Эмнэлзүйн сорьцноос өсгөвөрлөгдсөн *Acinetobacter baumannii*-ийн судалгаа

Р.Оюунчимэг[1,2], У.Удвал[1], Т.Хосбаяр[1]
[1]АШУҮИС
[2]УНТЭ
Цахим шуудан: oyunchimeg0612@gmail.com, Утас: 99046878

Түлхүүр үг:

Антибиотикийн тэсвэржилт *Acinetobacter baumannii*

Товч утга:

Үндэслэл: *Acinetobacter baumannii*-аар (*A. baumannii*) үүсгэгдсэн халдвар нь дархлаа дарангуйлагдсан, эмнэлэгт удаан хугацаагаар эмчлэгдсэн, бактерийн эсрэг үйлдэлтэй эмийн бэлдмэл удаан хугацаагаар хэрэглэсэн, эрчимт эмчилгээний тасагт эмчлүүлэгчдэд илүү тохиолддог. **Зорилго:** Эмнэлзүйн сорьцноос өсгөвөрлөсөн *Acinetobacter baumannii*-ийн антибиотикийн тэсвэржилтийг судлах **Арга, аргачлал:** 2013 болон 2020 онд УНТЭ-ийн нян судлалын хэсэгт эмнэлзүйн сорьцноос өсгөвөрлөсөн бактерийг VITEK 2 (Biomerieux, France) анализатороор ялган дүйж, антибиотикт мэдрэг чанарыг дискнээс нэвчүүлэх аргаар тодорхойлсон. Тэсвэржилтийн генийг илрүүлэх полимеразын гинжин урвалын шинжилгээгээр $bla_{\text{oxa-51-like}}$, $bla_{\text{oxa-58-like}}$, $bla_{\text{oxa-143-like}}$, $bla_{\text{oxa-23-like}}$, $bla_{\text{oxa-24/40-like}}$ хэв шинжийн тэсвэржилтийн генийг тодорхойллоо. **Үр дүн:** Эмнэлзүйн сорьцноос *A. baumannii*-ийн өсгөвөрлөгдсөн тоо 2013 онд 141, 2020 онд 227 байв. Илэрсэн *A. baumannii*–ийг тасгаар ангилж үзвэл ЭЭТ 50-67% (n=112, n=114) буюу дийлэнх хувийг эзэлж байна. Сорьцын төрлийн хувьд цэр 33% (n=45 n=74) байна. Антибиотикт мэдрэг чанарын хувьд *A. baumannii* –ийн эмчилгээнд хэрэглэдэг нөөц антибиотик болох амикацинд 2013 онд 46% тэсвэртэй байсан бол 2020 онд тэсвэржилт 65.2%, имипенемд 2013 онд 33.9% тэсвэртэй байсан бол 2020 онд 74.6% болж нэмэгдсэн байна. Карбапенемд тэсвэртэй 46 омогт ОХА хэв шинжийн тэсвэржилтийн ген илрүүлэх ПГУ-ын шинжилгээ хийхэд $bla_{\text{oxa51like}}$ хэв шинжийн тэсвэржилтийн ген бүгдэд нь буюу 100% (n=46) эерэг, $bla_{\text{oxa58like}}$ хэв шинжийн тэсвэржилтийн ген 43% (n=20) эерэг, $bla_{\text{oxa23like}}$ хэв шинжийн тэсвэржилтийн ген 60% (n=28) эерэг илэрсэн ба $bla_{\text{oxa143like}}$, $bla_{\text{oxa24/40like}}$ хэв шинжийн тэсвэржилтийн генийн хэв шинжүүд илэрсэнгүй. **Дүгнэлт:** *A. baumannii*–ийн нөөц антибиотик болох амикацинд 2013 онд 46% тэсвэртэй байсан бол 2020 онд тэсвэржилт 65.2%, харин имипенемд 2013 онд 33.9% тэсвэртэй байсан бол 2020 онд 74.6% болж нэмэгдсэн нь эмнэлзүйн сорьцноос өсгөвөрлөсөн *A.baumannii*-ийн тэсвэржилт жил бүр нэмэгдэж байгаа зүй тогтол ажиглагдаж байна. Харин ЭЭТ-аас илгээсэн сорьц болон цэр, шархны арчдасаас өсгөвөрлөсөн *A.baumannii* нь олон эмэнд тэсвэртэй нь тодорхойлогдлоо. Эмнэлзүйн сорьцноос өсгөвөрлөсөн карбапенемаза ялгаруулдаг *A.baumannii*-ийн 46 омогт $bla_{\text{oxa51like}}$ тэсвэржилтийн ген 100% эерэг байна. Харин $bla_{\text{oxa58 like}}$ ген 43%, $bla_{\text{oxa23like}}$ тэсвэржилтийн ген 60%-д илэрлээ. $bla_{\text{oxa143like}}$, $bla_{\text{oxa24/40like}}$ тэсвэржилтийн ген илэрсэнгүй.

