

УДК 616.981.25-022.7:615.33+576.851.252

Մետիցիլին կայուն ոսկեգույն ստաֆիլոկոկի զգայունությունը հակաբիոտիկների նկատմամբ

Հ.Դ. Կարապետյան^{1,2}, Ա.Ձ. Համբարձումյան¹,
Ս.Ս. Տեր-Ստեփանյան¹, Էնրիկե Էչեվարիա Օրելլա², Ինհուա
Ֆերնանդեզ Աթուչա²

*ԵՊԲՀ համաճարակաբանության ամբիոն¹,
Բասկերի երկրի համալսարան, ֆիզիոլոգիայի ամբիոն, Բսպանիա²
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. մետիցիլին կայուն ոսկեգույն ստաֆիլոկոկեր (ՄԿՈՍ),
հակաբիոտիկներ, զգայունություն, ներ- և արտահի-
վանդանոցային շտամներ

1930-ականների երկրորդ կեսից սկսված հակամանրէային դա-
րաշրջանի ծաղկումը էականորեն փոխեց կլինիկական բժշկության
ուշադրության կենտրոնացումը, որը պահպանվեց նաև հաջորդ մի
քանի տասնամյակներում [1, 2]: Հակաբիոտիկների ներդրումը հնարա-
վորություն տվեց պրակտիկ բժիշկներին արդյունավետ պայքարել
վարակիչ հիվանդությունների դեմ, ինչն էլ հիմք հանդիսացավ կար-
ծելու, որ վարակիչ հիվանդությունների դեմ ճակատամարտը կարելի է
համարել հաղթած և պետք է ավելի մեծ ուշադրություն, ժամանակ և
ջանքեր կենտրոնացնել ոչ վարակիչ քրոնիկ հիվանդությունների դեմ
պայքարին: Լավատեսությունը կարճ տևեց ու անհաջողության մատնե-
վեց, քանի որ շուտով ի հայտ եկան դեղակայուն բակտերիաներ:
Կլինիկական կարևորություն ունեցող դեղակայունություն տեղի է
ունենում մի քանի ամսից մինչև մի քանի տարի ժամանակահատ-
վածում [3]: Այսպես, օրինակ՝ պենիցիլինի դեպքում դեղակայունու-
թյունը սկսվեց նկատվել գործնական բժշկության մեջ ներդրումից եր-
կու տարի անց, իսկ վանկոմիցինի դեմ կայունությունը սկսվեց նկատ-
վել 1987 թվականին ու կտրուկ տարածվեց հաջորդ չորսից վեց տա-
րիների ընթացքում [4-6]: Այսօր արդեն, հաշվի առնելով համաճա-
րակային պրոցեսում ներգրավված մանրէների ահռելի քանակությու-
նը, արագ բազմացումը ու մուտացիաների առաջացման հավանակա-
նությունը, կարելի է ասել, որ դեղակայունության առաջացումը զուտ

Ժամանակի հարց է [7] և մենք ապրում ենք մի դարաշրջանում, երբ կայունությունը հակաբիոտիկների նկատմամբ տարածվում է սպառնալի արագությամբ [8, 9]: Չկան հստակ համաշխարհային տվյալներ դեղակայուն միկրոօրգանիզմներից մահվան դեպքերի վերաբերյալ, սակայն, ըստ 2008 թվականի հետազոտության տվյալների՝ միայն Եվրոմիությունում տարեկան նվազագույնը 25000 մարդ է մահանում դեղակայուն միկրոօրգանիզմներով հարուցված հիվանդություններից: Իսկ դրանց հետ կապված լրացուցիչ ծախսերը ու արտադրողականության կորուստը գնահատվում են նվազագույնը 1,5 միլիարդ եվրո [10]:

Այս տեսակետից արդի առողջապահության առջև ծառացած սպառնալիքներից մեկն էլ մետիցիլին կայուն ոսկեգույն ստաֆիլոկոկն է [11-13], որն արդեն կայունություն է ձեռք բերել ոչ միայն բետա-լակտամային հակաբիոտիկների, այլ նաև ֆլուրոկինոլոնների, ամինոգլիկոզիդների, տետրացիկլինների և տրիմետոպրիմ-սուլֆամետոքսազոլի նկատմամբ: Ոսկեգույն ստաֆիլոկոկների շրջանում առաջին անգամ դեղակայունություն հայտնաբերվել է ԱՄՆ-ում 1980-ականների կեսերին: Սկզբնական շրջանում ոսկեգույն ստաֆիլոկոկների դեղակայունություն տեղի է ունեցել մեծ հիվանդանոցներում, որոնք ունեին հինգ հարյուրից ավել մահճակալ, իսկ հետո տարածվել է նաև փոքր հիվանդանոցներում, այլ բուժօգնականություն, ինչպես նաև հիվանդանոցներից դուրս: Ընդ որում՝ ոսկեգույն ստաֆիլոկոկների շրջանում դեղակայունությունը աճեց 2,4%-ից 29,5%-ի 1975-ից 1991 թվականը ընկած ժամանակահատվածում [13]:

