

DOI:10.26104/NNTIK.2023.98.80.023

Насирдинов Ф.Р., Боконбаева С.Дж., Адамбеков Д.А., Альджамбаева И.Ш., Мырзакулова А.Ж.

БИР ТОПТОГУ ENTEROBACTERIACEAE МИКРООРГАНИЗМДЕРДИН ЖАНА ФЕРМЕНТСИЗДИК БАКТЕРИАЛАРДЫН НОЗОКОМИАЛДЫК ИНФЕКЦИЯЛАРДЫН БИШКЕКТИН ЖАНДАНДЫРУУ БӨЛҮМДӨРҮНДӨГҮ ТУРУКТУУЛУГУНУН ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ

Насирдинов Ф.Р., Боконбаева С.Дж., Адамбеков Д.А., Альджамбаева И.Ш., Мырзакулова А.Ж.

ОСОБЕННОСТИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ СЕМЕЙСТВА ENTEROBACTERIACEAE И НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИХ БАКТЕРИЙ ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ ГОРОДА БИШКЕК

F. Nasirdinov, S. Bokonbaeva, D. Adambekov, I. Aldjambaeva, A. Myrzakulova

THE FEATURES OF RESISTANCE OF MICROORGANISMS OF THE ENTEROBACTERIACEAE FAMILY AND NON-FERMENTING BACTERIA ISOLATED IN NOSOCOMIAL INFECTIONS IN INTENSIVE CARE UNITS (ICU) OF BISHKEK CITY

УДК: 579.2: 616. 98 (575.2)

Азыркы убакта антибиотиктерге туруктуулук адамдын ден соолугу үчүн өтө кооптуу таасир берет. Акыркы жылдардагы изилдөөлөр кээ бир бактериялардын штаммдарынын антибактериалдык дарылардын үч классына көбүрөөк туруктуулук пайда болгонун көрсөтүп, полирезистенттүү экстремалдуу туруктуулукту жана пантуруктуулукту жаратууда. Бул макалада жаңы төрөлгөн балдардын жандандыруу бөлүмүндө бактериялык пневмония диагнозу менен изилдөөнүн жыйынтыгы берилген. Бөлүнгөн микроорганизмдердин 68 штаммынын фенотипикалык профилдери изилденген *Klebsiella pneumoniae* жана *E.coli* штаммынын антибиотиктерге туруктуулугу аныкталган жана фенотипикалык белгилери анализделген. Макалада көрсөтүлгөндөй, жандандыруу бөлүмүндө бул инфекциялар 71,4% жана 76,8% түзгөн, алар ESBL активдүү чыгарышкан. Жандандыруу бөлүмүндө доминанттык микроорганизмдердин ичинде *Acinetobacter spp.* жана *Pseudomonas aeruginosa* болгон. Алардын антибактериалдык дарыларга туруктуулугу максималдуу болгон (86% и 92%),

Негизги сөздөр: ымыркайлар, неонаталдык, пневмония, антибиотиктер, каршылык, бактериялар, инфекция, антибактериалдык препараттар.

Устойчивость к антибиотикам является сегодня одной из наиболее серьезных угроз для здоровья человечества. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о появлении устойчивости некоторых штаммов бактерий больше, чем к трем классам антибактериальных препаратов, формируя полирезистентность, экстремальную резистентность или панрезистентность. В работе представлены результаты бактериологического обследования новорожденных ОРИТ с диагнозом вентилятор-ассоциированные пневмонии. Был изучен фенотипический профиль резистентности у 68 штаммов выделенных микроорганизмов. анализируя выявленные фенотипические признаки наличия антибиотикорезистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *E. coli*, циркулирующих в отделении ОРИТ было установлено, что значительная часть (71,4% и 76,8% соответственно) из них являлись активными продуцентами ESBL. Среди доминантных микроорганизмов, циркулирующих в отделении ОРИТ, были *Acinetobacter spp.* и *Pseudomonas aeruginosa*, резистентность которых к АБП была максимальной (86% и 92%), что позволило их отнести к полирезистентным микроорганизмам.

Ключевые слова: новорожденные, пневмония, антибио-

тики, резистентность, бактерии, инфекция, антибактериальные препараты.

