

Координаты для связи с авторами: Угай Людмила Григорьевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ВГМУ, тел.: 8-(4232)–31–59–17, +7-914–703–32–82, e-mail: lg.ugay@gmail.com; Кочеткова Евгения Анатольевна – доктор мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ВГМУ, тел.: 8-(4232)–31–59–17, e-mail: zkochetkova@mail.ru; Невзорова Вера Афанасьевна – профессор, доктор мед. наук, проректор по научной работе, зав. кафедрой терапии ФПК и ППС с курсами функциональной и клинико-лабораторной диагностики ВГМУ, тел.: 8-(4232)–45–63–67, e-mail: nevzorova@inbox.ru.



УДК 616.013.22:576.8:615.33–015

Е.В. Тазалова

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КАМПИЛОБАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ И НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8-(4212)–32–63–93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Резюме

В обзорной статье суммируются современные данные об эффективности применения антибиотиков различных групп в отношении кампилобактерий. Обращается внимание на общемировую тенденцию роста числа штаммов возбудителей, обладающих лекарственной устойчивостью: до 48,8% – к аминогликозидным антибиотикам, до 33% – к различным пенициллинам, до 79% – к тетрациклину и его производным, до 31% – к клиндамицину, до 10% – к налидиксовой кислоте, до 83% – к макролидам, до 84% – к фторхинолонам. Приводятся данные о быстро прогрессирующем формировании множественной антибиотикорезистентности кампилобактерий: чаще в пределах 3–4, максимально до 20 «меток» на штамм. Также описываются современные представления о генетических (хромосомных, транспозонных, плазмидных) механизмах формирования лекарственной устойчивости этих микробов к некоторым группам антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: кампилобактерии, антибиотики, антибиотикорезистентность.

E.V. Tazalova

SENSITIVITY OF CAMPYLOBACTER TO ANTIBIOTICS AND SOME MECHANISMS OF THE ANTIBIOTIC RESISTANCE FORMATION

Far East State Medical University, Khabarovsk

Summary

This review article summarizes current data on the effectiveness of different groups of antibiotics against Campylobacters. Attention is drawn to the global trend of increasing number of pathogens strains having drug resistance: aminoglycoside antibiotics to 48,8%, to 33% - to a variety of penicillins, and 79% - to tetracycline and its derivatives, up to 31% - to clindamycin, 10% - to nalidixic acid, to 83% - to macrolides, up to 84% - to fluoroquinolones. The data on rapidly progressive formation of multiple antibiotic resistance in Campylobacters: usually in the range 3-4, maximum of 20 «markers» on the strain. It also describes the current understanding of genetic (chromosomal, transposon, plasmid) mechanisms of drug resistance of these microbes to several groups of antibacterial agents.

Key words: Campylobacter, antibiotics, antibiotic resistance.

Кишечные инфекции занимают одно из ведущих мест в общей структуре заболеваемости населения. Важную роль в качестве частого агента ОКИ играют термофильные кампилобактерии [17, 19]. Одними из важнейших характеристик, определяющих биологические особенности штаммов, являются показатели чувствительности (устойчивости) бактерий к антибиотикам. Актуальность изучения данного вопроса обусловлена широким распространением в последние

годы явления высокой лекарственной резистентности микроорганизмов [12]. Это в полной мере относится и к кампилобактериям. Хотя в практической медицине доминирует положение воздерживаться от назначения антибиотиков при нетяжелом течении кампилобактериозов [1], все же антибактериальная терапия необходима при ряде форм заболевания, генерализации инфекции, у ослабленных индивидуумов, больных с иммуносупрессией и т.д.

Кампилобактеры – грамотрицательные микробы. Купирование вызываемых ими инфекций обеспечивается назначением антибактериальных препаратов широкого спектра действия. Перечень этих средств достаточно обширен и оставляет врачам-практикам возможность для маневрирования. Однако сложилась традиция, согласно которой препаратом выбора при лечении кампилобактериозных диарей считается антибиотик эритромицин из группы макролидов. [8] Уже ранние исследования подтвердили его достаточно высокую надежность в отношении данных инфекций [5]. Практически в то же время появились работы, в которых демонстрировался хороший терапевтический эффект при лечении кампилобактериозов назначением аминогликозидных антибиотиков, фторхинолонов, тетрациклинов, хлорамфеникола, нитрофуранов и др. [13].

