

**МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ШТАММОВ  
*PSEUDOMONAS AERUGINOSA***

Садраддин Атакишизаде

(Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан, ректор – д.м.н., проф. Г.Ч. Герайбейли)

**Резюме.** Была изучена резистентность к антибиотикам штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и особенности синтеза индуктивной бета-лактамазы (IsBL) в них при пневмонии в хирургической клинике, инфекции мочевых путей и инфекции в области хирургического вмешательства. Синтез IsBL был обнаружен в 77,8% штаммов *P.aeruginosa*, в 44,4% штаммы были получены из гноя дренажа и абсцесса и в 25% штаммы были получены из мочи. Причины этой особенности синтеза IsBL в штаммах *P.aeruginosa*, полученных от разных образцов, обсуждаются.

**Ключевые слова:** внутрибольничные инфекции; *Pseudomonas aeruginosa*; индуктивная бета-лактамаза; IsBL.

**THE MECHANISMS OF FORMING THE RESISTANCE TO *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* STRAINS, ISOLATED FROM HOSPITAL-ACQUIRED INFECTIONS WITH DIFFERENT LOCALIZATION**

S.A. Atakishizadeh

(Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)

**Summary.** There have been studied the resistance to antimicrobial agents and frequency of IsBL synthesis of *Pseudomonas aeruginosa* strains that cause pneumonia, infections in the field of surgical intervention and 25% of strains obtained from urine. Different level of IsBL synthesise of *P. aeruginosa* strains isolated from different pattern has been discussed.

**Key words:** hospital-acquired infections; *Pseudomonas aeruginosa*; inducible beta lactamase; IsBL.

*Pseudomonas aeruginosa* – Грам-отрицательная, условно-патогенная бактерия, обитающая преимущественно в воде и почве. Эта бактерия может привести к возникновению контаминации в растворах, которые используются в стационарах для инъекции или в других целях, в неправильно дезинфицированном эндоскопическом оборудовании. Эта бактерия отличается естественной резистентностью к большинству антибактериальных препаратов и является основным возбудителем внутрибольничных инфекций.

Механизмы резистентности штаммов *P. aeruginosa* к антибиотикам различные. Один из этих механизмов – это синтез ферментов бета-лактамаз, который инактивирует их путём разрушения бета-лактамного кольца в бета-лактамных антибиотиках. В отличие от других бета-лактамаз, синтез фермента индуктивной бета-лактамазы (inducible beta lactamase – IsBL) активируется только при наличии определённого антибиотика. Влияние антибиотика на клеточную стенку приводит к продукции бета-лактамазы при помощи генетического каскадного механизма. Без антибиотика этот синтез фермента останавливается. Синтез IsBL обеспечивается соответствующим ферментом в генах бактерий и плазидах. Из-за того, что эти гены могут передаваться в другие бактерии с помощью конъюгации, резистентность в связи с IsBL может распространяться во всех микробных популяциях [2,5].

Целью исследования является исследование особенностей и механизмов резистентности штаммов *P. aeruginosa* к антимикробным препаратам.

**Материалы и методы**

Исследование выполнялось на базе учебно-хирургической клиники Азербайджанского медицинского университета. Соответствующие образцы, взятые с пациентов при инфекциях мочевых путей, областей хирургического вмешательства и пневмонии прошли микробиологическое исследование. Полученные культуры были идентифицированы с помощью общепринятых способов (с учётом морфологического, культурального, биохимического и др. признаков). Тест на чувствительность к антибиотикам был проведён с помощью диско-диффузионным методом с учётом предложений EUCAST (Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам).

Контрольные точки таблицы для определения МИК и диаметров зон. Версия 4.0, действительна с 01.01.2014).

Синтез IsBL в штаммах *P. aeruginosa* был выявлен посредством фенотипического теста и с использованием двух дисков [6]. Сущность метода заключается в том, что под влиянием антибиотиков (цефокситин или имипенем), индуцирующих синтез фермента бета-лактамазы, снижается чувствительность *P. aeruginosa* к бета-лактамному антибиотику (к цефтазидиму). Для этого прямо рядом с диском цефтазида, расположенным в твёрдой питательной среде, где проведена инокуляция, размещается диск цефокситина или имипенема. Результат оценивается после одного дня инкубации. В случае, если штамм бактерии синтезирует IsBL в разделе диска цефтазида, расположенном в стороне диска цефокситина или имипенема, стерильная зона ограничивается (рис. 1).

