

**АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КИШЕЧНЫХ
ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ**

**Саркина А.К., Джумагулова А.Ш., Джангазиева А.А.,
Абдыбачаева М., Таалайбекова А.Т.**

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. В статье приведены результаты изучения этиологической структуры острых кишечных инфекций (ОКИ) у взрослых по материалам РКИБ. Из 102 больных, доминировали шигеллы и сальмонеллы в качестве основной этиологической причины диарей. Проведена оценка чувствительности 124 культур, выделенных при ОКИ, к используемым в терапевтической практике антибактериальным препаратам. Установлена резистентность большинства возбудителей бактериальных ОКИ к аминопенициллинам, налидиксовой кислоте, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, взрослые, шигеллы, сальмонеллы, антибиотики, чувствительность, резистентность.

**ЧОҢ КИШИЛЕРДИН БАКТЕРИЯЛЫК ЖУГУШТУУ ИЧЕГИ ООРУЛАРЫН
КОЗГОГУЧТАРДЫН АНТИБИОТИККЕ СЕЗГИЧТИГИ**

**Саркина А.К., Джумагулова А.Ш., Джангазиева А.А.,
Абдыбачаева М., Таалайбекова А.Т.**

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы
Бишкек, Кыргыз Республикасы

Корутунду. Статяда чоң кишилердин жугуштуу курч ичеги ооруларынын (ЖКИО) себептери РКЖОнун (республикалык клиникалык жугуштуу ооруканасынын) материалдары менен көрсөтүлдү. 102 оору баяндын ичинен ич өткөктүн негизги себеби боюнча доминантуулугун шигелла жана сальмонеллалар түздү. ЖКИОнун бөлүнгөн 124 бактериялардын дарылоо практикасында колдонулуучу антибиотиктерге сезгичтиги көрсөтүлдү. Бактериялык ЖКИОдун көпчүлүк козгогучтарынын аминопенициллинге, налидикса кычкылына, хлорамфениколго, ко-тримоксазолго туруктуулугу аныкталды.

Негизги сөздөр: жугуштуу курч ичеги оорулары, чоң кишилер, шигелла, сальмонелла, антибиотиктер, сезгичтик, туруктуулук.

**ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF PATHOGENS OF INTESTINAL
INFECTIONS IN ADULTS**

**Sarkina A.K., Djumagulova A.Sh., Djangazieva A.A.,
Abdybachaeva M., Taalaibekova A.T.**

I.K.Ahunbaev Kyrgyz State Medical Academy
Bishkek, Kyrgyz Republic

Resume. The results of the study of etiological structure of acute intestinal infections (AII) in adults based on Republican Clinical Infectious Diseases Hospital. Of the 102 patients, dominated Shigella and Salmonella as the primary etiological causes of diarrhea. Evaluation of the sensitivity of 124 cultures isolated at the AII, to those used in therapeutic practice antibiotics. Installed resistant most pathogens of AII to aminopenicillins, nalidixic acid, chloramphenicol, co-trimoxazole.

Keywords: acute intestinal infections, adults, shigella, salmonella, antibiotic, sensitivity, resistance.

Актуальной проблемой в мире является рост устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибактериальным препаратам. В докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) “Устойчивость к противомикробным препаратам: глобальный доклад по эпиднадзору” указано, что устойчивость проявляется в случае множества самых различных возбудителей инфекции и особенно тех, которые вызывают широко распространенные и серьезные болезни, такие как, сепсис, диареи, инфекции мочевыводящих путей. Для решения данной проблемы ВОЗ предлагает провести изучение резистентности антимикробных препаратов к возбудителям инфекций с целью их рационального использования [1]. Одной из инфекций, к возбудителям которой отмечается развитие устойчивости антибактериальных препаратов, являются бактериальные ОКИ. В Кыргызской республике заболеваемость ОКИ является традиционно высокой, а за последние 5 лет отмечается тенденция к росту заболеваемости.

