

**МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НАЕМОПHYLUS INFLUENZAE,  
ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

**А.М. Джумаев, Д.А. Адамбеков, И.Ш. Альджамбаева, А.Т. Алымкулов**  
Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,  
г. Бишкек, Кыргызская Республика

**Резюме.** В исследовании приведена частота встречаемости гемофильной инфекции (Hib) в республике в период 2013-2018 гг. Показано, что в результате проводимых профилактических мероприятий заболеваемость Hib инфекцией имеет тенденцию к снижению. При изучении резистентности Hib к антибиотикам выявлены проявления устойчивости Hib к некоторым  $\beta$ -лактамым антибиотикам. Отмечено, что в связи с особенностями развития Hib инфекции необходимо применять антибиотики в отношении всех представителей выделенной микробной ассоциации.

**Ключевые слова.** Haemophilus influenzae, заболеваемость, антибиотикорезистентность, стафилококки, стрептококки.

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНДАГЫ НАЕМОПHYLUS INFLUENZAE ТАЯКЧАСЫНЫН  
АНТИБИОТИККЕ ТУРУКТУУЛУГУ БОЮНЧА МОНИТОРИНГИ**

**А.М. Джумаев, Д.А. Адамбеков, И.Ш. Альджамбаева, А.Т. Алымкулов**  
И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы,  
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

**Корутунду.** 2013-2018-жж. аралыгында Кыргыз Республикасында Hib-инфекциясынын кездешкендиги маалым болгон. Hib-инфекциясына каршы алдын алуу чараларды колдонгондон кийин бул өнөкөт оорунун азайганы аныкталган. Hib таякчасынын антибиотикке каршы касиетин изилдөөдө бир  $\beta$ -лактамдык антибиотиктерге туруктуулугу аныкталган. Бирок, Hib-өнөкөтүнүн таркалышынын өзгөчөлүгүнө байланыштуу антибиотиктерди колдонууда бүткүл микробдук топторго берген таасирин эске алыш керек.

**Негизги сөздөр:** Haemophilus influenzae, ооруга чалдыгуу, антибиотикке туруктуулук, стафилококктор, стрептококктор.

**MONITORING OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF HAEMOPHYLUS INFLUENZAE,  
CIRCULATING IN THE KYRGYZ REPUBLIC**

**A.M. Djumaev, D.A. Adambekov, I.Sh. Aldjambaeva, A.T. Alymkulov**  
Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev,  
Bishkek, the Kyrgyz Republic

**Resume:** The study shows the incidence of H. infection in the republic presents during 2013-2018 years. It presents as a result of preventive measures, the incidence of Hib infection tends to decrease. The study of the resistance of the Hib antimicrobials identified resistance to some  $\beta$ -lactam antibiotics. But in connection with the features development of the Hib infection, antibiotics should be applied against all representatives of the isolated microbial association.

**Key words:** Haemophilus influenzae, sickness, antibiotic resistance, staphylococcus, streptococcus.

**Актуальность проблемы.** Возбудителями гемофильной инфекции являются мелкие грамотрицательные бактерии Haemophilus influenzae (Hib). Согласно существующей классификации они относятся к семейству Pasteurellaceae и насчитывают около 20 видов. Одним из факторов патогенности Hib является капсула. Образование капсулы не является постоянным признаком, но ее наличие является маркером патогенности микроорганизма. Основными антигенами Hib является соматический O-антиген и при наличии кап-

сулы – K-антиген. По K-антигену различают 6 серотипов Hib (a, b, c, d, e, f). По культуральным свойствам у микробов наблюдается одна особенность. Известно, что гемофильные бактерии при культивировании нуждаются в факторах роста, присутствующих в крови: X-фактора, который представляет собой протопорфирин IX в составе гематина или гемина и V-фактор никотинамиддениндинуклеотид (НАД) или НАД-фосфат. Необходимость в наличии факторов X и V связана с тем, что сами гемофилы не способны синтезировать гем, входящий в состав ферментов

дыхательной цепи, поэтому *in vitro* для гемофилов характерен, так называемый, «феномен кормушки» или «феномен сателлита». Этот феномен можно наблюдать при культивировании микробов на кровяном агаре вокруг колоний стафилококков или стрептококков, вызывающих  $\alpha$ -гемолиз, тем самым продуцирующих НАД, тогда как сами гемофилы гемолиз не вызывают. Подобный эффект наблюдается и *in vivo*, именно в присутствие стафилококков или стрептококков на слизистых оболочках дыхательных путей создаются благоприятные условия для размножения *Hib* [1, 2].