Үндэслэл: *Acinetobacter baumannii (A.baumannii)* нь ферментлэх идэвхигүй, хөдөлгөөнгүй, оксидаза сөрөг, каталаза эерэг, агаартан Грам сөрөг коккобацилл бөгөөд эмнэлгийн тусламж үйлчилгээтэй холбоотой халдвар (ЭТҮХХ)-ын түгээмэл тохиолдох шалтгаан нь болдог[1-3]. *A.baumannii* нь бактереми, уушгины хатгалгаа, менингит, шээсний замын халдвар, шархны халдвар зэрэг халдваруудыг үүсгэдэг. *A.baumannii*–ийн шалтгаант халдвар нь эрчимт эмчилгээний тасгийн өвчтнүүдэд илүү тохиолддог[2-4]. Гурав болон түүнээс

олон бүлгийн антибиотикт тэсвэртэй A.baumannii–ийг олон эмэнд тэсвэртэй гэж үздэг[5]. Дэлхий дахинд олон эмэнд тэсвэртэй *A.baumannii*-ийн тархалт ихсэж эмчилгээний асуудал хүндрэлтэй болсоор байна[6]. Манай улсад ч антиботикт тэсвэртэй бактерийн халдвар түүний дотор олон эмэнд тэсвэртэй *A.baumannii*-ийн халдвар ихсэж байгаа талаа цөөнгүй судалгааны ажилд дурьдсан байна[7-8]. Эдгээр нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго: Эмнэлзүйн сорьцноос өсгөвөрлөсөн *Acinetobacter baumannii*-ийн антибиотикийн тэсвэржилтийг судлах

Зорилт:

1. Эмнэлзүйн сорьцноос өсгөвөрлөсөн *A.baumannii*-ийн антибиотикт мэдрэг чанарыг харьцуулан тодорхойлох
2. Эмнэлзүйн сорьцноос өсгөвөрлөсөн *A.baumannii*-ийн тэсвэржилтийн генийн хэв шинжийг тодорхойлох

Арга, аргачлал: Судалгааг Улсын Нэгдүгээр Төв Эмнэлгийн Эмнэлзүйн Эмгэг Судлалын Нэгдсэн лаборатори, АШУҮИС-ийн Био-АС-ийн Молекул биологи Удамзүйн тэнхмийн сургалтын лабораторийг түшиглэн агшингийн судалгааны загвараар хийв. 2013.01 сараас 2013.12 сар болон 2020.01 сараас 2020.12 сарын хооронд УНТЭ-ийн Эмнэлзүйн Эмгэг Судлалын Нэгдсэн Лабораторийн тасгийн нян судлалын хэсэгт эмнэлзүйн сорьцноос өсгөвөрлөсөн *A.baumannii*-ийг судалгаанд хамруулаа. Ингэхдээ ЭМШУИС-ийн Био-Анагаахын Ёс зүйн хяналтын салбар хорооны хурал №14-11/2А-р ёс зүйн зөвшөөрөл авсан болно. Бактерийг өсгөвөрлөх, ялган дүйх: Эмнэлзүйн сорьцыг цустай агар, МакКонки агар, Маннитол давстай агарт тарьж 37°С-д 18-24 цаг өсгөвөрлөсөн. Тэжээлт орчинд ургасан колониос түрхэц бэлтгэн Грамын аргаар будаж харах, бактерийн ялган дүйлтийг VITEK 2 (Biomerieux, France) анализатор ашиглан тодорхойлов.

