семейств *Enterobacteriaceae* (виды *E. coli* – 54%, *K. pneumoniae* – 33%) и *Moraxellaceae* (*A. baumannii* – 13%), 54 штамма дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Удельный вес *Candida* spp. составил: *C. albicans* – 77,8%, *C. tropicalis* – 3,37%, *C. krusei* – 3,7%, *C. dubliniensis* – 1,85%, *C. famata* – 1,85%, *C. lusitanae* – 1,85%, др. *Candida* spp. – 7,4%.

Первичная информация о характере ферментов, которые обуславливают резистентность штаммов грамотрицательных палочек, была получена на основании анализа профиля чувствительности. Из 48 исследованных штаммов грамотрицательных палочек 29,2 % (68,75% *E. coli*, 18,75% *K. pneumoniae*, 12,5% *A. baumannii*) оказались чувствительными ко всем исследуемым антимикробным препаратам, что позволило отнести данные штаммы к внебольничным.

### Характеристика фенотипической резистентности к бета-лактамам антибиотикам

Бета-лактамы антибиотиков являются основой современной химиотерапии и занимают ведущее место в лечении многих бактериальных инфекций. Они относятся к наиболее часто назначаемым антибиотикам для лечения инфекций в стационаре, как внебольничных, так и госпитальных.

52,1% исследованных штаммов грамотрицательных палочек продуцировали БЛРС различных молекулярных классов. Из них 60% изолятов (из них 61,5% – *E. coli*, 38,5% – *K. pneumoniae*) проявили резистентность к исследованным пенициллинам, цефалоспорином 3 и 4 поколений и карбапенемам, но проявили чувствительность к цефамидинам (цефокситину), что свидетельствует о продукции БЛРС молекулярного класса А. 40% (75% *K. pneumoniae* и 25% *E. coli*) показали высокие уровни резистентности к цефалоспорином 3 и 4 поколений, цефамидинам (цефокситин), что указывает на продукцию БЛРС молекулярного класса С AmpC типа.

На основании полученных данных было выявлено, что наиболее эффективными антибиотиками в отношении БЛРС-продуцирующих штаммов являются пиперацillin/тазобактам, меропенем, амикацин.

### Характеристика фенотипической резистентности к аминогликозидам

48,7% штаммов (*E. coli* – 65,2%, *K. pneumoniae* и *A. baumannii* – 17,4%) проявили чувствительность ко всем исследованным аминогликозидам. Наиболее эффективным препаратом явился аминогликозид третьего поколения амикацин – 87,2% исследованных штаммов проявили к нему чувствительность, в сравнении к гентамицину – 53,9%, тобрамицину – 51,3%.

Основным механизмом устойчивости к аминогликозидам является их ферментативная инактивация путем модификации. Описаны три группы аминогликозид-модифицирующих ферментов, осуществляющих инактивацию антибиотиков путем связывания с различными молекулами: ацетилтрансферазы (ААС – присоединяющие молекулу уксусной кислоты), фосфотрансферазы (АРН – присоединяющие молекулу фосфорной кислоты), аденилтрансферазы (нуклеотидил – или АНТ – присоединяющие молекулу нуклеотида аденина) [5]. Механизм устойчивости к аминогликозидам определяли на основании соответствия профилей резистентности штамма субстратной специфичности вырабатываемого аминогликозид-модифицирующего фермента. При этом продукция ацетилтрансфераз была выявлена у 70% исследуемых штаммов, аденилтрансфераз – у 20% изолятов.

### Характеристика фенотипической резистентности к фторхинолонам

Для определения чувствительности выделенных штаммов к фторхинолонам в работе использовали фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин). Ко всем препаратам группы выявилась равная активность: 64,1% изолятов были чувствительны, 35,9% резистентны. Резистентность к фторхинолонам обусловлена модификацией двух бактериальных ферментов (ДНК-гиразы и топоизомеразы IV), опосредующих конформационные изменения в молекуле бактериальной ДНК, необходимые для ее нормальной репликации [6].