Однако в других исследованиях этого периода уже была выявлена наметившаяся тенденция к формированию у штаммов кампилобактерий устойчивости к антибактериальным препаратам [13, 16, 21, 22 и др.]. В настоящее время практически во всех странах регистрируется большое число возбудителей, резистентных к действию антибактериальных препаратов. Так, по данным разных авторов, выделяемые от людей, животных и из объектов окружающей среды (ООС) штаммы кампилобактерий в 8–48,8% случаев обнаруживают устойчивость к аминогликозидным антибиотикам (канамицин, гентамицин) [14], в 7,8 – 33% – к ампициллину, амоксиклаву и карбенициллину [15], в 15–79% – к тетрациклину и его производным, в 12–31% – к клиндамицину, в 10% – к налидиксовой кислоте [1, 15, 16]. В литературе появились сообщения, что от 15 до 83% выделяемых штаммов проявляют резистентность к макролидам – препаратам выбора при кампилобактериозе [12, 13, 26]. Сравнительно недавно в арсенал химиотерапевтических средств для лечения кампилобактериозных диарей были включены фторхинолоны. Но уже сейчас в ряде регионов явление резистентности к ним имеет настолько широкое распространение (от 50 до 84% от общего числа штаммов), что делает препарат непригодным для терапии кишечных кампилобактериозов [8, 15, 16].

В работах по изучению показателей чувствительности кампилобактерий к антибактериальным препаратам, проведенных на территории нашей страны, также отмечена довольно высокая частота встречаемости резистентных штаммов. Так, к эритромицину – препарату выбора в лечении диарей данной этиологии – оказались нечувствительными 11,5% культур возбудителя, в отношении аминогликозидных антибиотиков – 4–8,5%, пенициллинов широкого спектра 2,8–30%, метронидазола 23,5%. Особенно большой процент резистентных штаммов – к действию тетрациклина и его производных (до 48,8%) [1, 4, 5]. С другой стороны, хорошо зарекомендовали себя в отношении кампилобактерий препараты группы нитрофуранов, хлорамфеникол. Штаммов, устойчивых к этим агентам, не выявлено [1].

Особенностью формирования резистентности у кампилобактеров является не только быстрое наступление эффекта нечувствительности штаммов к дей-

ствию антибиотиков, но и множественный характер этого явления. Более того, данные, полученные многими авторами на обширном материале различных географических зон, убедительно свидетельствовали, что полирезистентные культуры доминируют в популяциях микроорганизмов [5, 10, 13, 14]. При этом количество маркеров устойчивости составляет, как правило, 3–4 на штамм [5], хотя может достигать 10–12 и даже 20 [13, 14]. Еще в 1995 г. W. Tee с соавт. описали случай последовательного формирования полирезистентности штаммов *C. jejuni* у одних и тех же больных, когда в течение короткого времени культуры возбудителей приобрели устойчивость ко всем применяемым в адекватных дозах препаратам (тетрациклин, доксициклин, эритромицин, группа фторхинолонов) [25]. При анализе антибиотикограмм полирезистентных штаммов, проведенном разными авторами, наблюдалось большое разнообразие R-спектров культур, иногда до 20 и выше [1]. При этом отмечалось, что среди “человеческих” штаммов количество антибиотикограмм в 2–8 раз превышало таковое у культур, изолированных от животных, и из объектов окружающей среды [1, 5].

Особенности формирования резистентности (быстрое наступление эффекта, множественность, большое разнообразие спектров) свидетельствовали о возможности плазмидного механизма. Первые сообщения о выделении плазмид кампилобактерий относятся к концу 70-х гг. [5]. При этом достоверно чаще (в 2–3 раза) внехромосомные факторы наследственности обнаруживались у резистентных к одному или нескольким антибиотикам штаммов [5]. Позже была доказана плазмидная природа устойчивости к некоторым конкретным антибиотикам. Так, например, резистентность к тетрациклину у *C. jejuni* и *C. coli* (канадские штаммы) обусловлена плазмидами с молекулярной массой 45–50 kb [20, 22, 23]. По данным некоторых авторов, эти внехромосомные элементы способны к передаче в процессе конъюгации. При этом полученные клоны приобретают равную со штаммом-донором степень резистентности по МПК₉₀ [23]. У штаммов кампилобактерий, выделенных в США, устойчивость к тетрациклину была детерминирована плазмидой с молекулярной массой 38 MD [5], а также рядом других плазмид величиной от 40 до 60 kb [17].

Известно, что нечувствительность возбудителей к аминогликозидным антибиотикам обусловлена продукцией ферментов – фосфотрансфераз различных типов. Сейчас доминирует гипотеза, что нечувствительность, например, к канамицину у кампилобактерий детерминирована хромосомной ДНК, которая может транслоцироваться в плазмиду резистентности к тетрациклину [2].