Antibiotic resistance is one of the most serious threats to human health today. The results of recent studies indicate the emergence of resistance of some bacterial strains to more than three classes of antibacterial drugs, forming multiresistance, extreme resistance or pan-resistance. The paper presents the results of a bacteriological examination of newborns in the ICU with a diagnosis of ventilator-associated pneumonia. The phenotypic profile of resistance was studied in 68 strains of isolated microorganisms. Analyzing the identified phenotypic signs of the presence of antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* and *E. coli* strains circulating in the ICU, it was indicated that a significant proportion (71.4% and 76.8%, respectively) of them were active producers of ESBL. The dominant microorganisms circulating in the ICU were *Acinetobacter spp.* and *Pseudomonas aeruginosa*, which resistance to antimicrobial agents was the highest (86% and 92%).

Key words: newborns, pneumonia, antibiotics, resistance, bacteria, infection, antibacterial drugs.

Введение. В последние десятилетия во всем мире, отмечается стремительное распространение устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибактериальным препаратам (АБП). В наибольшей степени проблема резистентности к АБП актуальна для стационаров, где создаются все условия для развития тяжелых нозокомиальных инфекций [1,2]. По выводам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): устойчивость к антибиотикам является сегодня одной из наиболее серьезных угроз для здоровья человечества, продовольственной безопасности и развития. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о появлении устойчивости некоторых штаммов бактерий больше, чем к трем классам антибактериальных препаратов (мультирезистентность или полирезистентность); ко всем, кроме одного-двух классов (экстремальная резистентность); ко всем АБП (пан-резистентность). В одних случаях это действие ESBL (Extended-spectrum beta-lactamase - ESBL), в других - карбапенемаз (Carb-R) [1,2,3].

Существует достаточно ограниченный спектр методов выявления чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Наиболее стандартизованным является диско-диффузионный метод, позволяющий выявлять фенотипические проявления антибиотикорезистентности у микроорганизмов. В последние десятилетия появились методы детекции генетически опосредованной антибиотикорезистентности с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что результаты изучения фенотипа (антибиотограммы) имеют предположительное значение, нежели детекция генов резистентности у микробов, однако непосредственное выявление детерминант резистентности генетическими методами (генотипирование) в рутинной практике в большинстве случаев невозможно [3, 4].

Наиболее непредсказуемыми в плане резистентности к антибиотикам являются представители неферментирующих бактерий (НФБ), к которым относятся *Acinetobacter* spp. и *Pseudomonas aeruginosa*. Поэтому, имеет большое значение определение резистентности данных микробов в конкретном стационаре, регионе, стране с определенной регулярностью.

Цель исследования – выявить ESBL продуцентов из микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae и неферментирующих бактерий, циркулирующих в ОРИТ фенотипическими методами, для совершенствования диагностики и лечения.

Материал и методы. Были протестированы 68 штаммов микроорганизмов, выделенных у новорожденных детей отделения ОРИТ городской детской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Бишкек с диагнозом вентилятор-ассоциированная пневмония. Бактериологическое исследование клинического материала проводилось согласно «Методическим указаниям по бактериологическим методам лабораторных исследований клинического материала» [5]. Интерпретация результатов проводилась согласно «Методическим рекомендациям по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» [6]. Был изучен профиль антибиотикорезистентности у выделенных штаммов микроорганизмов, относящихся к семейству Enterobacteriaceae и НФБ.

Результаты и обсуждение. Спектр выделенных Гр-микроорганизмов представлен на рисунке 1.

Доминирующими микроорганизмами были *Acinetobacter* spp. и *Ps. aeruginosa*, высеваемость которых увеличивалась по мере длительности пребывания ребенка в стационаре на ИВЛ.

Профиль резистентности *Klebsiella pneumoniae* представлен на рисунке 2. Из 7 выделенных штаммов, 2 проявили себя как чувствительные к используемым АБП, и у остальных были выявлены признаки наличия ESBL (71,4%) в том числе 1 штамм показал полирезистентность и ассоциативную резистентность более чем к 3 группам АБП.