Антибиотикт мэдрэг чанарыг тодорхойлох: Кирби-Бауэрийн дискнээс нэвчүүлэх аргаар антибиотикт мэдрэг чанарыг тодорхойлсон ба АНУ-ын Эмнэлзүйн Лабораторийн Стандартын Институт (CLSI)-ийн аргачлалаар үнэлсэн. Шинжилгээний чанарын хяналтыг *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 стандарт омог ашиглан явууллаа.

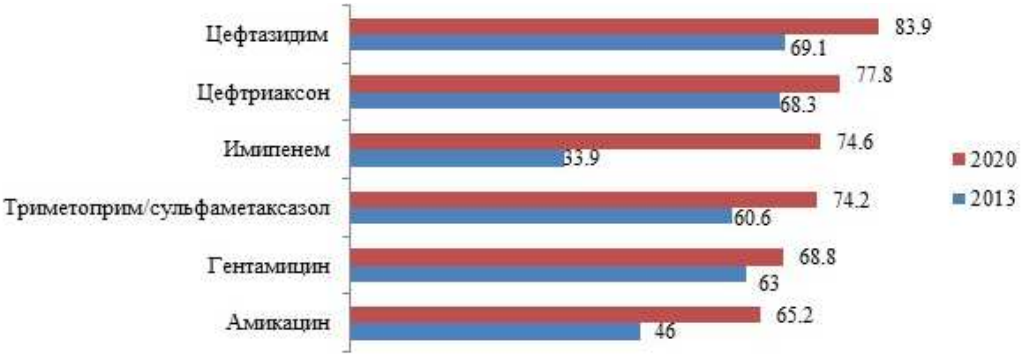
Тэсвэржилтийн генийг илрүүлэх полимеразын гинжин урвалын шинжилгээ (ПГУ): Олон эмэнд тэсвэртэй A.baumannii-д карбапенемийн бүлгийн эмийн тэсвэржилт үүсгэдэг генийн хэв шинжүүдээс түгээмэл тохиолдох хэв шинжүүд болох $bla_{oxa-51-like}$, $bla_{oxa-58-like}$, $bla_{oxa-143-like}$, $bla_{oxa-23-like}$, $bla_{oxa-24/40-like}$ тэсвэржилтийн генийг ПГУ шинжилгээгээр тодорхойллоо. Генийн хэв шинж тус бүрт өвөрмөц праймер ашиглан олшруулсан бүтээгдэхүүний хэмжээг хэмжээ тогтоогууртай харьцуулах замаар өвөрмөц бүтээгдэхүүн олширсон эсэхийг үнэлэв. ПГУ бүтээгдэхүүнийг агарозын гель электрофорезын аргаар (2%-ийн агарозын гель, 100 вольт хүчдэл, 40 минут) бромт этидээр будаж, хэт ягаан туяаны үүсгүүрт харж шинжлэв.

Антибиотикт мэдрэг чанарын шинжилгээний үр дүнд анализ хийх ДЭМБ-аас зөвлөсөн статистик боловсруулалтын програм болох WHONET 5.6-аар үр дүнд анализ хийсэн бөгөөд нэмэлт статистик боловсруулалтыг SPSS17 программаар Хи квадрат, фишер тестийг тооцооллоо.

Үр дүн: Бид Улсын Нэгдүгээр Төв Эмнэлгийн тасаг болон амбулаториор үйлчлүүлэгчдээс Эмнэлзүйн Эмгэг Судлалын Нэгдсэн Лабораторийн бактериологийн хэсэгт илгээсэн эмнэлзүйн сорьцноос нийт 141 *Acinetobacter baumannii* илэрсэн. *Acinetobacter baumannii* өсгөвөрлөгдсөн сорьцыг тасаг, кабинетаар нь ангилж үзвэл эрчимт эмчилгээний тасагт эмчлүүлэгчид (ЭЭТ) 67% (n=114), амбулаториор эмчлүүлэгчид 26% (n=43), мэс заслын тасагт эмчлүүлэгчид 3%(n=5), яаралтай тусламжийн тасагт эмчлүүлэгчид 2% (n=4), дотрын тасагт эмчлүүлэгчид 2% (n=3) тус тус эзэлж байна.