В последние годы все чаще появляются публикации о росте антибиотикорезистентности *Hib*, где приводятся данные о том, что несмотря на малую устойчивость микроорганизмов во внешней среде, у *Hib* выявлена способность продуцировать  $\beta$ -лактамазу, что и обуславливает их устойчивость к некоторым  $\beta$ -лактамам антибиотикам [3,4,5,6,7]. Поэтому определение лекарственной устойчивости *Hib* и сопутствующей микрофлоры, необходимо для эффективно-комбинированного и безопасного применения антибактериальных препаратов.

**Цель исследования.** Оценить состояние антибиотикорезистентности *Hib*, циркулирующих в республике, для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

**Материал и методы исследования**

Материалом для исследования служило отделяемое из носоглотки, уха, мокрота, моча, раневое отделяемое. Материал доставлялся из ЛОР-отделения медицинского центра Кыргызской Государственной Медицинской Академии, ЛОР-отделения Национального госпиталя МЗ КР, ЛОР кабинета Медицинского Центра «Научдиамед», отделений Республиканской клиническо-инфекционной больницы Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики.

Первичное выделение культуры и получение чистой культуры производилось на базе бактериологической лаборатории РКИБ МЗ КР и бактериологической лаборатории «Бонецкого». Затем все чистые культуры тестировались диск-диффузионным методом на чувствительность к антибиотикам на базе кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии КГМА им. И.К. Ахунбаева.

Материал собирали стерильным тампоном, мокроту и мочу в стерильную посуду, затем делался посев на шоколадный агар. С учетом особенностей сосуществования *Hib* с культурами стафилококков и стрептококков, параллельно этот же материал засеивали на желточно-солевой, кровяной и сывороточный агары для выделения микроорганизмов рода *Staphylococcus* и *Streptococcus*.

Инкубировали посева при 37°C 48-72 часа. Идентификацию выделенных культур проводили с помощью стандартных дисков, содержащих X и V факторы свертывания крови. Идентификацию *Staphylococcus aureus* проводили по наличию лецитиназной активности на желточно-солевой агар и наличию гемолиза на кровяном агаре, определяли наличие плазмокоагулазы. Идентификацию *Streptococcus A* проводили с помощью реакции агглютинации со специфическими сыворотками.

Статистические данные по заболеваемости *Hib* за последние 5 лет для ретроспективного анализа получены из формы годового отчета Департамента государственного санитарно-эпидемиологического надзора Кыргызской Республики (ДГСЭН КР).

**Результаты и их обсуждение.**

По результатам ретроспективного анализа имеет место постепенное снижение заболеваемости *Hib* инфекцией среди населения Кыргызской Республики (Рис. 1).

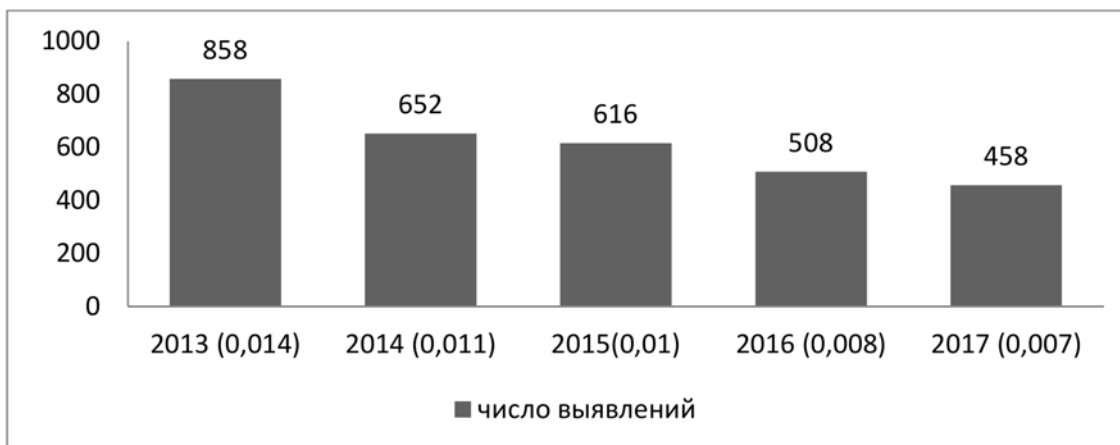


Рис. 1. Число выявленных случаев *Hib*-инфекции.

