

УДК 615.281.9:615.33

ПРОДУКЦИЯ БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ КАК ОДИН ИЗ МЕХАНИЗМОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРОБОВ К АНТИБИОТИКАМ

Г.Р. Бестужева, М.А. Сабодаха, Г.К. Садыбакасова

Представлен результат детекции бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) у выделенных штаммов энтеробактерий из клинического материала. Показано, что в 2017 г. из мочи, раневого отделяемого, гноя, пунктата выделена 541 культура энтеробактерий, из которых только 22 штамма (4,1 %) явились продуцентами БЛРС. Из них лидером детекции явилась *Echerichia coli* (68 %), выделенная из мочи, *Enterobacter aerogenes* и *Klebsiella pneumoniae*, соответственно, 18 и 14 %. В 2018 г. от аналогичного контингента лиц была выделена 621 культура энтеробактерий, из которых продуцировали БЛРС 5,7 % штаммов. Из них 72 % идентифицированы как *Echerichia coli*, *Enterobacter aerogenes* – 14 %, *Klebsiella pneumoniae* – 8 %, *Proteus vulgaris* и *Citrobacter freundii* – по 3 %. Прирост резистентности энтеробактерий к бета-лактамам развивается эволюционно, за год этот показатель увеличился на 1,6 % и появились два новых устойчивых вида.

Ключевые слова: бета-лактамаза расширенного спектра действия; энтеробактерии.

КЕЦИРИ СПЕКТРДЕ ТААСИР ЭТҮҮЧҮ БЕТА-ЛАКТАМАЗА ПРОДУКЦИЯСЫ МИКРОБДОРДУН АНТИБИОТИКТЕРГЕ ТУРУКТУУЛУГУНУН МЕХАНИЗМИ КАТАРЫ

Г.Р. Бестужева, М.А. Сабодаха, Г.К. Садыбакасова

Бул макалада клиникалык материалдан бөлүнүп чыккан энтеробактериялардан кеңири спектрде таасир этүүчү бета-лактамазаны аныктоонун жыйынтыктары берилди. 2017-жылы заарадан, жаракаттан, ириңден, пунктаттан 541 энтеробактериялар бөлүнүп чыккан, алардын ичинен 22 штамм (4,1 %) кеңири спектрде таасир этүүчү бета-лактамазанын продуценттери болушкан. Алардын ичинен заарадан бөлүнүп чыккан *Echerichia coli* (68 %) лидер болуп эсептелет, *Enterobacter aerogenes* жана *Klebsiella pneumoniae*, 18 жана 14 %. 2018-жылы ушул сыяктуу контингенттен 621 энтеробактериялар бөлүнүп чыккан, анын ичинде 5,7 % штаммдар кеңири спектрде таасир этүүчү бета-лактамазанын продуценттери болушкан. Анын ичинен 72 % *Echerichia coli*, *Enterobacter aerogenes* – 14 %, *Klebsiella pneumoniae* – 8 %, *Proteus vulgaris* жана *Citrobacter freundii* – ар бир 3 %дан. Энтеробактериялардын бета-лактамаздарга туруктуулугунун өсүшү эволюциялык түрдө өнүгүүдө, бир жыл ичинде бул көрсөткүч 1,6 %га жогорулаган жана эки жаңы туруктуу түрү пайда болгон.

Түйүндүү сөздөр: кеңири спектрде таасир этүүчү бета-лактамаза; энтеробактериялар.

