

ПРОФИЛЬ УСТОЙЧИВОСТИ *NEISSERIA MENINGITIDIS* К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Гринцевич Л.В., Шейбак В.М.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. *Neisseria meningitidis* является облигатной антропонозной бактерией. Ежегодно возникающая менингококковая инфекция, поражающая преимущественно здоровых людей всех возрастных групп, остается потенциально смертельной и инвалидизирующей инфекцией и важной проблемой для здравоохранения [1, 2].

Цель. Анализ информации о глобальной эпидситуации по менингококковой инфекции и возникновении устойчивости к антибиотикам.

Материалы и методы. Анализ базы данных *Pubmed* по ключевым словам и данные ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья».

Результаты. Географическое распространение и эпидемический потенциал штаммов менингококка существенно отличается. Инвазивная менингококковая инфекция может возникать спорадически, в виде локальных или крупных вспышек, или эпидемий по всему миру [2]. Текущие уровни заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекцией в конкретных странах представлены на рисунке 1.

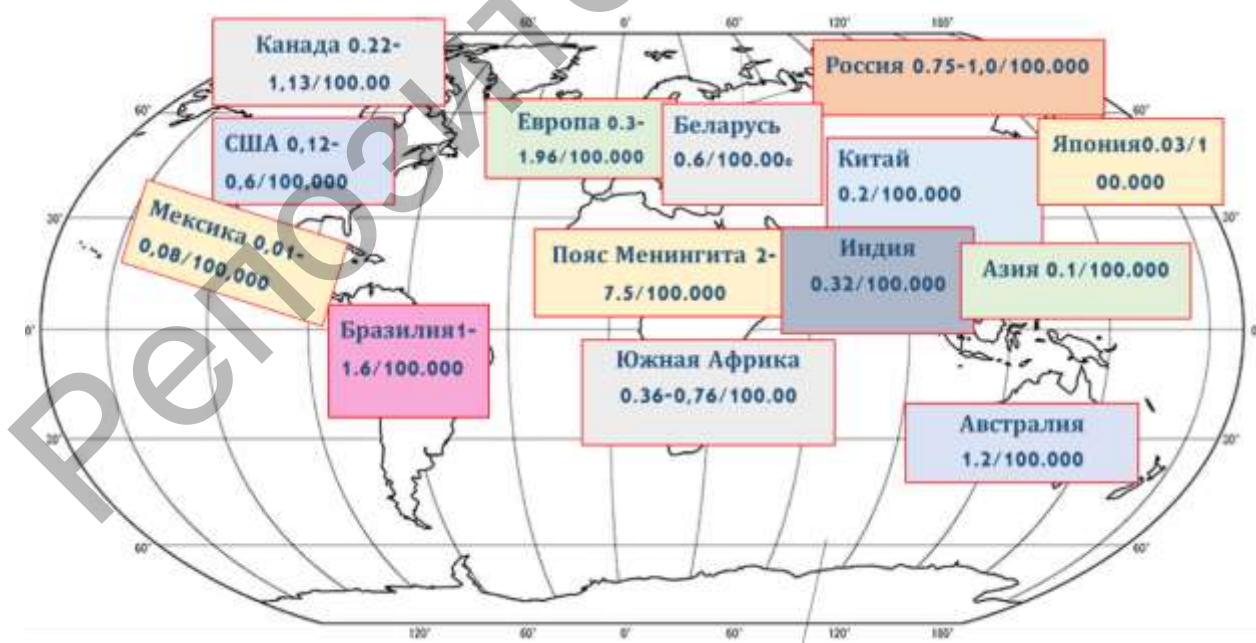


Рисунок 1 – Показатели заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекцией

Нерациональное использования человеком антибиотиков, и высокая рекомбинационная изменчивость *Neisseria meningitidis*, которые предполагают множественные механизмы геномных, антигенных и метаболических сдвигов привели к устойчивости к используемым в клинической практике антибиотикам [3].

Несмотря на отсутствие стандартизации, которое затрудняет сравнение данных о восприимчивости менингококка, целесообразно сопоставить полученные данные, проанализировав результаты различных лабораторий о резистентности менингококка к антибиотикам.