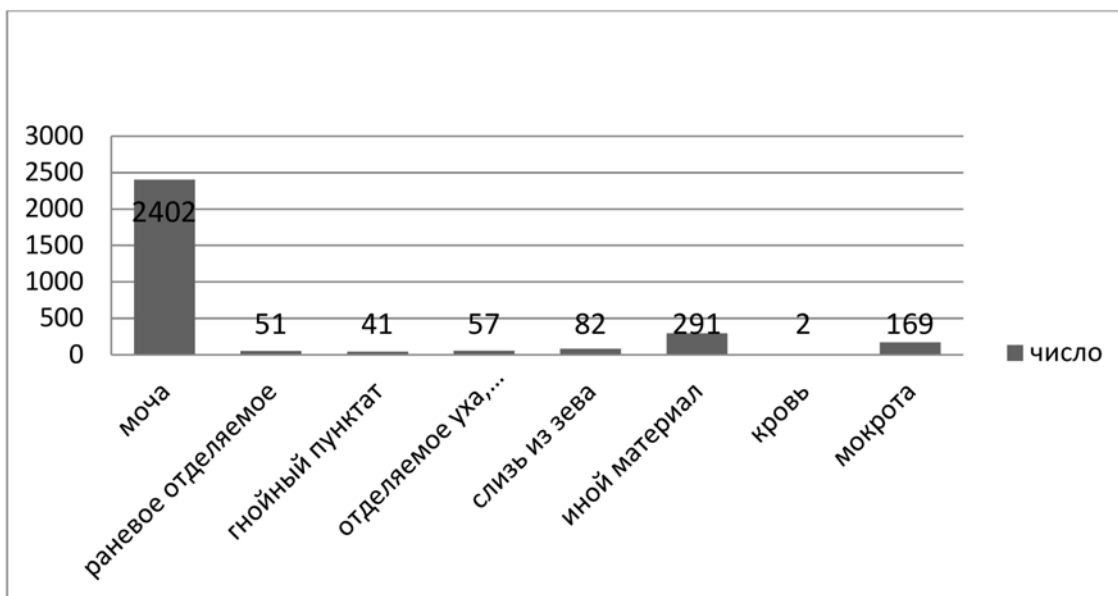


Рис. 2. Исследуемый материал и количество выделенных изолятов.

Подобная тенденция к снижению заболеваемости, по-видимому, обусловлена проводимой в стране вакцинации ((АКДС+ХИБ+НВ) детей с 2х-месячного возраста. Из представленных данных видно, что за 5 летний период заболеваемость Нib инфекцией снизилась с 858 случаев (ИП-0,014) в 2013 году до 458 случаев (ИП-0,007) в 2017 году (Рис. 1).

Отмечается, что максимальное количество патогена высевалось из мочи – 2 402 изолята, из раневого отделяемого – 51 изолят, из мокроты – 169 изолятов, из слизи из зева – 82 изолята, из гнойного пунктата – 41 изолят, иной материал – 291 изолят, кровь – 2 изолята соответственно. Всего было выделено 3095 изолятов (Рис. 2).

По представленным данным, сложно сказать какую роль играют Нib в каждом конкретном случае, можно ли их расценивать как этиологический фактор при каждом выделении, или имело место бактерионосительство. Бактериологическое выделение микробов из мочи в больших количествах может свидетельствовать о том, что при любых механизмах инфицирования Нib, процесс выделения или выведения его из организма

идет с мочой. Подобной точки зрения придерживаются и другие авторы [8,9]. Возможно, в дальнейшем индикацию Нib в моче можно расценивать как маркер наличия бактерионосительства или инфицирования Нib инфекцией.