В настоящее время в республике отсутствуют согласованные подходы к терапии ОКИ, причем частота

назначения антимикробных препаратов остается на высоком уровне, особенно у госпитализированных пациентов (72-100%). Самым серьезным недостатком широкого использования антибактериальных препаратов при лечении инфекционных диарей является быстрое развитие у возбудителей резистентности к антимикробным препаратам. Так, зафиксирован неуклонный рост числа штаммов *Salmonella enteritidis*, устойчивых к налидиксовой кислоте (до 60% циркулирующих штаммов сальмонелл) [8,9]. Все чаще выявляются штаммы кампилобактерий, обладающие широкой антибиотикорезистентностью, в том числе к макролидам и фторхинолонам [7]. Параллельно с ростом антибиотикорезистентности отмечено снижение клинической эффективности при использовании амикацина — с 53,9% до 31,7% [10].

По этой причине представляется актуальным изучение вопросов антимикробной терапии ОКИ на современном этапе.

Цель исследования: анализ этиологической структуры ОКИ у взрослых и изучение чувствительности возбудителей ОКИ к используемым в терапевтической

практике антибактериальным препаратам.

Материалы и методы исследования.

Материалом для изучения явились официальные статистические данные Департамента профилактики заболеваний и госсанэпиднадзора МЗ КР, Республиканской клинической инфекционной больницы.

Проведен выборочный анализ 102 историй болезни с этиологически расшифрованной ОКИ, в возрасте от 18 до 75 лет, госпитализированных в РКИБ за период 2010-2014 годов. Подтверждение этиологии ОКИ осуществлялось выделением культур из кала бактериологическим методом исследования. Чувствительность микроорганизмов к спектру широко применяемых в терапии ОКИ антибактериальных препаратов определяли дискодиффузионным методом в соответствии со стандартами NCCLS.

Проведена статистическая обработка полученных показателей.

Результаты и обсуждение.

По данным Департамента профилактики заболеваний и госсанэпиднадзора МЗ КР заболеваемость ОКИ остается на высоком уровне. Интенсивный показатель заболеваемости ОКИ варьирует в пределах 507,9 -602,4 на 100000 населения.

По материалам Республиканской клинической инфекционной больницы за последние 5 лет выросло число госпитализированных взрослых больных с ОКИ в 1,5 раза. (рис.1)

Продолжает оставаться очень низкий процент бактериологического подтверждения (16,6%) среди госпитализированных больных с ОКИ.

Нами проведен выборочный анализ 102 историй болезни взрослых с лабораторно подтвержденными кишечными инфекциями, находившихся на лечение в РКИБ с 2010 по 2014 гг.

Этиологическая структура ОКИ у обследованных взрослых больных представлена на рис.2. Из выделенных возбудителей шигеллы составили 34,3%, сальмонеллы-30,4%, эшерихии -9,8% и условно-патогенная микрофлора (УПМ) -25,5%.

Среди выделенных культур шигелл преобладали Sh.flexneri в 85,7%, Sh. dysenteria и Sh. sonnei составили соответственно 5,7% и 8,6%. Среди культур Sh. Flexneri чаще всего выделялись Sh. Flexneri 1b, 1a, 2a. (рис 3)

Среди культур сальмонелл выделены штаммы Salmonella enteritidis (61,3%) и Salmonella typhimurium (38,7%).

Было выделено 11 культур Escherichia coli, из них преобладали энтероинвазивные кишечные палочки (E.coli 0125-27,3% , E. coli 0408-27,3%).

Структура выделенной УПМ (n=26) была представлена следующими бактериями: Citrobacter diversus (23,1%), Enterobacter cloace (19,2%), Staphylococcus aureus (7,7%), Pseudomonas aeruginosae (15,4%), Proteus (34,5%).

На базе бактериологической лаборатории РКИБ проведено исследование на чувствительность 124 штаммов энтеробактерий, выделенных от больных ОКИ, к следующим антибактериальным препаратам: ципрофлоксацин, амоксилав, гентамицин, ампициллин, налидиксовая кислота, меропенем, цефтазидим, цефотаксим, цефокситин, имипенем, хлорамфеникол, котримоксазол. На чувствительность к антибиотикам были исследованы 24 культуры Shigella, в том числе Shigella flexneri составили 95,8% и 4,2%- Shigella sonnei, 15 культур Salmonella, в том числе 46,7% составили Salmonella enteritidis и в 53,3% Salmonella typhimurium, 1 культура E. coli O44, 18 культур Citrobacter diversus.

