СПРЯМОВАНА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ІНФЕКЦІЙ, ВИКЛИКАНИХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИМИ ГРАМ-НЕГАТИВНИМИ ЗБУДНИКАМИ

Одинець І.Ю., Міщенко В.А., Пушкар М.Б.,
Лисенко Л.С., Малоштан В.А.

Навчально-науковий інститут післядипломної освіти
Харківського національного медичного університету

Ключові слова: антибіотикорезистентність, мультирезистентні грам-негативні збудники, резистоми β-лактамаз

Вступ. Захворювання, викликані полірезистентними збудниками, швидко розповсюджуються у сучасному світі. Якщо раніше вважалося, що з антибіотикорезистентністю бактерій стикаються зазвичай у пацієнтів стаціонарів, особливо відділень інтенсивної терапії, то на даний час все частіше надходять повідомлення про виділення резистентних штамів мікроорганізмів у пацієнтів з позагоспітальними інфекціями. За даними ВООЗ, у країнах Євросоюзу та США антибіотикорезистентність є причиною понад 20000 летальних випадків та коштує економікам цих регіонів від 1,5 до 20 млрд. прямих збитків щорічно. Найбільше занепокоєння у всьому світі викликає наявність у грам-негативних бактерій, а саме у *P.aeruginosae, Enterobacteriacea spp.* та *A.baumanii*, карбапенемаз. Саме наявність цих ферментів у збудників робить їх резистентним до будь-яких карбапенемів. Інфекції викликані карбапенемрезистентними грамнегативними бактеріями, мають летальність у 2-3 рази більшу в порівнянні з інфекціями, що викликані збудниками, чутливими до карбапенемів. Проте, ситуація щодо розповсюдженості резистентних збудників, типів продукції та, відповідно, обгрунтування раціональних підходів до антибактеріальної терапії в Україні залишається недостатньо вивченою. Саме цей факт і став підгрунтям для проведення даного дослідження.

Мета. Вивчити етіологічну структуру збудників госпітальних інфекцій, стан їх резистентності, що обумовлений продукцією β-лактамаз, та на підставі отриманих результатів обгрунтувати

раціональні підходи до призначення антибактеріальних препаратів пацієнтам відділень інтенсивної терапії.

Матеріали та методи. Протягом 2020-2021 рр. обстежено 251 хворого з клініко-лабораторними ознаками сепсису, які знаходилися на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії наступних лікарень м. Харкова: КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня», КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня», КНП «Міська клінічна лікарня № 17» ХМР, КНП «Міська дитяча клінічна лікарня №16» ХМР.

Досліджуваний матеріал був отриманий з наступних зразків: кров – 218, трахео-бронхіальний вміст – 15, суглобова рідина – 10, сеча та плевральний вміст – 6, спинномозкова рідина – 1, вміст післяопераційної рани – 1.

З метою якнайшвидше визначати збудника та його чутливість/резистентність до антибіотиків ми використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Він дозволяє за кілька годин визначити збудника інфекційного процесу, резистоми β-лактамаз, включно з карбапенемазами, та на підставі отриманих результатів окреслити коло ефективних антибактеріальних препаратів для лікування конкретного хворого.

Всі дослідження проводилися на ампліфікаторі CFX96 REAL-TIME PCR DETECTION SYSTEM, BIO-RAD (США) з використанням відповідних резистомів.

Матеріал, взятий від хворих, був досліджений методом ПЛР на наявність грам-негативних збудників: P. aeruginosae, Enterobacter, E. coli, K. pneumoniae, A. baumanii. Після цього проводилося молекулярно-генетичне дослідження для визначення наступних β-лактамаз: DHA-AMPC, KPC, GES, VIM, NDM, IMP, OXA-10 LIKE, OXA-23 LIKE, OXA-40 LIKE, OXA-48 LIKE, у виявленого збудника.