По данным ДГСЭН КР наиболее частные заболевания, при которых был выделен Нib и сопутствующие микроорганизмы представлены в Рис. 3.

Из представленных данных видно, что Нib высеивается при различных заболеваниях. При подготовке к операции по поводу заболеваний ЛОР органов был выделен в 69% случаев стрептококк, в 70% стафилококк и 40% гемофил. При хроническом фарингите в 58% высевался стрептококк, в 61% случаев стафилококк и в 40% случаев высевался гемофил. При сердечно-сосудистых заболеваниях выделение микроорганизмов этого же спектра было 41%, 41%, 31% соответственно. При исследовании слизи из зева при кашле процент выделения микроорганизмов был 40%, случаев приходился на стрептококк, 42% на стафилококк и 20% на гемофил.

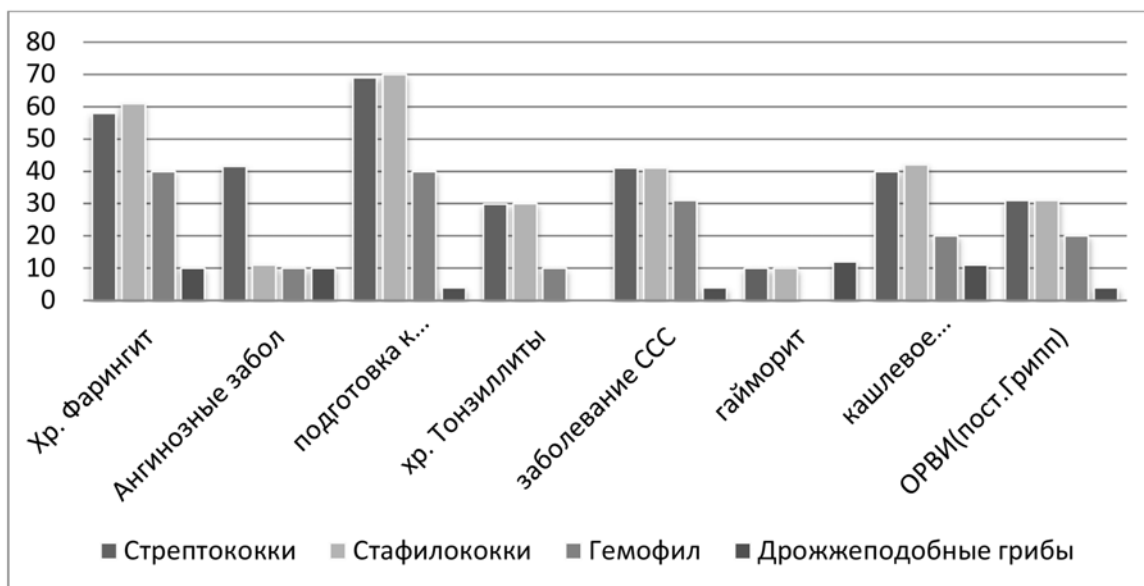


Рис. 3. Роль Нib и сателлитов в развитии различных заболеваний.