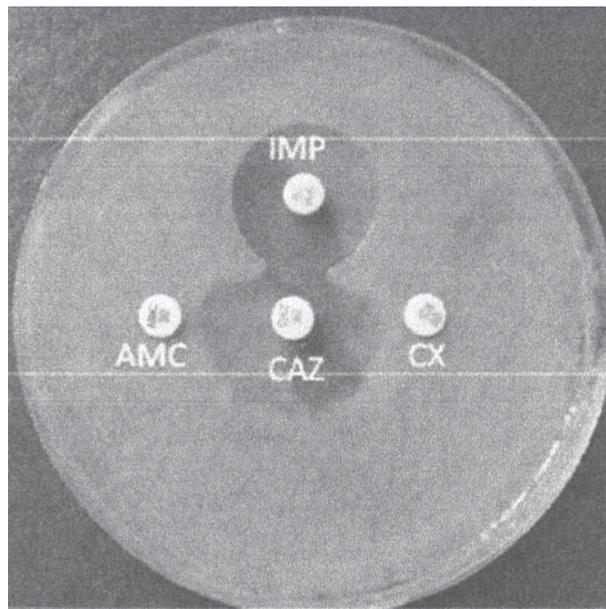


Рис. 1. Тест для выявления фермента бета-лактамазы (в разделе диска цефтазида, расположенном в стороне диска имипенема, стерильная зона ограничена).

**Результаты и обсуждение**

Бактерия *P. aeruginosa* обнаружена у 9 (18%) из 41 больных пневмонией, у 9 (16,1%) из 40 больных с инфекцией в области хирургического вмешательства, у 8 (18,2%) из 44 больных – с инфекцией мочевых путей.

Большинство штаммов *P. aeruginosa*, полученных из мокроты, являются резистентными к цефтазидиму, цефепиму, пиперациллину, азтреонаму и гентамицину. Большая часть *P. aeruginosa* являются чувствительными к имипенему, меропенему, пиперациллину/тазобактаму, ципрофлоксацину, левофлоксацину, гентамицину, амикацину и колистину (табл. 1).

Большинство штаммов *P. aeruginosa*, полученных из содержимого гноя, дренажа и абсцесса, образовавшегося в результате инфекций в области хирургического вмешательства, являются резистентными к цефтазидиму, цефепиму, пиперациллину, меропенему, азтреонаму. Все эти штаммы являются

следована продукция металло-β-лактамаз (MBL) и карбапенем-резистентности 145 штамм *P. aeruginosa*,

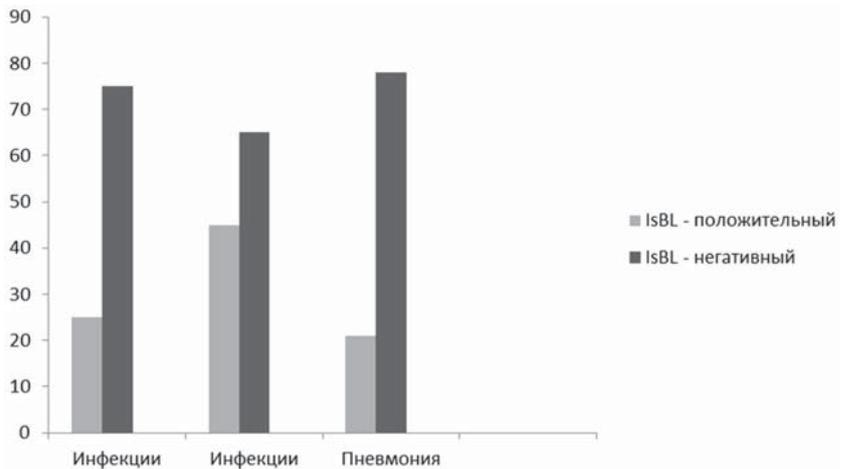


Рис. 2. Особенности синтеза индуктивной бета-лактамазы (IsBL) в штаммах *Pseudomonas aeruginosa* (количество штаммов по ординатной оси указано в процентах).

Таблица 1  
Чувствительность штаммов *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам

Антибиотик	Штаммы, вызывающие пневмонию		Штаммы, вызывающие инфекции в области хирургического вмешательства		Штаммы, вызывающие инфекции мочевых путей	
	Н	Д	Н	Д	Н	Д
Цефтазидим	1	8	2	7	4	4
Цефепим	2	7	1	8	3	5
Пиперациллин	1	8	1	8	4	4
Пиперациллин+Тазобактам	5	4	4	5	6	2
Имипенем	6	3	9	0	4	4
Меропенем	6	3	3	6	1	7
Азтреонам	1	8	0	9	2	6
Гентамицин	3	6	6	3	6	2
Амикацин	5	4	6	3	8	0
Нетилмицин	5	4	5	4	7	1
Ципрофлоксацин	5	4	6	3	2	6
Левофлоксацин	6	3	6	3	2	6
Колистин	7	2	8	1	8	0

Примечание: Н – количество чувствительных штаммов; Д – количество резистентных штаммов.