Сорьцын төрлөөр ангилж үзвэл цэр 33% (n=45), шарх 22% (n=31), шээс 20% (n=28), цус 8% (n=11), хөөмийн арчдас 5% (n=8), хэвлийн шингэн 5% (n=7), чихний арчдас 3% (n=5), катетр 3% (n=4), бусад 1% (n=2) (плеврийн шингэн, хамрын арчдас) байна. Нийт илэрсэн 141 *A. baumannii*-ийн антибиотикт мэдрэг байдлыг үнэлэхэд цефалоспорины бүлгийн 4-р уламжлал болох цефепимд 79.6% (74/93), пиперациллин тазобактамд 76.3% (68/93), тетрациклинд 72.8% (59/81), тикарциллинд 71.3% (82/115), цефалоспорины бүлгийн 3-р уламжлалын антибиотикууд болох цефтазидим, цефотаксим, цефтриаксонд 66.2% (84/123)–69.1% (94/136), ципрофлоксацинд 63.7% (86/135), гентамицинд 63% (85/135), триметоприм/сульфометаксазолд 60.6% (80/132), амикацинд 46% (52/113), карбапенемийн бүлгийн антибиотик имипенемд 33.9% (39/115) тэсвэртэй байна.

2020 оны 1 сараас 12 сарын 31-ны өдөр хүртлэх хугацаанд нийт 227 *Acinetobacter baumannii* өсгөвөрлөсөн ба сорьцыг тасаг, кабинетаар нь ангилж үзвэл эрчимт эмчилгээний тасагт эмчлүүлэгчид 50% (n=112), мэс заслын тасагт эмчлүүлэгчид 34% (n=78), амбулаториор үйлчлүүлэгчид 9% (n=20), дотрын тасагт эмчлүүлэгчид 5% (n=12), яаралтай тусламжийн тасагт эмчлүүлэгчид 2% (n=5) тус тус эзэлж байна. Сорьцын төрлөөр ангилж үзвэл цэр 33% (n=74), шарх 28%(n=64), шээс 22% (n=51), хэвлийн шингэн 7% (n=16), катетр 5% (n=10), цус 2% (n=5), плеврийн шингэн 2% (n=5), бусад 1% (n=2) (чихний болон хөөмийн арчдас) байна. Нийт илэрсэн 227 *A. baumannii*-ийн антибиотикт мэдрэг байдлыг үнэлэхэд Цефтазидим 83.9% (141/168), Цефтриаксон 77.8% (140/180), Гентамицинд 68.8% (108/157), Триметоприм/сульфометаксазолд 74.2% (167/225), Амикацинд 65.2% (88/135), Карбапенемийн бүлгийн антибиотик Имипенемд 74.6% (144/193) тэсвэртэй байна.



Зураг 1. *A.baumannii*-ийн антибиотикийн тэсвэржилтийг харьцуулсан дүн (2013, 2020 он, хувиар)

Карбапенемд тэсвэртэй 46 омогт ПГУ-ын шинжилгээ хийхэд бүх омгуудад ОХА хэв шинжийн тэсвэржилтийн ген илэрсэн ба нэг тэсвэржилтийн генийн хэв шинж илэрсэн омог байхгүй, бүх омогт 2-3 төрлийн тэсвэржилтийн ген илэрлээ. $bla_{\text{oxa51like}}$ тэсвэржилтийн ген бүгдэд нь буюу 100% (n=46) эерэг, $bla_{\text{oxa58like}}$ тэсвэржилтийн ген 43% (n=20) эерэг, $bla_{\text{oxa23like}}$ тэсвэржилтийн ген 60% (n=28) эерэг илэрлээ. $bla_{\text{oxa51like}}$, $bla_{\text{oxa58like}}$, $bla_{\text{oxa23like}}$ гурван тэсвэржилтйн ген зэрэг илэрсэн тохиолдол 4.3% (n=2), $bla_{\text{oxa51like}}$, $bla_{\text{oxa58like}}$ хоёр тэсвэржилтийн ген илэрсэн тохиолдол 39% (n=18), $bla_{\text{oxa51like}}$, $bla_{\text{oxa23like}}$ хоёр тэсвэржилтийн ген хамт илэрсэн тохиолдол 56.5% (n=26) байна. Карбапенемд тэсвэртэй 46 омогт ПГУ-ын шинжилгээгээр $bla_{\text{oxa143like}}$, $bla_{\text{oxa24/40like}}$ тэсвэржилтийн генийн хэв шинжүүд илэрсэнгүй.