PRODUCTION OF EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASE AS ONE OF THE MECHANISMS OF RESISTANCE OF MICROBES TO ANTIBIOTICS

G.R. Bestuzheva, M.A. Sabodakha, G.K. Sadybakasova

Results of detecting extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) in selected strains of enterobacteria from clinical material are presented. It was shown that in 2017, 541 cultures of enterobacteria were isolated from urine, wound discharge, pus, punctate, of which only 22 strains (4,1 %) were producers of ESBL. Of these, *Echerichia coli* (68 %) isolated from urine was the leader in the detection, followed by *Enterobacter aerogenes* (18 %) and *Klebsiella pneumoniae* (14 %). In 2018, 621 cultures of enterobacteria were isolated from a similar contingent of individuals, of which 5,7% were produced by ESBL producers. Of these, 72 % were identified as *Echerichia coli*, *Enterobacter aerogenes* – 14 %, *Klebsiella pneumoniae* – 8 %, *Proteus vulgaris* and *Citrobacter freundii* – 3 % each. The increase in resistance of enterobacteria to beta-lactams develops evolutionarily, over the year this figure increased by 1,6 % and two new resistant species appeared.

Keywords: extended spectrum beta-lactamase; enterobacteria.

Введение. На протяжении последних десятилетий повсеместно отмечается значительный рост устойчивости возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций к антибактериальным препаратам. Эта тенденция имеет не только локальный, региональный, но и глобальный характер, что представляет основной риск и угрозу для здоровья людей [1–4]. Например, отмечено широкое распространение метициллинорезистентных стафилококков, пенициллино-резистентных пневмококков и клебсиелл вследствие продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия. Это связано не только с тем, что стафилококки обладают природной резистентностью к бета-лактамам антибиотикам и приобретением пенициллинсвязывающего белка, но и катастрофическим увеличением антибиотикорезистентных штаммов стафилококков [1–3].

Так, в стационарах России частота выявления метициллинрезистентных стафилококков колеблется в очень широком диапазоне от 0 до 80 %. Также наблюдается рост резистентности к антибиотикам, широко используемым для лечения инфекций, обусловленных грамположительными микроорганизмами [1, 4, 5]. Среди коагулаза-негативных стафилококков высокая частота устойчивости (84 и 90 %) была отмечена к гентамицину – маркеру устойчивости ко всем аминогликозидам [3, 6], рифампицину и котримаксозолу. Частота устойчивости к фторхинолонам также была высокой, однако для моксифлоксацина этот показатель был на 20 % ниже, чем для ципрофлоксацина. В группе макролидов – линкозамидов – между эритромицином и клиндамицином этот показатель составил соответственно 87–88 и 24–26 %. К тетрациклину проявляли устойчивость 42–43 % изолятов [1, 3–5].

Установлено, что рост устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к фторхинолонам происходит за счет мутаций. В специфических сайтах вариационная динамика частоты аллелей в эволюционирующих популяциях находится в прямой корреляции с уровнем их устойчивости [7].

Тем не менее, антимикробная терапия является ключевым компонентом современной врачебной практики и при выборе препаратов более рационально опирается на данные, полученные в конкретном регионе. Несомненно, в нашей республике существует много разных проблем, связанных с применением антибиотиков, в том числе и такая, как необоснованное применение препаратов исключительно на эмпирической основе. Чаще всего медики назначают цефалоспорины из-за широкого спектра действия и полагаясь на коммерческую рекламу, хотя при бактериологически подтвержденных

инфекциях применение цефалоспоринов целесообразно лишь в некоторых случаях.

Грамположительные возбудители имеют большой генетический арсенал средств адаптации и развития резистентности ко всем антимикробным препаратам. Одним из таких механизмов является продукция бета-лактамазы широкого спектра действия, инактивирующая все бета-лактамы антибиотиков. Однако в доступной литературе мы не встретили данные о продукции бета-лактамазы грамотрицательными микроорганизмами.

Целью нашего исследования является определение продукции бета-лактамазы широкого спектра действия от выделенных грамотрицательных патогенов из различного клинического материала.

Материал и методы. При проведении микробиологических исследований на базе бактериологической лаборатории ЦГСЭН г. Бишкека пользовались приказом № 4 от 11 января 2010 года «Методические указания по бактериологическим методам лабораторных исследований клинического материала», приказом № 847 МЗ КР от 18 ноября 2016 года «Методические рекомендации по микробиологическому анализу мочи», приказом № 139 МЗ КР от 25 февраля 2016 года «Методические рекомендации по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» [8–10].