чувствительными к имипенему, а их большая часть – к ципрофлоксацину, левофлоксацину, гентамицину, амикацину и колистину.

Все штаммы (100%) *P. aeruginosa*, полученные с образцов мочи, являются чувствительными к амикацину и колистину, большая часть из них – к пиперациллину/тазобактаму, гентамицину, нетилмицину. Большинство штаммов являются резистентными к меропенему, азтреонаму и препаратам группы хинолонов (ципрофлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин).

Также были изучены особенности синтеза IsBL в штаммах возбудителя больничных инфекций *P. aeruginosa*. В зависимости от источника их получения в штаммах этой бактерии была обнаружена высокая степень изменчивости синтеза IsBL. Синтез IsBL был обнаружен в 77,8% штаммах *P. aeruginosa*, полученных с мокроты, в 44,4% штаммах, полученных из содержимого гноя дренажа и абсцесса, в 25% штаммах, полученных из мочи (рис. 2).

Штаммы *P. aeruginosa*, которые считаются возбудителями внутрибольничных инфекций, отличились резистентностью к антибиотикам. Чувствительность штамм *P. aeruginosa* к антибиотикам можно сравнить с другими исследованиями в этой области. Была ис-

полученная от эндотрахеального секрета больных в хирургических палатах и содержания раны. Распространение MBL в этих бактериях составило 26,9%, во всех штаммах с положительным MBL наблюдалась мультирезистентность. Только 6,06% штаммов *P. aeruginosa* являются резистентными к пиперациллину-тазобактаму и нетилмицину [3]. 36,4% штаммов *P. aeruginosa*, полученных в 2011-2012 годах в отделении урологии клиники университета в Испании во время бактериемии, связанной с инфекциями мочевых путей, хирургическими раневыми инфекциями, интраабдоминальными абсцессами и венозными катетерами, являлись резистентными к фторхинолонам и карбапенему [4]. В штаммах *P. aeruginosa*, полученных в Японии при хирургических раневых инфекциях, не обнаружена MBL. 7,4% штаммов являются резистентными к тазобактоме/пиперациллину, 10,2% – к имипенему, 2,8% – к меропенему, цефепиму и ципрофлоксацину, резистентность к гентамицину не наблюдалась [7].

При исследовании резистентности возбудителей внутрибольничных инфекций штамм *P. aeruginosa* к бета-лактамам антибиотикам было выявлено, что резистентность штаммов данной бактерии к указанным антибиотикам меняется в значительной степени в зависимости от источника их получения. Штаммы *P. aeruginosa*, полученные от образцов мочи, отличаются от штаммов, полученных от других материалов, более низкой резистентностью.

Как можно объяснить различие резистентности штаммов *P. aeruginosa* к бета-лактамам антибиотикам в зависимости от источником получения? Известно, что при эмпирическом лечении инфекций мочевых путей бета-лактамы антибиотика применяются в ограниченном количестве. Поэтому резистентность к бета-лактамам антибиотикам в штаммах *P. aeruginosa* наблюдается мало. С другой стороны, бета-лактамы антибиотика широко применяются в медицинской практике. По этой причине, резистентность к бета-лактамам антибиотикам в штаммах *P. aeruginosa*, вызывающим воспалительные процессы в других частях организма, наблюдается чаще.

Во время исследования особенностей синтеза IsBL в возбудителях внутрибольничных инфекций штаммах *P. aeruginosa* было обнаружено, что синтез IsBL штаммов этих бактерий меняется в значительной степени в зависимости от источника инфекции. 2 штамма из 8 (25%)

штаммов *P. aeruginosa*, полученных из мочи, проявили активность IsBL, а в 4-х штаммах (44,4%), полученных с гноя, дренажа и абсцесса от инфекций в области хирургического вмешательства, в 7 штаммах (77,8%) *P. aeruginosa*, полученных из мокроты, был обнаружен синтез IsBL.

Различие синтеза IsBL в штаммах *P. aeruginosa* в зависимости от источников их получения можно объяснить с помощью вышеуказанных механизмов.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсут-

ствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Автор принимал участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 03.10.2017 г.

## ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Ashok A., Jaryal S., Thakur K., et al. Detection of Inducible and Non-inducible (constitutive) AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Gram-Negative Bacteria among Family Enterobacteriaceae by Two Phenotypic Methods-Disk Antagonism Test (DAT) and AmpC disk Test at a tertiary Care Hospital, Himachal Pradesh // International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences. – 2016. – Vol. 5. №4. – P.133-139.