Հատկանշական է նաև, որ մետիցիլին զգայուն ոսկեգույն ստաֆիլոկոկի վերափոխումը մետիցիլին կայուն ստաֆիլոկոկների սկսվում է հոսպիտալացման առաջին իսկ օրվանից, երբ որպես նախապիրահատական պրոֆիլակտիկա պացիենտին տրվում է ցեֆազոլին, իսկ ընտրողական հակաբիոտիկի ճնշման տակ գաղութայնացնող ֆլորան փոխվում է 24-48 ժամում [5]: 2011 թվականին ԱՄՆ-ում տարբեր պատճառներով հոսպիտալացված անձանցից ավելի քան 460000-ի մոտ հայտնաբերվել է մետիցիլին կայուն ոսկեգույն ստաֆիլոկոկ, որոնցից 23000-ի դեպքում վերջինս մահվան պատճառ է հանդիսացել [2]:

Նյութը և մեթոդները

Կատարվել են հետազոտություններ համաճարակաբանական, մանրէաբանական և վիճակագրական մեթոդներով: Այս աշխատանքի ընթացքում արտահիվանդանոցային ՄԿՈՍ հայտնաբերելու նպատակով քսուկներ են վերցվել բջջային հեռախոսներից և հանրային զուգարանների տարբեր առարկաներից: Իսկ ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ի

հայտնաբերման համար քսուկներ են վերցվել հիվանդանոցի տարբեր առարկաներից և բուժանձնակազմի քթի խոռոչից: Աշխատանքի լաբորատոր մասը կատարվել է ԵՊԲՀ համաճարակաբանության ամբիոնին կից գործող գիտահետազոտական լաբորատորիայում՝ օգտագործելով նույն լաբորատորիայի նյութատեխնիկական բազան: Միկրոօրգանիզմներ աճեցնելու նպատակով օգտագործվել են սովորական ագար, մանիտոլադային ագար, դեղնուցա-ադային ագար, սննդային միջավայրեր և հատուկ սննդային միջավայր MRSA2՝ նախատեսված միայն ՄԿՈՍ-ի աճի համար: Բացի այդ օգտագործվել են նաև հակաբիոտիկային սկավառակներ ներծծված վանկոմիցին, ամոքսացիլին, պենիցիլին Գ, գենտամիցին, էրիթրոմիցին և օքսացիլին հակաբիոտիկներով: Վերջիններս օգտագործվել են նշված հակաբիոտիկների նկատմամբ ՄԿՈՍ-ի զգայունությունը որոշելու նպատակով:

Վիճակագրական հաշվարկներ կատարելու նպատակով օգտագործվել է IBM SPSS Statistics 22 համակարգչային վիճակագրական ծրագիրը:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Աշխատանքի ընթացքում ստացվել են ընդհանուր առմամբ 64 ՄԿՈՍ-ի նմուշներ, որոնցից 21-ը արտահիվանդանոցային են, իսկ 43-ը՝ ներհիվանդանոցային: Այդ նմուշների հակաբիոտիկազգայունության վերլուծության տվյալները ներկայացված են աղյուսակում:

Աղյուսակ

ՄԿՈՍ-ի անջատված նմուշների հակաբիոտիկազգայունությունը ($p < 0,05$)

	Օքսացիլին	Պենիցիլին Գ	Վանկոմիցին	Էրիթրոմիցին	Գենտամիցին	Ամոքսացիլին
Շապիրո-Վիլկի թեստ	0,008	0,002	0,001	0,000	0,000	0,000
Միջին թվաքանակ, մմ	15,14	13,77	18,44	20,86	14,81	10,92
Միջին թվաքանակի միջին սխալ	0,500	0,765	0,620	0,977	0,836	1,217
Միջնաբաժեք, մմ	15	12	20	23	12	10
Նորմա, մմ	18	10	20	25	10	0
Ստանդարտ շեղում	4,003	6,122	4,960	7,817	6,688	9,738
Առավելագույն արժեք, մմ	25	30	30	32	30	35
Նվազագույն արժեք, մմ	0	0	10	0	0	0
Կայունություն, %	32,8	60,9	28,1	15,6	67,2	65,6
Զգայունություն, %	67,2	39,1	71,9	84,4	32,8	34,4