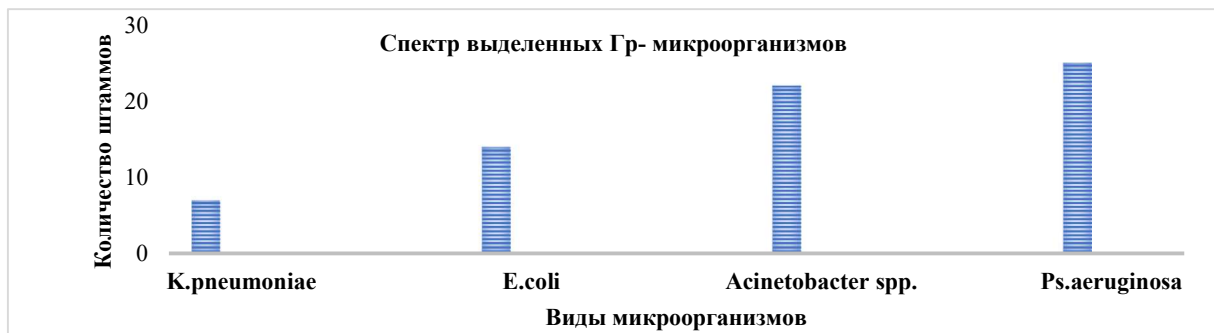


Рис. 1. Спектр Гр-микроорганизмов, выделенных из мокроты при ВАП.

В данном исследовании учитывались некоторые фенотипические признаки, напрямую указывающие на наличие хромосомной или плазмидной резистентности за счет продукции микробами ESBL. Одним из признаков продукции ESBL является ингибция ESBL клавуланатом [7]. Для выявления данного признака проводится метод «двойных дисков». При постановке этого теста имело место появление расширенной зоны подавления роста вокруг диска с цефалоспорином III поколения напротив диска, содержащего клавулановую кислоту (явление синергизма в участке пересечения зон диффузии двух дисков), что проявилось у 3 штаммов *Klebsiella pneumoniae*, что явилось признаком наличия ESBL.

Другие признаки наличия ESBL проявились в выявленной резистентности к цефалоспорином III поколения. Считается, что если микроорганизм проявляет резистентность к одному цефалоспорином III поколения, или к цефалоспорином III и IV поколения, то это следует интерпретировать как наличие резистентности ко всем цефалоспорином, за счет продукции возбудителем ESBL [7]. При исследовании, как правило, используются диски с цефалоспорином III поколения - цефотаксимом, цефтриаксоном и цефтазидимом. Цефтазидим высоко чувствителен к действию большинства ESBL, он служит маркером продукции этих ферментов исследуемыми микроорганизмами [7, 8].