Неактивность в отношении данных возбудителей большинства традиционных β-лактамных антибиотиков также имеет под собой ферментативную природу. Почти 90% штаммов *C. jejuni* и *C. coli* продуцируют β-лактамазы различных типов [9, 17]. При этом в отношении цефалотина, например, доказано, что детерминанты резистентности к этому антибиотику у *C. coli* имеют не плазмидную природу [5].

Механизмы резистентности кампилобактерий к макролидным антибиотикам, как правило, имеют множественный характер (изменения структуры 50S субъединицы рибосом, метилазные реакции на рРНК, ферментативные модификации антибиотика, активация помпы и т.д.), но однозначна хромосомная природа этих процессов [10, 19, 21].

В отношении устойчивости кампилобактерий к фторхинолоновым препаратам сейчас известно несколько механизмов – это и мутации генов, кодирующих ДНК-гиразу (*gyrA*), и помповый эффлюкс. И опять выявляется хромосомная природа этой изменчивости бактерий [17].

Часто у культур кампилобактерий, обладающих множественной лекарственной устойчивостью к препаратам разных групп, обнаруживали плазмиду с молекулярной массой 62 MD. И хотя при конъюгации удавалось передать только маркеры резистентности к тетрациклину, по предположениям ряда авторов, такая большая плазида может нести детерминанты устойчивости и к другим антибиотикам [17].

В отечественной литературе эта проблема остается неизученной. Имеется единственная публикация об обнаружении у 7 из 38 (18,4%) полиантибиотикорезистентных штаммов данных возбудителей плазмид с молекулярной массой 40–60 MD или, в других случаях, 1,5–6 MD без установления соответствия антибиотикограмм, локализации маркеров устойчивости, возможности их переноса при конъюгации и т.д. [3].

Вопросы, касающиеся исследования чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам, помимо огромного значения для врачей клинической практики, эпидемиологов и других, имеют также очень важное сугубо бактериологическое применение. С одной стороны, устойчивость кампилобактерий к некоторым антибиотикам используют при подборе состава сред для выделения этих микроорганизмов из

патологического материала. На основании изучения спектров и уровней резистентности кампилобактеров к антибиотикам, рядом зарубежных и отечественных исследователей предложены прописи селективных добавок к средам для выделения и культивирования этих возбудителей [6, 7, 17]. С другой стороны, были обнаружены закономерности в различиях устойчивости к антибактериальным препаратам (цефалотин, налидиксовая кислота) основных видов кампилобактерий, вызывающих диарейные заболевания у людей. Это позволило использовать такие данные в схемах бактериологической диагностики и внутриродовой идентификации изучаемых возбудителей [6, 11, 17].

В целом, анализ данных позволяет говорить о широком распространении среди кампилобактерий явления лекарственной устойчивости. Формирующиеся резистентные штаммы представляют грозную опасность, утяжеляя течение заболевания и ухудшая прогноз, вызывая внутрибольничные вспышки инфекции, затрудняя этиотропное лечение. В большом проценте случаев лекарственная устойчивость возбудителей приобретает характер множественной резистентности к препаратам различных групп. Но, к сожалению, многие аспекты проблемы остаются пока малоосвоенными даже в зарубежной литературе. К этому следует добавить довольно существенные отличия у возбудителей, циркулирующих на различных территориях и в разных географических зонах, по уровням чувствительности к конкретным препаратам и даже по антибиотикограммам [1, 14–17]. Более того, отличия наблюдаются порой у культур, выделенных в одном и том же очаге, но в разные периоды времени [8, 10, 14–16, 21]. В связи с этим очевидна настоятельная необходимость постоянного мониторинга особенностей лекарственной резистентности возбудителей кампилобактериозов.