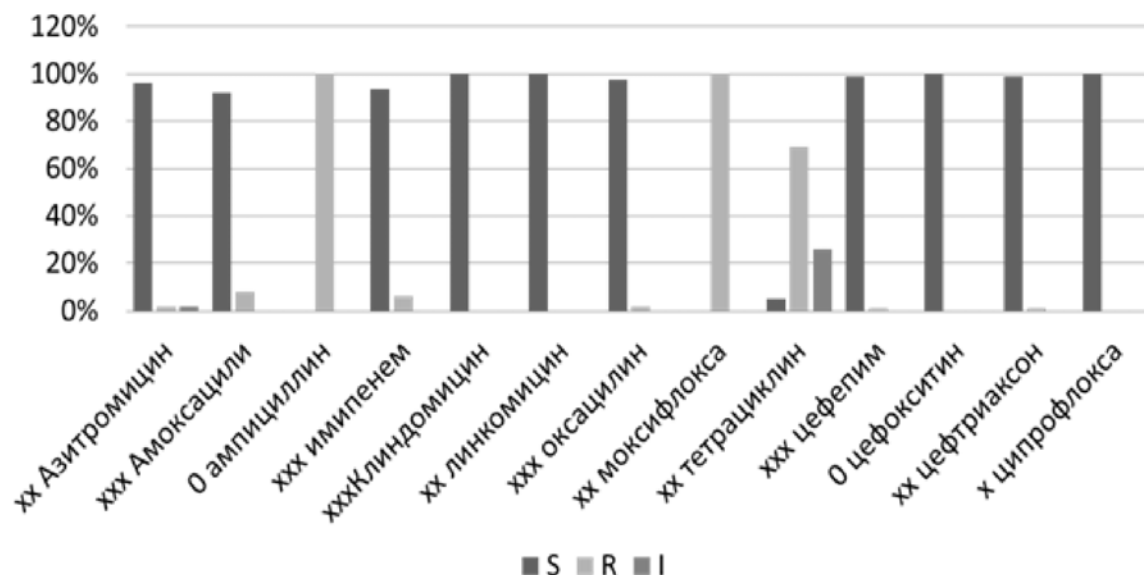


Рис. 4. Резистентность Нib к антибактериальным препаратам.

Таким образом, гемофил высевается при различных заболеваниях, но преимущественно в составе микробных ассоциаций. Именно сопутствующая, гемолизирующая эритроциты микрофлора создает необходимые для Нib условия для роста и размножения [1,2].

Результаты определения антибиотикочувствительности *Haemophilus influenzae* и ее сателлитов

к имеющим клиническое значение антибиотикам, выделенных у 1222 больных представлены в рис. 4.

Обозначение степени чувствительности Нib и ее наиболее частых сателлитов к антибактериальным препаратам имеющим разную степень эффективности представлена в % и по данным ВОЗ: x – малая степень, xx – средняя степень и xxx – высокая степень эффективности или чувствительности.

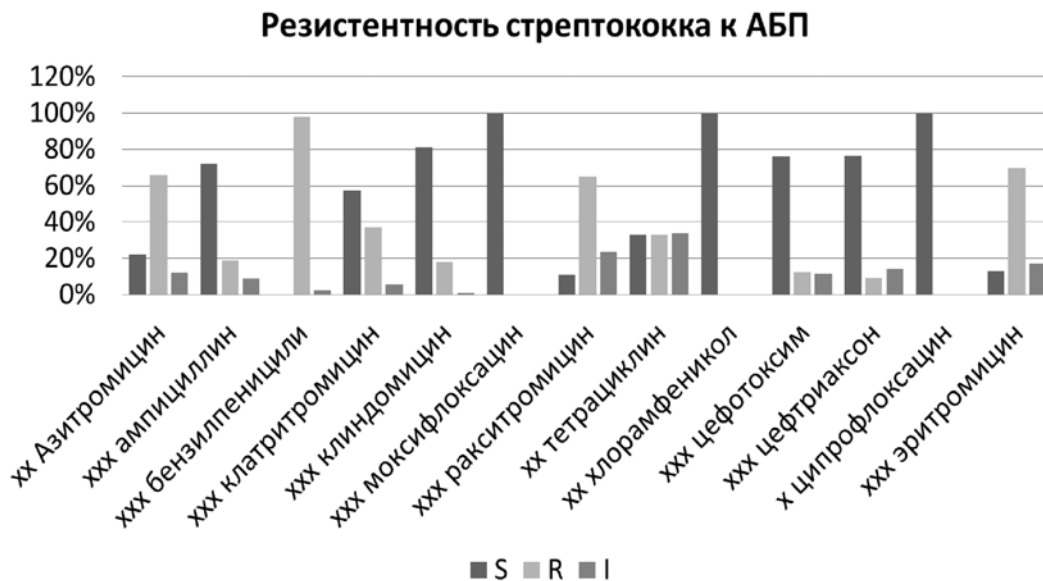


Рис. 5. Резистентность Streptococcus группы «А» к антибактериальным препаратам.

Чувствительность чистой культуры Нib к антибактериальным препаратам, где выявлено, что Нib резистентен к ампицилину – 98,8%, моксифлоксацину – 100% и тетрациклину – 69,1%. Из представленных данных видно, что Нib резистентен к ампицилину – 98,8%, моксифлоксацину – 100% и тетрациклину – 69,1%. К остальным антибиотикам, представленным, в исследовании имеется чувствительность.

