

<sup>1</sup>Танальский Д. В., <sup>2</sup>Бонда Н. А., <sup>2</sup>Осмоловский С. В., <sup>2</sup>Салажкова И. Ф.,  
<sup>2</sup>Тарасенко А. А.

**РАСПРОСТРАНЕНИЕ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ СРЕДИ  
ШТАММОВ ACINETOBACTER BAUMANNII, ВЫДЕЛЕННЫХ  
ОТ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ**

<sup>1</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Беларусь,

<sup>2</sup> Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии  
и общественного здоровья, Беларусь

*Acinetobacter baumannii* – условно-патогенный микроорганизм, вызывающий инфекционные заболевания на фоне иммуносупрессии. Факторами риска являются тяжелые травмы, ожоги, злокачественные новообразования, лучевая и цитостатическая терапия, синдром приобретенного иммунодефицита, пожилой и старческий возраст. У тяжелых пациентов ОРИТ, травматологических и ожоговых отделений ацинетобактеры могут вызывать пневмонию, инфекции кровотока, катетер-ассоциированные и раневые инфекции, инфекции мочевыводящих путей. С начала 2000-х годов во многих странах мира отмечается увеличение ча-

стоты возникновения ацинетобактерных инфекций, сопровождающееся быстрым распространением антибиотикорезистентности среди возбудителей [1, 2]. Важной причиной множественной и экстремальной устойчивости *A. baumannii* к антибактериальным препаратам является продукция  $\beta$ -лактамаз класса D, способных разрушать карбапенемы (карбапенемазы OXA-23, OXA-40, OXA-56), а также метало- $\beta$ -лактамаз (МБЛ) IMP, VIM и NDM [3].

Цель исследования – изучить спектр и динамику антибиотикорезистентности штаммов *A. baumannii*, выделенных от госпитализированных пациентов, и оценить генетические механизмы устойчивости к карбапенемам.

Материалы и методы. В исследование включены 305 клинических изолятов *A. baumannii*, выделенных в 2012-2015 гг. от пациентов, проходивших стационарное лечение в девяти учреждениях здравоохранения г. Гомеля. Из них 109 изолятов (35,7%) выделены от пациентов отделений хирургии, 66 (21,6%) – реанимационных отделений, 52 (17,0%) – ожоговых отделений, 36 (11,8%) – урологических отделений, 25 (8,2%) – отделений терапевтического профиля, 17 (5,6%) – онкологических отделений. Видовая идентификация микроорганизмов проводилась с использованием ручных коммерческих тест-систем API 20NE (bioMérieux, Франция) или при помощи автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact на идентификационных картах VITEK 2 GN (bioMérieux, Франция). Определение чувствительности к антибактериальным препаратам выполнено на анализаторе VITEK 2 Compact с использованием диагностических карт AST-N 115 и AST-XN-05.

Для ввода, хранения и анализа микробиологической информации использовали программу WHONET 5.6 (ВОЗ, Женева). Интерпретация результатов определения чувствительности к антибиотиками проводилась в соответствии с критериями CLSI [4].

Дополнительно для изолятов с устойчивостью к имипенему и меропенему проведено выявление генов OXA-карбапенемаз (группы OXA-23, OXA-40, OXA-56) и МБЛ (группы IMP, VIM, NDM). Выделение бактериальной ДНК выполняли с помощью температурного лизиса в TE-буфере. Использовали суточную культуру исследуемого микроорганизма, выращенную на Мюллер-Хинтон агаре. Три-четыре колонии (половина 1-мкл пластиковой петли) переносили в центрифужную пробирку, содержащую 500 мкл стерильной деионизированной воды, и суспендировали с помощью шейкера. Микробные клетки осаждали центрифугированием в течение 1 мин при 10000 об/мин. Супернатант удаляли, добавляли 100 мкл TE-буфера и ресуспендировали осадок с помощью шейкера. Пробирки инкубировали в твердотельном термостате в течение 20 мин при 99°C. После термостатирования образцы повторно центрифугировали в течение 1 мин при 10000 об/мин. Для ПЦР использовали 1 мкл супернатанта. Выявление генов карбапенемаз проведено в режиме мультиплексной ПЦР в реальном времени (термоциклер Rotor Gene 3000, Corbett Research, Австралия) с использованием диагностических наборов «АмплиСенс MDR A.b.-OXA» и «АмплиСенс MDR MBL» (ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии, г. Москва) в соответствии с инструкциями изготовителя.