Чувствительность Shigella spp. к антибактериальным препаратам представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, достоверно высокая чувствительность шигелл сохраняется к основным группам антибиотиков: карбопенемам (100%), ципрофлоксацину (85%±7,3), (p<0,01), гентамицину (88%±6,6), (p<0,001), цефтазидиму (100%), цефокситину (85%±7,3), (<0,01), налидиксовой кислоте (77%±8,6), (p<0,001), хинолону 1 поколения, который в последние годы практически не применяется для лечения ОКИ. Достоверно высокая резистентность шигелл выявлена к полусинтетическим пенициллинам, а именно к ампициллину (90%±6,1), (p<0,01) и амоксилаву (60%±10), (p<0,01) и достоверно шигеллы резистентны к хлорамфениколу (48%±10,2), (p>0,05) и ко-тримоксазолу (32%±9,5), (p>0,05).

Степень чувствительности к антибиотикам среди разных штаммов шигелл сильно варьирует. Так, у штаммов Shigella Flexneri помимо высокой чувствительности к основным группам антибиотиков, выявлена высокая чувствительность к котримаксазолу (100%). У Shigella flexneri 2b выявлено снижение чувствительности к



Рис. №1 Соотношение этиологически уточненных и неуточненных ОКИ в РКИБ

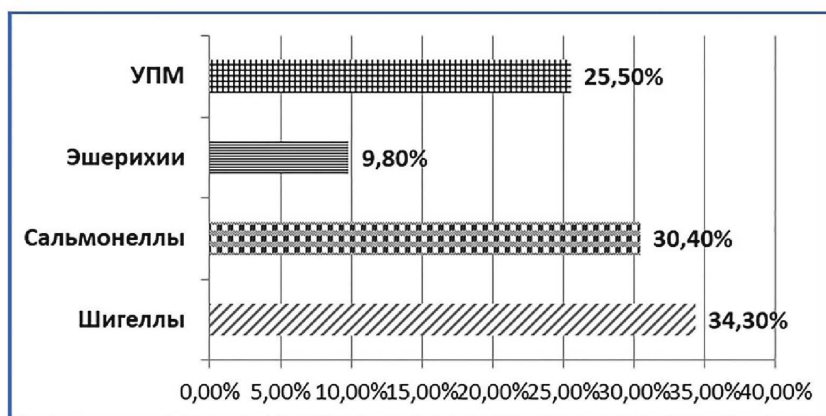


Рис. № 2. Этиологическая структура ОКИ среди взрослых в РКИБ

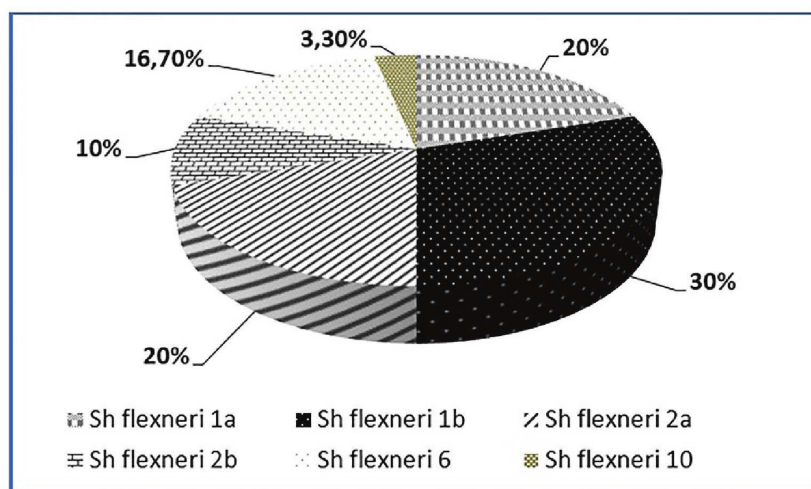


Рис. № 3. Этиологическая структура Shigella flexneri (n=30),%.

ципрофлоксацину (66%). У одного штамма *Shigella sonnei* выявлена 100% чувствительность к меропенему и умеренная чувствительность к цiproфлоксацину, к остальным антибактериальным препаратам, выделенный штамм обладает резистентностью.

Резистентность шигелл к ампициллину и амоксиклаву, снижение чувствительности *Sh. Sonnei* к цiproфлоксацину объясняется широким использованием данных антибактериальных препаратов.