Хэлцэмж: Santosh K (2020) нарын судалгаанд нийт 117 *A.baumannii* илэрсэн ба 91% нь олон эмэнд тэсвэртэй, сорьцын төрлийн хувьд авч үзвэл амьсгалын замын сорьц 47.2% (n=76), идээ ба шархны арчдас 27.3% (n=4), тасгаар нь ангилж үзвэл ЭЭТ-т эмчлүүлэгчид 49.6% (n=80), мэс заслын тасагт эмчлүүлэгчид 19.9% (n=32), антибиотикт мэдрэг чанарын хувьд Цефтазидим, Цефепимд 99.4%, Триметоприм/сульфометаксазолд 98.7%, Пиперациллин тазобактам, Ципрофлоксацинд 95% тэсвэртэй байгаа зэрэг үр дүн нь бидний судалгааны үр дүнтэй ойролцоо байлаа[9]. Окса- хэв шинжийн (ОХА) тэсвэржилтийн генийн хувьд $bla_{\text{oxa-23-like}}$ хэв шинж АНУ, Энэтхэг, Өмнөд Солонгост, $bla_{\text{oxa-24/40-like}}$ АНУ, Испанид, $bla_{\text{oxa-51-like}}$ Герман, Бразил, Японд, $bla_{\text{oxa-58-like}}$ АНУ, Испани, Тайланд, $bla_{\text{oxa-143-like}}$, Бразилд тархалт бүртгэгдсэн байна.

Бидний судалгаагаар карбапенемд тэсвэртэй 46 омогт 5-н төрлийн тэсвэржилтийн ген илрүүлэх ПГУ-ын шинжилгээ хийснээс 3-н төрлийн ген (оха 23, 51, 58 like) илэрч, 2 төрлийн ген (оха 24/40, 143 like) илэрсэнгүй.

Дүгнэлт:

1. *baumannii* –ийн нөөц антибиотик болох амикацинд 2013 онд 46% тэсвэртэй байсан бол 2020 онд тэсвэржилт 65.2%, харин имипенемд 2013 онд 33.9% тэсвэртэй байсан бол 2020 онд 74.6% болж нэмэгдсэн нь эмнэлзүйн сорьцноос өсгөвөрлөсөн *A.baumannii*-ийн тэсвэржилт жил бүр нэмэгдэж байгаа зүй тогтол ажиглагдаж байна.
2. Харин ЭЭТ-аас илгээсэн сорьц болон цэр, шархны арчдасаас өсгөвөрлөсөн *A.baumannii* нь олон эмэнд тэсвэртэй нь тодорхойлогдлоо. Эмнэлзүйн сорьцноос өсгөвөрлөсөн карбапенемаза ялгаруулдаг *A.baumannii*-ийн 46 омогт $bla_{\text{oxa51like}}$ тэсвэржилтийн ген 100% эерэг байна. Харин $bla_{\text{oxa58 like}}$ ген 43%, $bla_{\text{oxa23like}}$ тэсвэржилтийн ген 60%-д илэрлээ. $bla_{\text{oxa143like}}$, $bla_{\text{oxa24/40like}}$ тэсвэржилтийн ген илэрсэнгүй.

Талархал: Уг судалгааг хийхэд туслаж дэмжсэн АШУҮИС-ийн багш, Био-АС-ийн Молекул биологи-Удамзүйн тэнхимийн хамт олон, УНТЭ-ийн Эмнэлзүйн Эмгэг судлалын нэгдсэн лабораторийн тасгийн хамт олонд талархаа илэрхийлье.