Анализ литературных данных показывает, что цефотаксим, цефтриаксон и пенициллин предпочтительны в качестве начальной терапии у пациентов с клиническим диагнозом генерализованная менингококковая инфекция. Хлорамфеникол и меропенем могут быть использованы в случаях аллергии на пенициллин. Рифампицин также часто используется для профилактики менингококковой инфекции [1, 3]. Вследствие резистентности к пенициллину и хлорамфениколу [2, 3], цефалоспорины третьего поколения в настоящее время являются наиболее распространенным выбором лечения.

Снижение чувствительности менингококков к пенициллину было зарегистрировано в Греции, Швейцарии, Румынии, Франции, Бельгия, Великобритания, Малави, Южная Африка, Канада, Хорватия и Турции, США, России (о чем свидетельствует увеличение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) по отношению к стандартизированному порогу нечувствительности) [3]. Нечувствительность (или резистентность) к пенициллину возникает из-за генетических модификаций бактериальных пенициллинсвязывающих белков. Также сообщалось о высоком уровне резистентности к пенициллину в результате продукции бактериями β -лактамазы, в результате чего и МИК для этих штаммов может достигать 256 мкг/мл [2, 3].

Кроме того, высокая устойчивость к хлорамфениколу (МИК ≥ 64 мкг/мл) была описана как результат присутствия гена *catP* на усеченном транспозоне, который потерял подвижность из-за внутренних делеций. Кроме того, вероятно, сыграла важную роль передача генетического материала между штаммами менингококка [2, 3].

Устойчивость к ципрофлоксацину из-за изменений в гене *gyrA* (кодирующем субъединицу А ДНК-гидразы) встречается относительно редко, за исключением Китая, Индии, США, Бразилии, а также у лиц с ослабленным иммунитетом в Великобритании и Европе, что привело к изъятию его использования в качестве профилактического средства первой линии [1, 2, 3].

Случаи устойчивых к рифампицину менингококков из-за изменений в гене *rpoB* (кодирующем бета-субъединицу РНК-полимеразы) встречаются редко и не связаны с конкретными линиями. Больше всего устойчивых штаммов к рифампицину обнаружено в Азии. Обычно это наблюдается после профилактики рифампицином [1, 3]. Есть исследования о появлении первого в Беларуси штамма *Neisseria meningitidis*, устойчивого к рифампицину [1, 3].

Вызывает беспокойство тот факт, что в 2012 г. были идентифицированы изоляты, несущие аллель *penA327* со сниженной чувствительностью к пенициллину и вызывающую устойчивость к цефалоспорином третьего поколения [1, 3]. Было обнаружено, что эта аллель происходит от *Neisseria gonorrhoeae* [3]. Резистентность к цефотаксиму и цефтриаксону среди изолятов выявлена в Индии и Франции [3].

Выводы. Антибиотики являются одним из наиболее важных инструментов, используемых в профилактике и лечении инвазивных форм менингококковой инфекции для предотвращения связанных с ним летальных исходов и осложнений. Обнаружение антибиотикорезистентных штаммов на различных континентах и странах может существенно замедлить прогресс в лечении инфекции, поэтому крайне важно увеличение знаний об экологических резервуарах резистентности, чтобы таким образом, заранее подготовиться к проблемам в лечении и профилактики инфекции.

Механизмы резистентности создают клиническое и финансовое бремя для систем здравоохранения во всем мире. Совершенствование организационных и коммуникационных мер имеет огромное значения для получения точных эпидемиологических данных, а также инициирования стратегий лечения и профилактики инвазивной менингококковой инфекции.

Литература

1. Antibiotic resistance among invasive *Neisseria meningitidis* isolates in England, Wales and Northern Ireland (2010/11 to 2018/19) / L. Willerton [et al.]. – PLoS One. – 2021. – Vol. 16 (11). – P. 668–677.
2. Evolution of invasive meningococcal disease epidemiology in Europe, 2008 to 2017 / Ch. Nuttens [et al.]. – Euro Surveill. – 2022. – Vol. 27(3). – P. 2070–2075.
3. Alanine 501 Mutations in Penicillin-Binding Protein 2 from *Neisseria gonorrhoeae*: Structure, Mechanism, and Effects on Cephalosporin Resistance and Biological Fitness / J. Tomberg [et al.]. – Biochemistry. – 2017. – Vol. 56(8). – P. 1140–1150.