Выделенный штамм *E. coli* O44 оказался чувствительным ко всем использованным антибактериальным препаратам (100%).

В таблице № 2 представлены данные чувствительности сальмонелл к антибактериальным препаратам.

Из таблицы видно, что выделенные штаммы сальмонелл сохраняли наиболее высокую чувствительность к цiproфлоксацину ($80\% \pm 10,3$), ($p < 0,002$), карбапенемам ($80\% \pm 10,3$), ($p < 0,005$), и гентамицину ($90\% \pm 7,7$), ($p < 0,005$), к остальным тестируемым антибактериальным препаратам выявлена достоверная резистентность.

Среди возбудителей сальмонелл выявлены различия в антибиотикорезистентности. Так некоторые штаммы *Salmonella typhimurium* оказались резистентными к цiproфлоксацину (50%) и гентамицину (50%), что возможно связано с их внутрибольничным

распространением.

Оценка результата исследования на чувствительность УПМ к антибактериальным препаратам представлена в таблице № 3.

При изучении чувствительности УПМ, а именно возбудителей *Citrobacter diversus*, выявлена абсолютная чувствительность к карбопенемам (100%), цiproфлоксацину (100%). Также сохраняется чувствительность к аминогликозидам ($75\% \pm 10,2$), ($p < 0,001$) и цефтазидиму ($63\% \pm 11,4$), ($p < 0,02$). Выявлена резистентность в 100% к ампициллину, амоксиклаву ($62\% \pm 11,4$), ($p < 0,02$), цефотаксиму, хлорамфениколу и налидиксовой кислоте ($50\% \pm 11,8$), ($p > 0,05$), котримаксазолу ($38\% \pm 11,4$), ($p > 0,05$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что рост и изменение лекарственной чувствительности штаммов возбудителей инвазивных диарей требует строгих подходов к назначению антимикробных препаратов при ОКИ.

Выводы:

1. Этиологическая структура бактериальных кишечных инфекций у взрослых представлена шигеллами (34,3%), преимущественно *Sh. Flexneri* (85,7%), а также сальмонеллами (30,4%). Среди сальмонелл преобладали штаммы *S. enteritidis* (61,3%).

2. Изученные штаммы шигелл сохраняют высокую

Таблица 1.
Характеристика чувствительности *Shigella spp.* к антибиотикам.

Препараты	Чувствительность шигелл к антибиотикам (n=24),%							
	S		I			R		
	M±m	ДИ	M±m	ДИ	P	M±m	ДИ	P
Ципрофлоксацин	85±7,3	99,3-70	5			10±4,4	13,7-3,7	<0,01
Меропенем	100		0			0		
Имипенем	100		0			0		
Амоксиклав	20±8,2	4,0-36	20±8,2	4,0-36,0		60±10	40,4-79,6	<0,01
Гентамицин	88±6,6	75-101	12±6,6	1,0-25,0	<0,001	0		
Цефтазидим	100					0		
Ампициллин	10±6,1	2,0-22				90±6,1	78,0-102	<0,01
Цефокситин	85±7,3	70,7-99,3				5±4,4	3,7-13,7	<0,01
Налидиксовая кислота	77±8,6	60,2-93,8				23±8,6	6,2-39,8	<0,001
Хлорамфеникол	48±10,2	28,0-68	26±9,0	8,5-43,5	>0,05	26±9,0	8,5-43,5	
Ко-тримоксазол	32±9,5	13,3-50,7	34±9,7	15,0-53,0	>0,05	34±9,7	15,0-53	

*S - чувствительные, I – умеренно-чувствительные, R - резистентные

Таблица № 2.
Характеристика чувствительности сальмонелл к антибактериальным препаратам.