На основании полученных данных о чувствительности бактерий к различным классам антибиотиков выявлено, что 90% штаммов, продуцирующих БЛРС, проявили сочетанную резистентность к аминогликозидам и фторхинолонам.

### Характеристика фенотипической резистентности штаммов *Candida* к антибиотикам

Грибы рода *Candida* проявили высокий уровень резистентности к противогрибковым препаратам из груп-

пы азолов. Более активными оказались антимикотики из группы полиенов – нистатин и амфотерицин-В (резистентность к ним составила 20,3% и 25%, соответственно). Устойчивыми к действию флюконазола оказались 50% штаммов, кетоконазолу – 44,4%, клотримазолу – 29,6%. Полученные данные соответствуют литературным о более высокой встречаемости резистентности к азолам по сравнению с полиеновыми антибиотиками [9].

### Выводы

1. Из изученных штаммов энтеробактерий продукция ферментов БЛРС была выявлена у 54,2%, ассоциированных аминогликозид-модифицирующих ферментов – у 12,8%. Резистентность к фторхинолонам отмечена у 35,9% штаммов.

2. Наиболее эффективными антибиотиками в отношении БЛРС продуцирующих штаммов явились пиперацillin/тазобактам, меропенем, амикацин.

3. 90% штаммов, продуцирующих БЛРС, проявили сочетанную резистентность к аминогликозидам и фторхинолонам.

4. Штаммы *Candida spp.* проявили большую резистентность к противогрибковым препаратам из группы азолов по сравнению с полиеновыми.

### Заключение

Изучение механизмов резистентности к антибиотикам у клинических изолятов имеет большое прикладное значение. Выбор препарата для терапии должен базироваться на основании заключения бактериологической лаборатории об антибиотикорезистентности. Это требует обязательного проведения микробиологического мониторинга, с учетом данных которого должна строиться политика применения антибиотиков в отделениях крупного стационара.

### Литература

1. Иванов Д.В., Егоров А.М. Распространение и механизмы резистентности микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы. Фенотипирование потенциальных продуцентов AmpC-бета-лактамаз семейства Enterobacteriaceae и молекулярные механизмы устойчивости к бета-лактамам антибиотикам штаммов Enterobacteriaceae, выделенных при внутрибольничных инфекциях / Д.В. Иванов, А.М. Егоров // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, Выпуск 1. – С. 104–113.
2. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль / Р.С. Козлов // Клинич. микробиол. и антимикроб. тер. – 2000. – Т. 2, № 1, с. 16–30.
3. Крапивина И.В. Эпидемиология резистентности грамотрицательных неферментирующих микроорганизмов-возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ и хирургических отделениях стационара / И.В. Крапивина [и др.] // Антибиотики и химиотерапия – 2006. – Т. 51, № 7. – С. 9–14.
4. Митрохин С.Д. Микробиологическая диагностика инфекций кровяного русла на современном этапе развития клинической микробиологии / С.Д. Митрохин // Инфек. и антимикроб. тер. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 27–29.
5. Решедько Г.К. Значение ферментативной модификации аминогликозидов в развитии резистентности у бактерий / Г.К. Решедько // Клинич. микробиол. антимикроб. химиотер. – 1999. – Т. 1, № 1. – С. 40–50.
6. Федорчук В.В. Роль мутаций в ДНК-гиразе и топоизомеразе IV в устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к фторхинолонам / В.В. Федорчук [и др.] // Вестник Московского Университета. Химия. – 2002. – Т. 43, № 6. – С. 349–352.
7. Bisson G. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence / G. Bisson [et al.] // Infect. control hosp. epidemiol. – 2002. – Vol. 23. – P. 254–260.
8. Jabra-Rizk M. A. Fungal biofilms and drug resistance / M. A. Jabra-Rizk [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2004. – Vol. 10, № 1. – P. 14–19.
9. Klepser M. E. Antifungal resistance among *Candida* species / M. Klepser [et al.] // Pharmacotherapy. – 2001. – Vol. 21, № 8 – P. 124–132.
10. Rahal J. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species / J. Rahal // Clin. Infect. Dis. – 2006. – 43 Suppl 2: S95–9.

Поступила 13.09.2011