Результаты и обсуждение. В изучаемый временной интервал (2012-2015 гг.) отмечено неуклонное увеличение частоты выделения *A. baumannii* от госпитализированных пациентов. Так, если в 2012 г. было выделено 43 изолята *A. baumannii* (или 4,0% от всех положительных клинических образцов), то в 2013 – уже 69 изолятов (4,5%), в 2014 – 78 изолятов (5,0%), в 2015 – 115 изолятов (5,7%). Большая часть штаммов *A. baumannii* были выделены из раневого отделяемого пациентов хирургических, онкологических, реанимационных и ожоговых отделений (190 изолятов, или 62,3%). Из мокроты было выделено 58 штаммов (19,0%), из мочи – 44 штамма (14,4%). Только 2 штамма *A. baumannii* (0,7%) были выделены в качестве гемокультур, что говорит либо о невысоком инвазивном потенциале возбудителя, либо о недостаточной чувствительности используемых в лаборатории методов гемокультуривирования.

Вместе с увеличением удельного веса *A. baumannii* в структуре инфекционной патологии, также отмечено нарастание их устойчивости к большинству антибактериальных препаратов с формированием состояния экстремальной антибиотикорезистентности и даже панрезистентности (резистентности ко всем без исключения антибактериальным препаратам). Результаты определения чувствительности представлены на рисунке.

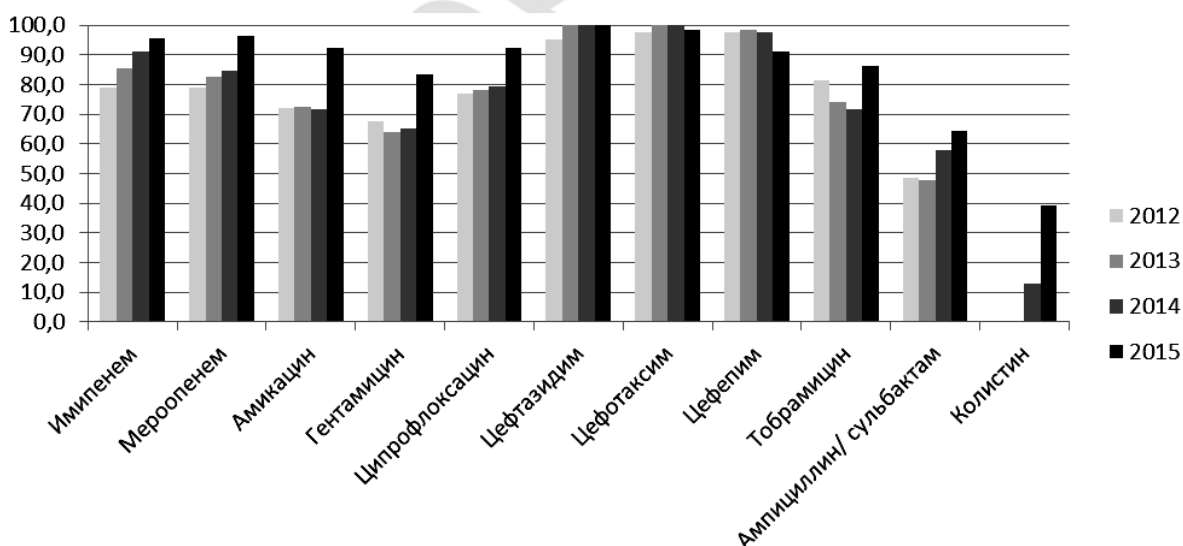


Рис. Динамика формирования устойчивости к антибактериальным препаратам среди госпитальных изолятов *A. baumannii* (% нечувствительных изолятов)