На исследование поступал клинический материал из хирургических, реанимационных, урологических и других отделений: раневое отделяемое, гной, пунктат, моча и т. д. Из материала выделялись чистые культуры, проводилась их идентификация и определялась бета-лактамаза расширенного спектра действия (БЛРС) у энтеробактерий.

Результаты исследования. В 2017 г. от больных была выделена 541 культура энтеробактерий, из которых только 22 штамма продуцировали БЛРС, что составило 4,1 %. Из них 13 культур были из лаборатории AQUA-Lab, 4 культуры – Евро-Лаб, 2 культуры из городской детской клинической больницы № 3, по одной культуре из медцентра «Хуман», ЦСМ № 3 и из мочи больного, проживающего в жилмассиве Арча-Бешик. Наибольшее количество культур, продуцировавших БЛРС, выделено из мочи (15), что составило 68,2 % (таблица 1).

По две культуры было представлено из цервикального канала и из уретры (по 9,1 %) и по одной культуре (по 4,5 %) из бронхиального дерева, ран, влагилица. Причем, из 22 культур 15 были идентифицированы как *Escherichia coli* (68 %), 4 культуры – *Enterobacter aerogenes* (18 %) и 3 культуры – *Klebsiella pneumoniae* (14 %) (рисунок 1).

В 2018 г. контингент больных остался прежним, но количество лиц увеличилось на 80 человек.

Таблица 1 – Детекция бета-лактамазы расширенного спектра действия у энтеробактерий

Исследуемый материал	2017 г.		2018 г.	
	количество, n	%	количество, n	%
Моча	15	68,2	28	77,8
Раневое отделяемое	1	4,5	1	2,7
Из цервикального канала	2	9,1	2	5,6
Из бронхиального дерева	1	4,5	-	-
Из уретры	2	9,1	-	-
Из влагалища	1	4,5	2	5,6
Из шейки матки	-	-	2	5,6
Смывы с эндотрахеальной трубки	-	-	1	2,7
Итого	22	-	36	-

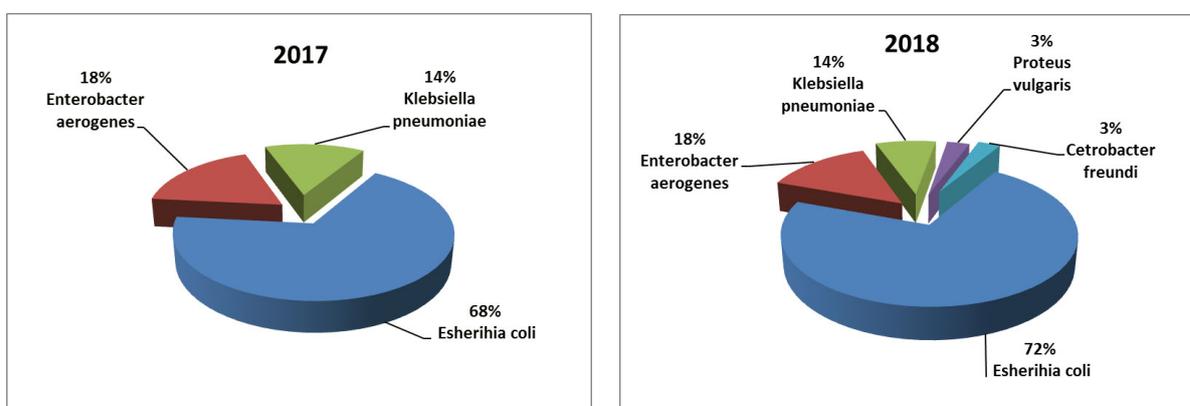


Рисунок 1 – Продукция бета-лактамазы расширенного спектра действия энтеробактериями