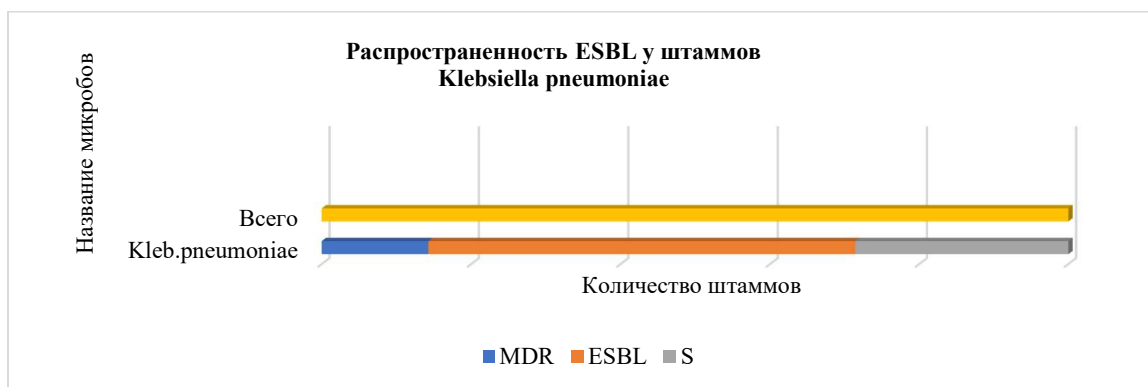


Рис. 2. Распространенность ESBL у штаммов *Klebsiella pneumoniae*

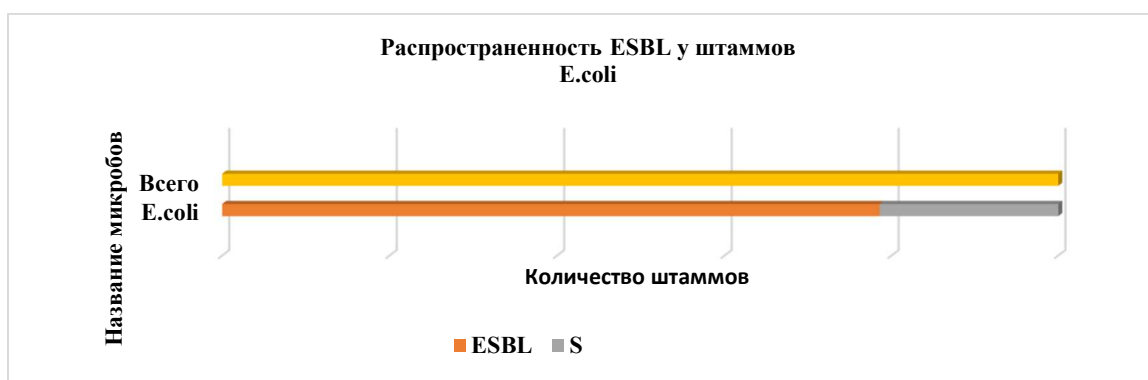


Рис. 3. Распространенность ESBL у штаммов *E.coli*.

Среди выделенных 14 штаммов *E. coli* 11 проявили себя как продуценты ESBL (76.8%), 3 штамма проявили чувствительность к тестируемым АБП (рис. 2).

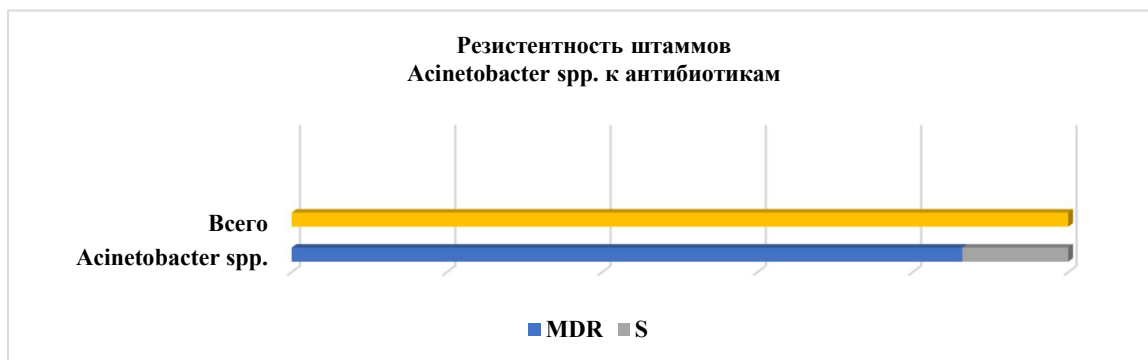


Рис. 4. Резистентность штаммов *Acinetobacter spp.* к антибиотикам.

По данным литературы для *E. coli* характерен высокий уровень ассоциированной резистентности к антибиотикам разных групп, в том числе и к цефалоспорином III поколения, что свидетельствует о наличии бета-лактамаз расширенного спектра [8].

Из, так называемых, неферментирующих бактерий, к которым относятся *Acinetobacter spp.* и *Pseudomonas aeruginosa*, картина антибиотикорезистентности была следующей (рис. 4, 5). Из 22 штаммов *Acinetobacter spp.* 19 штаммов проявили себя как

MDR (86,4%) и 3 штамма как чувствительные к ингибиторам (амоксциллин / клавулановая кислота), цефалоспорином IV поколения и карбапенемам.

Известно, что *Acinetobacter spp.* широко распространены в отделениях реанимации и интенсивной терапии, чаще всего не как первичные агенты, а как вторичные, возникающие на фоне применения антибиотиков широкого спектра и, обычно, характеризующиеся множественной устойчивостью к антибиотикам [8]. При этом, многими авторами отмечается неп-

редсказуемый фенотип резистентности у *Acinetobacter* к антибиотикам [8, 9]. Из 25 штаммов *Pseudomonas aeruginosa* 23 проявили себя как MDR (92%), 2 штам-

ма как чувствительные к карбапенемам, аминогликозидам, но к другим группам АБП (защищенным пенициллинам, хинолонам) как резистентные.