Результати. На підставі проведеного дослідження етіологічна структура госпітальних збудників виявилась наступною: K. pneumoniae – 125, E. coli – 129, Enterobacter – 90, A. baumanii – 14, P. aeruginosae – 11.

Цілковита більшість ДНК грамнегативних бактерій відноситься до родини ентеробактерій. Загальна кількість отриманих зразків ДНК склала 360 та була більшою, ніж кількість обстежених

хворих (251), через наявність у частини пацієнтів – 124 хворих, полімікробних асоціацій. У 24 пацієнтів в отриманому від них матеріалі ДНК грам-негативних збудників виявлено не було.

Згідно отриманих результатів, E. coli виробляла β-лактамази типу AMPC у 56,25% випадків, що виключає можливість застосування цефалоспоринів, які незахищені інгібіторами. Серинові карбапенемази класу А синтезувалися у 87,5% випадків, що виключає можливість ефективного застосування карбапенемів, але дає підставу розраховувати на ефективну терапію цефтазидим-авібактамом. У 59,38% випадків E. coli була здатна виробляти метало-β-лактамази, які унеможливлюють ефективність терапії карбапенемами, так і цефтазидим-авібактамом. Єдиною альтернативною терапією у таких випадках є комбінація азтреонаму та цефтазидим-авібактаму.

ДНК K. pneumoniae, без комбінації з іншими збудниками, була виявлена у 25 пацієнтів. У 32,0 % випадків K. pneumoniae виробляла β-лактамази типу AMPC. Серинові карбапенемази класу А виявлялися у 25,0% випадків. Лише у 8,0% K. pneumoniae була здатна виробляти метало-β-лактамази. Таким чином, можна стверджувати, що цей збудник має кращій профіль чутливості до антибіотиків групи карбапенемів, але в окремих випадках, також може потребувати комбінованої терапії з використанням азтреонаму.

ДНК Enterobacter spp. без комбінації з іншими збудниками було виявлено у 12 пацієнтів. У 41,7 % випадків Enterobacter spp. були продуцентами β-лактамаз типу AMPC. Серинові карбапенемази класу А було виявлено лише в одному випадку – 8,3%. Продукції метало-β-лактамаз не було виявлено в жодному випадку Таким чином, можна зробити висновок, що цей збудник у переважній більшості є чутливим до карбапенемів.

Методом ПЛР ДНК A. baumanii без комбінації з іншими збудниками було виявлено у 4 пацієнтів. Збудник A. baumanii у всіх випадках виробляв β-лактамази типу AMPC та серинових карбапенемаз класу D. У 50% випадків, він також був здатний до продукції метало-β-лактамаз. Отже, цей збудник виявився цілком нечутливим до карбапенемів і потребував альтернативних підходів до антибактеріальної терапії з додаванням азтреонаму, цефтазидим-авібактаму та поліміксінів.

P. aeruginosae зустрічалася лише у складі полімікробних асоціацій, отже провести аналіз її профілю продукції β-лактамаз було неможливим.

Таким чином, згідно проведених нами досліджень, загальний для всіх збудників профіль продукції β-лактамаз виявився наступним: 39,0% випадків продукція β-лактамази AMPC, 41,4% - серинових карбапенемаз класу А, 51,0% метало-β-лактамаз класу В, 14% - серинових карбапенемаз класу D.

Висновки. Зростаюча антибіотикорезистентність є викликом системам охорони здоров'я у всьому світі. Для такої країни, як Україна, яка страждає від постійного недофінансування медичної системи, може стати справжньою катастрофою.

Результати проведеного дослідження демонструють надзвичайно високий процент виявлення грам-негативних антибіотикорезистентних збудників у пацієнтів відділень інтенсивної терапії Харківського регіону.

Найбільш несприятливий профіль антибіотикорезистентності є притаманним мікроорганізмам E. coli та A. baumanii, що обумовлено високою частотою продукції ними серинових карбапенемаз та метало-β-лактамаз, наявність яких унеможливлює ефективне використання карбапенемів.