Из клинического материала была выделена 621 культура энтеробактерий, из которых 36 штаммов продуцировали БЛРС и прирост бета-лактаманых культур увеличился на 1,6 %, расширился видовой состав. Так, 26 культур идентифицированы как *E. coli*, 5 культур – *E. aerogenes*, 3 культуры – *K. pneumoniae* и по одной культуре – *Citrobacter freundii* и *Proteus vulgaris* (см. рисунок 1). Из них 27 культур из лаборатории AQUA-Lab, 7 культур – Евро-Лаб, по одной культуре из городской клинической больницы и детской клинической больницы № 3. Наиболее часто, в 77,8 %, случаях, изоляты, продуцирующие БЛРС, также выделяли из мочи (28 культур), значительно реже по 2 культуры (по 5,6 %) из цервикального канала, влагалища, шейки матки и одна культура (2,7 %) – из смывов эндотрахеальной трубки (см. таблицу 1).

По результатам идентификации в 2017 г. было выделено три вида энтеробактерий – продуцентов БЛРС, и появилось пять видов в 2018 г. За год прирост составил 1,6 % и два новых вида. Штаммы энтеробактерий, резистентные к оксациллину, должны рассматриваться как резистентные ко всем

бета-лактаманым антибиотическим препаратам. Возрастающее применение любого антибиотика неизбежно вызывает формирование микробной устойчивости к ним с использованием самых разнообразных механизмов, одним из которых является детекция бета-лактамазы широкого спектра действия.

Вывод

Таким образом, у энтеробактерий продукция бета-лактамазы широкого спектра действия развивается эволюционно, постепенно увеличивая количество и расширяя их видовой состав. За год количество штаммов энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, возросло на 1,6 % и появились два новых вида.

Полученные результаты указывают на необходимость расширения клинического материала, идентификации из них патогенов и постоянного мониторинга для понимания направления эволюции устойчивости к бета-лактамам, а также служат теоретической основой для прогнозирования развития устойчивости, чтобы оптимизировать применение антибиотиков и разрабатывать

стратегические подходы для решения этой проблемы.

Литература

1. *Гостев В.В.* Антибиотикорезистентность коагулазаотрицательных стафилококков, выделенных в стационарах Санкт-Петербурга и Москвы / В.В. Гостев, О.С. Калиногорская, А.Н. Круглов, С.В. Сидоренко // *Антибиот. и химиотер.* 2015. 60. 9–10. С. 23–28.
2. *Дехнич А.В.* Эпидемиология резистентности штаммов, выделенных от пациентов в ОРИТ Российских стандартов: результат многоцентрового исследования / А.В. Дехнич // *КМАХ.* 2008. 10. 4. С. 333–344
3. *Карабах В.И.* Микробиологический мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций / В.И. Карабах // *Антибиот. и химиотер.* 2000. 45 (3). С. 20–23.
4. Методические указания по бактериологическим методам лабораторных исследований клинического материала. Приказ МЗ № 4 от 11 января 2010 года. Бишкек, 2010. 142 с.
5. Методические рекомендации по микробиологическому анализу мочи. Приказ № 847 МЗ КР от 18 ноября 2016 года. Бишкек, 2016. 134 с.
6. Методические рекомендации по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Приказ № 139 МЗ КР от 25 февраля 2016 года. Бишкек, 2016. 175 с.
7. *Сидоренко С.В.* Результаты многоцентрового исследования чувствительности стафилококков к антибиотикам в Москве и Санкт-Петербурге / С.В. Сидоренко и др. // *Антибиот. и химиотер.* 1998. 43. 7. С. 15–25.
8. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.Я. Яковлева. М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2012. 92 с.
9. *Munita M., Bayer A.S., Arias C.A.* Evolving resistance among gram-positive pathogens // *Clinical infections diseases.* 2015. 61. 2. 48–57.
10. *Zhang G., Wang C., Sul Z., Feng J.* Insights into the evolutionary trajectories of fluoroguinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* // *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2015. 70. 9. 2499–2506.