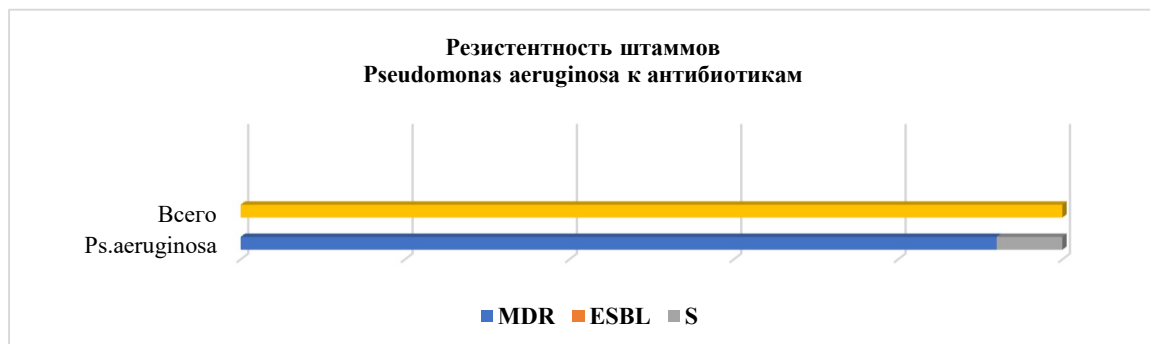


Рис. 5. Резистентность штаммов *Ps. aeruginosa* к антибиотикам.

По мнению многих исследователей, устойчивость полирезистентных штаммов обусловлена свойствами β-лактамаз и частоты ассоциации с другими механизмами устойчивости (другими β-лактамазами, активным выведением антибиотика из клетки (эффлюксом) и/или нарушением проницаемости клеточной стенки микроба), что в конечном итоге приводит к формированию широкого диапазона фенотипов резистентности, наблюдаемых в том числе и у карбапенемазопроизводящих изолятов [8, 9].

Таким образом, анализируя выявленные фенотипические признаки наличия антибиотикорезистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae* и *E.coli*, циркулирующих в отделении ОРИТ, было установлено, что значительная часть из них (71,4% и 76,8% соответственно) являлись активными продуцентами ESBL. Среди доминирующих микроорганизмов, циркулирующих в отделении ОРИТ, были *Acinetobacter* spp. И *Pseudomonas aeruginosa*, резистентность которых к АБП была максимальной (86,4% и 92%), что соответствует профилю полирезистентности, что, как правило, является результатом наличия нескольких механизмов приобретенной лекарственной устойчивости.

Литература:

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: Global report surveillance. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2014.

2. Chang H.-H., Cohen T., Grad Y., Hanage W.P., O'Brien T., Lipsitch M. // Origin and Proliferation of Multiple-Drug Resistance in Bacterial Pathogens. // *MicrobiolMolBiol.Rev.* 2015; 79(1):101-116.
3. Лазарева И.В., Агеев В.А., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность: роль карбапенемаз / Лазарева И.В., Агеев В.А., Сидоренко С.В. // *Медицина экстремальных ситуаций.* - 2018. - 20(3). - С. 320-328.
4. Сухорукова М.В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в России. / Сухорукова М.В. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* - 2019. - Т. 21. - №2. - С. 147-159.
5. «Методические указания по бактериологическим методам лабораторных исследований клинического материала» (Приказ МЗ КР №4 от 11.01.2010 г).
6. «Методические рекомендации по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». (Приказ МЗ КР №139 от 25.02.2016г).
7. Руководство EUCAST по выявлению механизмов резистентности и резистентности, имеющей особое клиническое и/или эпидемиологическое значение. Версия 2.0. 2017.
8. Яковлев С.В. с соавт. Антибиотикорезистентность в стационаре. Контролируем ли мы ситуацию? /С.В. Яковлев, Д.Н. Проценко и др. // *Антибиотики и химиотерапия.* - 2010. - 55. - 1-2. - С. 50-58.
9. Queenan A.M., Bush K. Carbapenemases: the versatile β-lactamases / Queenan AM, Bush K. // *Clin Microbiol Rev* 2007. - 20. - 44-58.
10. Исраилова Д.К., Аскарбекова Г.А. Распространенность и структура заболеваемости по данным обращаемости к участковым терапевтам и к врачам общей (семейной) практики. / *Известия ВУЗов Кыргызстана.* 2021. №. 5. - С. 39-42.