Устойчивость ацинетобактеров к карбапенемам, цефалоспорином III-IV поколений, аминогликозидам и ципрофлоксацину за изучаемый период времени преодолела рубеж 80% и неуклонно приближается к 100% резистентных штаммов. Уровни резистентности *A. baumannii* к карбапенемам оказались значительно выше, чем выявленные в более ранних исследованиях, выполненных в 2007-2012 гг. в Республике Беларусь и Российской Федерации [1, 2]. Сульбактам-содержащие препараты на протяжении последних пяти лет рассматривались как препараты выбора для лечения инфекций, вызванных карбапенем-резистентными штаммами ацинетобактеров, вместе с тем отмечен рост устойчивости к ампициллину/сульбактаму с 48,5% нечувствительных штаммов в 2012 г. до 64,3% в 2015 г., что может быть связано с широким использованием цефопера-

зона/сульбактама и ампициллина/сульбактама для лечения ацинетобактерных инфекций. Необходимо отметить, что в указанных комбинированных антибактериальных препаратах сульбактам обладает собственной антибактериальной активностью в отношении *A. baumannii*.

Данные по устойчивости ацинетобактеров к колистину имеются только за 2014-2015 гг. До настоящего времени полимиксины рассматривались в качестве препаратов выбора для лечения инфекций, вызванных экстремально-антибиотикорезистентными грамотрицательными бактериями. Для обозначения профиля резистентности таких микроорганизмов была даже введена аббревиатура «POS» (polymyxin-only-susceptible, чувствительные только к полимиксину). В различных странах мира уровень резистентности ацинетобактеров к полимиксинам составляет от 0 до 40,7% и зависит от региона категории пациентов [5]. В нашем исследовании он увеличился с 12,8% нечувствительных изолятов в 2014 г. до 39,1% в 2015 г. Если в 2014 г. колистинрезистентные штаммы выделялись от пациентов из 5 отделений в 3 учреждениях здравоохранения, то в 2015 г. уже из 9 отделений в шести учреждениях здравоохранения. Выделенные в 2015 г. колистинрезистентные изоляты имели также устойчивость ко всем без исключения тестируемым антибактериальным препаратам (состояние панрезистентности). Таким образом, можно прогнозировать дальнейшее увеличение резистентности к полимиксинам как за счет ее дополнительного формирования у исходно чувствительных микроорганизмов на фоне проводимой антибиотикотерапии, так и за счет горизонтального распространения резистентных штаммов в учреждениях здравоохранения.

Для 21 изолята *A. baumannii* с выявленной устойчивостью к карбапенемам, выделенным в 2014 г., дополнительно проводилась детекция генов карбапенемаз. У 17 изолятов (81,0%) выявлены гены карбапенемаз OXA-40. Продукция МБЛ IMP, VIM и NDM не обнаружена среди исследованных изолятов. Для 4 карбапенемрезистентных изолятов *A. baumannii* генетическую природу устойчивости к карбапенемам установить не удалось.

Заключение. Показано увеличение доли ацинетобактеров в структуре инфекционной патологии в соматических и хирургических стационарах. Устойчивость к карбапенемам у большинства протестированных штаммов была обусловлена наличием генов OXA-карбапенемаз. Полученные данные позволяют прогнозировать дальнейшее увеличение резистентности ацинетобактеров к большинству антибиотиков с формированием экстремальной антибиотикорезистентности и панрезистентности. Для успешного лечения ацинетобактерных инфекций предпочтительной будет являться комбинированная антибиотикотерапия. Требуется проведение дополнительных противоэпидемических мероприятий для сдерживания быстрой диссеминации штаммов *A. baumannii* с полной устойчивостью к антибиотикам в госпитальной среде.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности резистентности *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам в Республике Беларусь / Ю. Л. Горбич [и др.] // Здравоохранение. 2011. № 5. С. 25-30.
2. *Acinetobacter*: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства / И. В. Чеботарь [и др.] // Вестник РАМН. 2014. № 9–10. С.39–50.

3. *Bonnin, R. A.* Screening and deciphering antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii*: a state of the art / R. A. Bonnin, P. Nordmann, L. Poirel // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2013. Vol. 11(6). P.571–583.

4. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 2014. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement M100-S24. CLSI, Wayne, PA.

5. *Colistin* resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. / Y. Cai [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* 2012. Vol. 67(7). P.1607–1615.