Օքսացիլինի դեպքում հակաբիոտիկի ազդման շրջանի տրամամագծի առավելագույն արժեքը եղել է 25մմ, իսկ նվազագույնը ազդման շրջանի բացակայությունն էր՝ Օմմ: Ընդ որում ստացված տվյալների միջին թվաբանականը հավասար էր 15,4-ի, իսկ միջին թվաբանականի միջին սխալը 0,500-ի: Ստացված վարիացիոն շարքի միջնարժեքը հավասար է 15-ի, իսկ առավել հաճախ հանդիպող արժեքն էր 18-ը: Ստանդարտ շեղման արժեքը 4,003 էր: Ըստ Շապիրո-Վիլկի թեստի վարիացիոն շարքի նորմալ բաշխվածության գործակիցը 0,008 էր, որը փոքր է 0,05-ից, ինչն էլ նշանակում է որ այս դեպքում վարիացիոն շարքը ոչ նորմալ բաշխվածության է: Հետազոտված նմուշներից օքսացիլինի նկատմամբ կայունություն են ցուցաբերել նմուշների 32,8%-ը, իսկ զգայուն են եղել 67,2%-ը:

Պենիցիլին Գ-ի դեպքում հակաբիոտիկի ազդման շրջանի տրամագծի առավելագույն արժեքը եղել է 30մմ, իսկ նվազագույնը ազդման շրջանի բացակայությունն էր՝ Օմմ: Ընդ որում, ստացված տվյալների միջին թվաբանականը հավասար էր 13,77-ի, իսկ միջին թվաբանականի միջին սխալը՝ 0,765-ի: Ստացված վարիացիոն շարքի միջնարժեքը հավասար է 12-ի, իսկ առավել հաճախ հանդիպող արժեքն էր՝ 10-ը: Ստանդարտ շեղման արժեքը 6,122 էր: Ըստ Շապիրո-Վիլկի թեստի՝ վարիացիոն շարքի նորմալ բաշխվածության գործակիցը 0,002 էր, որը փոքր է 0,05-ից, ինչն էլ նշանակում է, որ այս դեպքում վարիացիոն շարքը ոչ նորմալ բաշխվածության է: Հետազոտված նմուշներից պենիցիլին Գ-ի նկատմամբ կայունություն են ցուցաբերել նմուշների 60,9%-ը, իսկ զգայուն են եղել 39,1%-ը:

Վանկոմիցինի դեպքում հակաբիոտիկի ազդման շրջանի տրամագծի առավելագույն արժեքը եղել է 30մմ, իսկ նվազագույնը՝ 10մմ: Ընդ որում, ստացված տվյալների միջին թվաբանականը հավասար էր 18,44-ի, իսկ միջին թվաբանականի միջին սխալը՝ 0,620-ի: Ստացված վարիացիոն շարքի միջնարժեքը հավասար էր 20-ի, իսկ առավել հաճախ հանդիպող արժեքն էր՝ 20-ը: Ստանդարտ շեղման արժեքը 4,960 էր: Ըստ Շապիրո-Վիլկի թեստի՝ վարիացիոն շարքի նորմալ բաշխվածության գործակիցը 0,001 էր, որը փոքր է 0,05-ից, ինչն էլ նշանակում է, որ այս դեպքում վարիացիոն շարքը ոչ նորմալ բաշխվածության է: Հետազոտված նմուշներից Վանկոմիցինի նկատմամբ կայունություն են ցուցաբերել նմուշների 28,1%-ը, իսկ զգայուն են եղել համապատասխանաբար 71,9%-ը:

Էրիթրոմիցինի դեպքում հակաբիոտիկի ազդման շրջանի տրամագծի առավելագույն արժեքը եղել է 32մմ, իսկ նվազագույնը ազդման շրջանի բացակայությունն էր՝ Օմմ: Ընդ որում ստացված տվյալների միջին թվաբանականը հավասար էր 20,86-ի, իսկ միջին թվաբանա-