Ном зүй:

1. *Lee K, Yong D, Jeong SH and Chong Y. Multidrug-resistant Acinetobacter spp.: increasingly problematic nosocomial pathogens. Yonsei Med J. 2011;52:879-91.*
2. *Giannouli M, Cuccurullo S, Crivaro V, Di Popolo A, Bernardo M, Tomasone F, Amato G, Brisse S, Triassi M, Utili R and Zarrilli R. Molecular Epidemiology of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii in a Tertiary Care Hospital in Naples, Italy, Shows the Emergence of a Novel Epidemic Clone. Journal of Clinical Microbiology. 2010;48:1223-1230.*
3. *Peleg AY, Seifert H and Paterson DL. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008;21:538-82.*
4. *Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN and Bonomo RA. Global challenge of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:3471-84.*
5. *Perez F, Endimiani A and Bonomo RA. Why are we afraid of Acinetobacter baumannii? Expert Rev Anti Infect Ther. 2008;6:269-71.*
6. *Garza-Gonzalez E, Llaca-Diaz JM, Bosques-Padilla FJ and Gonzalez GM. Prevalence of multidrug-resistant bacteria at a tertiary-care teaching hospital in Mexico: special focus on Acinetobacter baumannii. Chemotherapy. 2010;56:275-9.*
7. *Б.Отгон, Л.Ганболд Улсын нэгдүгээр төв эмнэлгийн эрчимт эмчилгээний тасагт тохиолдож буй антибиотикт тэсвэртэй нянгийн халдварын судалгаа. Монголын Анагаах Ухаан. 2014;1:10-14.*
8. *Б.Отгон, Л.Ганболд. Монгол улсын төв эмнэлгийн эрчимт эмчилгээний тасагт антибиотикт тэсвэртэй нянгийн халдвар үжлийн эмчилгээнийүр дүнд нөлөөлж буй нь Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухаан Сэтгүүл. 2013 он;6(28):29-31.*
9. *Yadav SK, Bhujel R, Hamal P, Mishra SK, Sharma S, Sherchand JB. Burden of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii Infection in Hospitalized Patients in a Tertiary Care Hospital of Nepal. Infect Drug Resist. 2020 Mar 3;13:725-732. doi: 10.2147/IDR.S239514. PMID: 32184634; PMCID: PMC7061726.*

Study of *Acinetobacter baumannii* isolated from clinical samples

Oyunchimeg R[1,2], Udval U[1], Khosbayar T[1]

[1]MNUMS
[2]The First Central Hospital Mongolia
E-mail: oyunchimeg0612@gmail.com, Tel:+976-99046878

Background: *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*) is an opportunist pathogen responsible for severe nosocomial infections, including bacteremia, ventilator-associated pneumonia, urinary tract infection, and wound infection.
Materials and Methods: The study was conducted in 2013 and 2020 at the First Central Hospital, Mongolia. The isolates were obtained from clinical specimens in all units of the hospital. The identification and susceptibility test of all *A. baumannii* was performed using VITEK 2, Biomereux, France, according to the guideline of the Clinical Laboratory and Standards Institute.
Results: A total of 141 *A. baumannii* were detected in clinical specimens in 2013. In 2020, a total of 227 *A. baumannii* were cultured. If the detected *A. baumannii* is classified by department, ICU (n=112-114) accounts for 50-67% or the majority. In terms of sample type, sputum (n=45-74) was 33%. Regarding antibiotic sensitivity, the resistance of *A. baumannii* **to** amikacin, the reserve antibiotic, increased from 46% in 2013 to 65.2% in 2020 and imipenem from 33.9% in 2013 to 74.6% in 2020. PCR analysis of OXA-type resistance genes in 46 carbapenem-resistant strains showed that the *blaoxa51like* resistance gene was positive in all of them (100% (n=46), *blaoxa58like* resistance gene was positive in 43% (n=20), and *blaoxa23like* resistance gene was positive in 60% (n=28), *blaoxa143like* and *blaoxa24/40like* resistance gene patterns were not detected.
Conclusions:

1. Resistance of *A.baumannii* increased from 46% in 2013 to 65.2% in 2020 to Amikacin, the backup antibiotic of *A.baumannii*, and 33.9% to Imipenem in 2013 to 74.6% in 2020. an increasing pattern is observed.
2. However, it was determined that A. baumannii, which was cultured from the samples sent by the ICU and the sputum and wound swabs, is resistant to many drugs. 46 strains of carbapenemase-producing A. baumannii cultured from clinical specimens were 100% positive for the blaoxa51like resistance gene. But the blaoxa58 like gene was found in 43% and the blaoxa23like resistance gene in 60%. blaoxa143like and blaoxa24/40like resistance genes were not detected.

Keywords: *Acinetobacter baumannii,* Antibiotic resistance