Литература

1. Александрова Н.З., Минаев В.И., Горелов А.В. Антибиотикорезистентность кампилобактерий и ее эпидемиологическое значение // Антибиотики и химиотерапия. – 1990. – Т. 35, № 3. – С. 34–36.
2. Вакуленко С.Б., Энтина Е.Г. Гены аминогликозидтрансфераз: модель эволюции детерминант резистентности к аминогликозидным антибиотикам // Антибиотики и химиотерапия. – 1992. – Т. 37, № 6. – С. 48–52.
3. Кирик Д.Л., Шабловская Е.А., Плугатарь В.М. и др. Цитопатогенная активность кампилобактерий, выделенных из различных источников // ЖМЭИ. – 1996. – № 1. – С. 20–22.
4. Пожалостина Л.В., Солодовникова А.В., Аваков А.А. Чувствительность возбудителей кампилобактериоза к некоторым антибиотикам // Антибиотики и химиотерапия. – 1992. – Т. 37, № 8. – С. 34–35.
5. Чайка Н.А., Хазенсон Л.Б., Бутцлер Ж.-П. Кампилобактериоз. – М., 1988.
6. Черкасский Б.Л., Воротынцева Н.В., Юшук Н.Д. и др. Эпидемиология, клиника и лабораторная диагностика кампилобактериоза // Информационное письмо МЗ СССР. – М., 1989.
7. Butzler J.-P., Boeck M., Goossens H. New selective medium for isolation of *Campylobacter jejuni* from faecal specimens // Lancet. – 1983. – Vol. 1. – № 8328. – P. 818.
8. Engberg J., Aarestrup F.M., Taylor D.E. et al. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: resistance and trends in human isolates // Emerg. Infect. Dis. – 2001. – № 7. – P. 24–34.
9. Fleming M.P., D'Amico A., De Grandis S. et al. The detection and frequency of beta-lactamase production in *C. jejuni* // *Campylobacter: epidemiology, pathogenesis and biochemistry*. – Lancaster e.a., 1982. – P. 214–217.
10. Hakanen A.J., Lehtopolku M., Siitonen A. et al. Multidrug resistance in *Campylobacter jejuni* strains collected from Finnish patients during 1995–2000 // J. Antimicrob. Chemother. – 2003. – Vol. 52, № 6. – P. 1035–1039.
11. Hebert C.A., Hollis D.C., Weaver K.E. 30 years of *Campylobacters*: biochemical characteristics and a biotyping proposal for *Campylobacter jejuni* // J. Clin. Microbiol. – 1982. – Vol. 15, № 6. – P. 1065–1073.

12. Hoge C.W., Gambel J.M., Srijan A. et. al. Trends in antibiotic resistance among diarrheal pathogens isolated in Thailand over 15 years // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 26. – P. 341–345.
13. Kuschner R.A., Trofa A.F., Thomas R.J. et. al. Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter* enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent // *Clin. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 21, № 3. – P. 536–542.
14. Lehtopolku M., Nakari U. – M., Kotilainen P. et. al. Antimicrobial Susceptibilities of Multidrug-Resistant *Campylobacter jejuni* and *C. coli* Strains: In Vitro Activities of 20 Antimicrobial Agents // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54, № 3. – P. 1232–1236.
15. Li C.C., Chiu C.H., Wu J.L. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *coli* by using E-test in Taiwan // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 30. – P. 39–42.
16. Lim Y.S., Tay L. A one-year study of enteric *Campylobacter* infections in Singapore // *J. Trop. Med. and Hyg.* – 1992. – Vol. 95, № 2. – P. 119–123.
17. Newell D.G. *Campylobacter*, *Helicobacter* and related organisms: speciation and subtyping // *Campylobacter IX: Proceedings of the 9th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter, and related organisms.* – 1998. – P. 209–212.
18. Oza A.N., McKenna J.P., McDowell S.W. et. al. Antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* spp. isolated from broiler chickens in Northern Ireland // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2003. – Vol. 52, № 2. – P. 220–223.
19. Perez-Botol D., Lopez-Portoles J. A., Simon C. et. al. Study of the molecular mechanisms involved in high-level macrolide resistance of Spanish *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2010. – Vol. 65, № 10. – P. 2083–2088.
20. Pratt A., Korolik V. Tetracycline resistance of Australian *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolates // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2005. – Vol. 55, № 4. – P. 452–460.
21. Sanchez R., Fernandezbaca V., Diaz M.D. et. al. Evolution of susceptibilities of *Campylobacter* spp. to quinolones and macrolides // *Antimicrob. Agents and Chemother.* – 1994. – Vol. 38, № 9. – P. 1879–1882.
22. Taylor D., De Grandis S., Karmali M. et. al. Transmissible tetracycline resistance in *C. jejuni* // *Lancet.* – 1982. – Vol. 2. – P. 797.
23. Taylor D., Garner R., Allan B. Characterization of tetracycline-resistance plasmids from *C. jejuni* and *C. coli* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1983. – Vol. 24, № 6. – P. 930–935.
24. Taylor D.E. *Campylobacter jejuni* – current status and future trends // Washington: American Society for Microbiology. – 1992. – P. 74–86.
25. Tee W., Mijch A., Wright E. et. al. Emergence of multidrug resistans in *Campylobacter jejuni* isolated from three patients infected with human immunodeficiency virus // *Clin. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 21, № 3. – P. 634–638.
26. Yan W., Taylor D.E. Characterization of erythromycin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1991. – Vol. 35. – P. 1989–1996.

Координаты для связи с автором: Тазалова Елена Вячеславовна – доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ДВГМУ, тел.: +7-924-213-24-71.