На рис.5 представлены данные о чувствительности и резистентности выделенных культур Streptococcus группы «А» к антибиотикам. Отмечается резистентность к бензилпенициллину – 97,3%, азитромицину – 62%, ампициллину – 19,1%, кларитромицину – 17,8%, ракситромицину – 65,1% и эритромицину – 71,1%. К остальным антибиотикам чувствительность сохранена.



Рис. 6. Резистентность Staphylococcus aureus к антибактериальным препаратам.

Из представленных данных резистентность *Staphylococcus aureus* к антибактериальным препаратам составила к азитромицину – 61,1%, бензилпенициллину – 82%, оксациллину – 37,3% и тетрациклину – 20% (Рис. 6).

Таким образом, при проведении антибактериальной терапии больных Ніб инфекцией необходимо учитывать данные антибиотикорезистентности часто встречающейся сопутствующей патогенной микрофлоры, такой как стрептококки группы А и золотистый стафилококк. При такой комбинации микробов необходимо учитывать спектр антибиотикорезистентности одного препарата также и по отношению к группе сопутствующих бактерий. Так, из представленных данных, цефтриаксон, обладая высокой активностью к Ніб, демонстрирует более низкую активность в отношении стрептококка группы А (наличие в 15% случаев резистентности), а к стафилококку цефтриаксон проявляет высокую активность. Отмечен высокий процент резистентности 80% штаммов стрептококка группы А к эритромицину, хотя по данным ВОЗ эритромицин обладает очень высокой активностью (ххх) к стрептококку группы А. При этом у золотистого стафилококка выявлено 12% резистентных штаммов к эритромицину, хотя по данным ВОЗ эритромицин к стафилококку обладает хорошей активностью.

**Выводы:**

1. Заболеваемость Ніб инфекцией имеет тенденцию к снижению в Кыргызской Республике, благодаря проводимой вакцинации в стране.
2. Резистентность Ніб к антибиотикам определяется.
3. При изучении антибиотикорезистентности необходимо учитывать чувствительность основных представителей микробных ассоциаций, выделяемых из патологического очага.

4. При назначении антибактериального лечения необходимо применение препаратов, обладающих высокой активностью в отношении микроорганизмов – участников микробной ассоциации.

**Литература**

1. Микробиология, вирусология, иммунология/ под ред. А.А. Воробьева. - М., 2004. - 410 с.
2. Бородина, Л.Г. Микробиологические аспекты инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae*, у детей: Дисс. на соиск.уч.ст. д.б.н. / Л.Г. Бородина. - М., 2007. - 52 с.
3. Альбицкий, В.Ю. Часто болеющие дети - актуальная проблема социальной педиатрии / В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов // Социальные и организационные проблемы педиатрии. Избранные очерки. - М.: Издательский дом «Династия», 2003. - С. 233-252.
4. Часто болеющие дети / В.Ю. Альбицкий [и др.]. - Н. Новгород: НГМА, 2003. - 180 с.
5. *Haemophilus influenzae* type b meningitis in a vaccinated and immunocompetent child / A.F. Almeida [et al] // *J Infect Public Health*. - 2017. - No10 (3). - P. 339-342.
6. Wood, N. Epiglottitis in Sydney before and after the introduction of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b disease / N. Wood, R. Menzies, P. McIntyre // *Intern Med J*. - 2005. - No. 35 (9). - P. 530-535.
7. Slack, M.P.E. A review of the role of *Haemophilus influenzae* in community-acquired pneumonia / M.P.E. Slack // *Pneumonia*. - 2015. - No. 6(1). - P. 26-43.
8. Kelly, D.F. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines / D.F. Kelly, E.R. Moxon, A.J. Pollard // *Immunology*. - 2004. - No.2. - P. 163-174.
9. Особенности культивирования штаммов *Haemophilus influenzae* тип В-продуцентов полирибозилрибитолфосфата- основного компонента полисахаридных вакцин /Е.Л. Салимова [и др.] // *Фармация и Фармакология-2017*. - №5 (5). - С.422-441.