կանի միջին սխալը՝ 0,977-ի: Ստացված վարիացիոն շարքի միջնարժեքը հավասար է 23-ի, իսկ առավել հաճախ հանդիպող արժեքն էր՝ 25-ը: Ստանդարտ շեղման արժեքը 7,817 էր: Ըստ Շապիրո-Վիլկի թեստի վարիացիոն շարքի նորմալ բաշխվածության գործակիցը 0,000 էր, որը փոքր է 0,05-ից, ինչն էլ նշանակում է, որ այս դեպքում վարիացիոն շարքը կրկին ոչ նորմալ բաշխվածության է: Հետազոտված նմուշներից էրիթրոմիցինի նկատմամբ կայունություն են ցուցաբերել նմուշների 15,6%-ը, իսկ զգայուն են եղել՝ 84,4%-ը:

Գենտամիցինի դեպքում հակաբիոտիկի ազդման շրջանի տրամագծի առավելագույն արժեքը եղել է 27մմ, իսկ նվազագույնը ազդման շրջանի բացակայությունն էր՝ Օմմ: Ընդ որում, ստացված տվյալների միջին թվաբանականը հավասար էր 14,81-ի, իսկ միջին թվաբանականի միջին սխալը՝ 0,836-ի: Ստացված վարիացիոն շարքի միջնարժեքը հավասար է 12-ի, իսկ առավել հաճախ հանդիպող արժեքը՝ 10-ի: Ստանդարտ շեղման արժեքը 6,688 էր: Ըստ Շապիրո-Վիլկի թեստի վարիացիոն շարքի նորմալ բաշխվածության գործակիցը 0,000 էր, որը փոքր է 0,05-ից, ինչն էլ նշանակում է, որ այս դեպքում վարիացիոն շարքը ոչ նորմալ բաշխվածության է: Հետազոտված նմուշներից գենտամիցինի նկատմամբ կայունություն են ցուցաբերել նմուշների 67,2%-ը, իսկ զգայուն են եղել 32,8%-ը:

Ամոքսացիլինի դեպքում հակաբիոտիկի ազդման շրջանի տրամագծի առավելագույն արժեքը եղել է 35մմ, իսկ նվազագույնը ազդման շրջանի բացակայությունն էր Օմմ: Ընդ որում, ստացված տվյալների միջին թվաբանականը հավասար էր 10,92-ի, իսկ միջին թվաբանականի միջին սխալը՝ 1,217-ի: Ստացված վարիացիոն շարքի միջնարժեքը հավասար է 10-ի, իսկ առավել հաճախ հանդիպող արժեքն էր՝ Օն: Ստանդարտ շեղման արժեքը 9,738 էր: Ըստ Շապիրո-Վիլկի թեստի՝ վարիացիոն շարքի նորմալ բաշխվածության գործակիցը 0,000 էր, որը փոքր է 0,05-ից, ինչն էլ նշանակում է, որ այս դեպքում վարիացիոն շարքը ոչ նորմալ բաշխվածության է: Հետազոտված նմուշներից ամոքսացիլինի նկատմամբ կայունություն են ցուցաբերել նմուշների 65,6%-ը, իսկ զգայուն են եղել 34,4%-ը:

Վերլուծելով ստացված տվյալները պարզ է դառնում, որ զգայունությունը ընտրված հակաբիոտիկների նկատմամբ տատանվում է բավականին մեծ ամպլիտուդով՝ 0-35մմ, ընդ որում՝ համեմատելով տարբեր հակաբիոտիկների նկատմամբ ՄԿՈՍ-ի զգայունության աստիճանը ստանում ենք, որ դրանք ըստ Կրուսկալ-Ուոլիս թեստի՝ 99% հավանականությամբ վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ ունեն: Բացի այդ տարբեր է նաև հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունության աստիճանը՝ 15,6% - 65,6%, ինչը նշանակում է, որ

ՄԿՈՍ-ի նկատմամբ տարբեր հակաբիոտիկների կիրառման արդյունավետությունը շատ տարբեր է: Վերլուծելով տվյալները պարզ է դառնում նաև, որ հետազոտված նմուշների մեջ մեծ է բազմադեղակայուն ՄԿՈՍ-ի ներկայացուցիչների քանակը: Մասնավորապես՝ 2 հակաբիոտիկի նկատմամբ կայունություն նկատվել է հետազոտված ՄԿՈՍ-ներից 23,4%-ի մոտ, 3 հակաբիոտիկի նկատմամբ կայունություն նկատվել է հետազոտված ՄԿՈՍ-ներից 34,4%-ի մոտ, 4 հակաբիոտիկի նկատմամբ կայունություն նկատվել է հետազոտված ՄԿՈՍ-ից 23,4%-ի մոտ, 5 հակաբիոտիկի նկատմամբ կայունություն նկատվել է հետազոտված ՄԿՈՍ-ներից 1,6%-ի մոտ: Ընտրված 6 հակաբիոտիկների նկատմամբ միաժամանակյա կայունություն ունեցող ՄԿՈՍ-ի ներկայացուցիչներ չեն հայտնաբերվել, իսկ ընդհանուր առմամբ բազմադեղակայուն են եղել հետազոտված ՄԿՈՍ-ի 81,2%-ը:

Ամփոփելով հետազոտության արդյունքում ստացված տվյալները գալիս ենք այն եզրահանգման, որ ՄԿՈՍ-ի զգայունությունը ընտրված հակաբիոտիկներից յուրաքանչյուրի նկատմամբ խիստ տարբեր է, ընդ որում խիստ տարբեր է նաև միևնույն հակաբիոտիկի ազդեցությունը ՄԿՈՍ-ի տարբեր ներկայացուցիչների վրա: Պարզ է դառնում նաև, որ ՄԿՈՍ-ի կայունությունը ընտրված հակաբիոտիկներից յուրաքանչյուրի նկատմամբ նույնպես շատ տարբեր է, իսկ բազմադեղակայունությունը կազմում է 75%:

Поступила 05.03.15

Устойчивость метициллинрезистентных золотистых стафилококков к антибиотикам

**Ա.Դ. Կարապետյան, Ա.Դ.Յ.Ամբարձումյան, Մ.Մ. Թեր-Տեփանյան,
Энрике Эчевариа Орелла, Инхоа Фернандез Атуца**

В процессе работы были выделены в общей сложности 64 штамма МРЗС, 21 из которых – вне-, а 43 – внутрибольничные. Анализируя полученные данные, мы пришли к выводу о том, что чувствительность МРЗС к каждому из использованных антибиотиков различна. Очевидно, что резистентность МРЗС к каждому из выбранных антибиотиков также очень отличается, а полирезистентность среди них составляет 75%.

Sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to antibiotics

**H.D.Karapetyan, A.Dz.Hambardzumyan, M.M. Ter-Stepanian,
Enrique Echevarria Orella, Inhoa Fernandez Atucha**

In the process, there have been isolated a total of 64 strains of methicillin-resistant staphylococcus (MRSA), 21 of which are extrahospital and 43 – nosocomial. Analyzing the data we have concluded that the sensitivity of MRSA to each of the selected antibiotics is different, sensitivity to the same antibiotic among different strains of MRSA also differs. It has been revealed that polyresistance among the studied strains of MRSA makes 75%.

Գրականություն

1. Arthur M., Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. Antimicrob. Agents Chemother., 1993; 37; 1563–1571.
2. Barry G. Hall Predicting the evolution of antibiotic resistance genes. Nature Reviews Microbiology, May 2004, 2, 430-435.
3. Bulletin of the World Health Organization, 2011;89:88–89. doi:10.2471/BLT.11.030211.
4. Cohen M.L. Epidemiology of drug resistance: implications for a post antimicrobial era. Science, 1992;257:1050–5.
5. Davies J. Bacteria on the rampage. Nature, 1996; 383; 219 –220 .
6. Erdal Toprak, Adrian Veres, Jean-Baptiste Michel et al. Evolutionary paths to antibiotic resistance under dynamically sustained drug selection. Nature Genetics, 2012, 44, p.101–105.
7. Min Li, XinDu, Amer E. Villaruz, Binh An Diep et al. MRSA epidemic linked to a quickly spreading colonization and virulence determinant. Nature Medicine, 2012, 18, p. 816–819.
8. Martin E. Stryjewski and G. Ralph Corey Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Evolving Pathogen. Clin. Infect. Dis., 2014, 58 (suppl 1): S10-S19.
9. M.M.L. van Rijen T. Bosch M.E. Heck O.C.et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemiology and transmission in a Dutch hospital. Journal of Hospital Infection, 2009, 72, 4, p. 299–306.
10. Murray E. Vancomycin resistant enterococci. Am. J. Med., 1997;102; 284–293.
11. Neu H.C. The crisis in antibiotic resistance. Science, 1992;257:1064–72.
12. Stefania Stefani, Doo Ryeon Chung, Jodi A. Lindsay Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods. International Journal of Antimicrobial Agents, 2012, 39, 4, p. 273–282.
13. Walsh C., Fisher S. L., Park I. S. et al. Bacterial resistance to vancomycin: five genes and one missing hydrogen bond tell the story. Chem. Biol., 1996; 3; 21–28.