2. Boyle R., Curtis N., Kelly N., et al. Clinical implications of inducible beta-lactamase activity in Gram-negative in children // Pediatr Infect. Dis J. – 2002. – Vol. 21. №10. – P.935-940.

3. Kumar S., De A., Baveja S., Gore M. Prevalence and risk factors of metallo- $\beta$ -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species in burns and surgical wards in a tertiary care hospital // J. Lab. Physicians. – 2012. – Vol. 4. №1. – P.39-42.

4. Medina-Polo J., Jiménez-Alcaide E., Garcia-González L., et al. Healthcare-associated infections in a department of urology: incidence and patterns of antibiotic resistance // Scand. J. Urol. – 2014. – Vol. 48. №2. – P.203-209.

5. Sanders W., Sanders C. Inducible beta-lactamases: clinical and epidemiologic implications for use of newer cephalosporins // Rev. Infect. Dis. – 1988. – Vol. 19. №4. – P.830-838.

6. Sanders C., Sanders W., Goering R. In-vitro antagonism of beta-lactam antibiotics by cefoxitin // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1982. – Vol. 21. – P.975-986.

7. Takesue Y., Watanabe A., Hanki H., et al. Nationwide surveillance of antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from surgical site infections (SSI) in Japan // J. Infect. Chemother. – 2012. – Vol. 18. №6. – P.816-826.

### Информация об авторе:

Атакишизаде Садрадин – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Азербайджанского Медицинского Университета, Аз1034, Баку, пос. Сабунчи, ул. Калинина, д. 7, e-mail: iris.ax@mail.ru

### Information About the Author:

Atakishizade Sadraddin – MD, PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of the Azerbaijan Medical University, Az 103, Baku, pos. Sabunchi Str. Kalinin, 7, e-mail: iris.ax@mail.ru

© СЛИЗОВСКИЙ Г.В., КУЖЕЛИВСКИЙ И.И., ШИКУНОВА Я.В., СИТКО Л.А., СИГАЕВА Ю.А. – 2017

УДК: 617.3

## КРИОРЕГЕНЕРАТИВНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ НЕКРОЗЕ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Григорий Владимирович Слизовский<sup>1</sup>, Иван Иванович Кужеливский<sup>2</sup>, Яна Владимировна Шикунова<sup>3</sup>, Леонид Александрович Ситко<sup>4</sup>, Юлия Андреевна Сигарева<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск, ректор – д.м.н., проф. О.С. Кобякова;

<sup>2</sup>Омский государственный медицинский университет, и.о. ректора – д.м.н., проф. В.А. Охлопков)

**Резюме.** Исследование проведено на 24 кроликах породы «шиншилла» обоего пола. Животным проведен ряд оперативных вмешательств на фоне асептического некроза головки бедренной кости по туннелизации и криовоздействию на очаг остеонекроза для оптимизации остеорепаративных процессов костной ткани. Контрольную группу составили 8 животных, которым оперативные вмешательства не проводились. В настоящем исследовании впервые была реализована и оценена новая методика биостимулирующих операций на предложенной оригинальной модели асептического некроза головки бедренной кости. Согласно данным гистоморфологических исследований при различном увеличении выявлен активно протекающий процесс неоостеогенеза, что свидетельствует об эффективности экспозиции хладагента для оптимизации остеогенеза в условиях экспериментальной модели асептического некроза головки бедренной кости. Результаты экспериментальных исследований позволяют применить предложенный разработанный способ криовоздействия на патологически измененную костную ткань при лечении болезни Легг-Кальве-Пертеса у детей с целью активизации репаративной регенерации в некротически измененной головке.

**Ключевые слова:** криорегенерация; никелид титана; хладагент; остеохондропатия; болезнь Легг-Кальве-Пертеса.

## CRYOREGENERATIVE APPLICATION IN AN IDIOPATHIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD IN AN EXPERIMENT

G.V. Slizovskiy<sup>1</sup>, I.I. Kuzhelivskiy<sup>2</sup>, Ya.V. Shikunova<sup>3</sup>, L.A. Sitko<sup>4</sup>, Yu.A. Sigareva<sup>5</sup>

(<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; <sup>2</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia)

**Summary.** The study included 24 rabbits of both sexes. After experimental detection of the optimal cryoregenerative refrigerant exposure, animals underwent a number of surgical interventions against asynthetic necrosis of the femoral head due to tunneling and cryoexposure to the focus of osteonecrosis for optimizing osteoreparative processes of bone tissue in the