Препараты	Чувствительность сальмонелл к антибиотикам (n=15),%							
	S		I			R		
	M±m	ДИ	M±m	ДИ	P	M±m	ДИ	P
Ципрофлоксацин	80±10,3	59,8-100,2	0			20±10,3	0,2-40,2	<0,002
Меропенем	80±10,3	59,8-100,2	5±5,6	6,0-16		15±9,2	3,1-33,1	<0,005
Имипенем	100%		0			0		
Амоксиклав	45±12,8	19,8-70,2	5±5,6	6,0-16		50±12,9	24,7-75,3	>0,05
Гентамицин	90±7,7	74,8-105,2	0			10±7,7	5,2-25,2	<0,005
Цефтазидим	55±12,8	29,8-80,2	5±5,6	6,0-16		40±12,6	15,2-64,8	>0,05
Ампициллин	25±11,2	3,1-46,9	0			75±11,2	53,1-96,9	<0,005
Цефокситин	45±12,8	19,8-70,2	10±7,7	5,2-25,2		45±12,8	19,8-70,2	>0,05
Котримаксазол	60±12,6	35,2-84,8	0			40±12,6	15,2-64,8	>0,05
Налидиксовая кислота	47±12,9	21,7-72,3	0			53±12,9	27,7-78,3	>0,05
Хлорамфеникол	60±12,6	35,2-84,8	5±5,6	6,0-16		35±12,3	10,9-59,1	>0,05

*S - чувствительные, I – умеренно-чувствительные, R - резистентные

Характеристика чувствительности УПМ к антибактериальным препаратам.

Препараты	Чувствительность УПМ к антибиотикам (n=18),%							
	S		I			R		
	M±m	ДИ	M±m	ДИ	P	M±m	ДИ	P
Ципрофлоксацин	100							
Меропенем	100							
Имипенем	100							
Амоксиклав	13±7,9	2,5-28,5	25±10,2	5,0-45,0		62±11,4	39,6-84,4	<0,02
Гентамицин	75±10,2	55,0-95,0	0			25±10,2	5,0-45,0	<0,001
Цефтазидим	63±11,4	40,7-85,3	25±10,2	5,0-45,0	<0,02	12±7,7	3,0-27,0	
Ампициллин	0		0			100		
Цефотаксим	50±11,8	26,9-73,1	0			50±11,8	26,9-73,1	>0,05
Налидиксовая кислота	50±11,8	26,9-73,1	25±10,2	5,0-45,0		25±10,2	5,0-45,0	>0,05
Хлорамфеникол	50±11,8	26,9-73,1	0			50±11,8	26,9-73,1	>0,05
Котримаксазол	38±11,4	15,6-60,4	0			62±11,4	39,6-84,4	>0,05

*S - чувствительные, I – умеренно-чувствительные, R - резистентные

чувствительность к основным группам антибактериальных препаратов, таких как фторхинолоны (p<0,01), гентамицину (p<0,001), цефтазидиму, цефокситину (<0,01), налидиксовой кислоте (p<0,001), карбапенемам. У некоторых штаммов Sh. Sonnei в сравнении с Sh. Flexneri сохраняется высокая чувствительность к меропенему и умеренная к ципрофлоксацину, к остальным тестируемым антибиотикам выявлена резистентность.

3. Выявлена достоверная чувствительность сальмонелл к ципрофлоксацину (p<0,002), карбапенемам (p<0,005) и гентамицину (p<0,005). Сальмонеллы резистентны к аминопенициллинам, цефалоспорином 2 и 3 поколения, налидиксовой кислоте, хлорамфениколу и котримоксазолу. Выделенные штаммы сальмонелл обладают большей резистентностью в сравнении с шигеллами.

4. Выделенные штаммы Citrobacter diversus обладают абсолютной чувствительностью к карбапенемам, фторхинолонам, гентамицину (p<0,001) и цефтазидиму (p<0,02). Выявлена достоверная резистентность к ампициллину, амоксиклаву (p<0,02), цефотаксиму, хлорамфениколу и налидиксовой кислоте (p>0,05), котримоксазолу (p>0,05).

5. Резистентность большинства возбудителей бактериальных ОКИ к аминопенициллинам, налидиксовой кислоте, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу не позволяет использовать данные препараты в качестве стартовой терапии.

Литература:

1. Устойчивость к противомикробным препаратам: глобальный доклад по эпиднадзору/ ВОЗ.- 2014.- 257 стр.
2. Захаренко С. М. Терапия кишечных инфекций в России:

Рациональная или эмпирическая? // Журнал инфектологии.- 2011.-Т. 3.№ 2.- С. 81–96.

3. Ахметова Л.И., Розанова С.М. Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов шигелл и сальмонелл, выделенных в г. Екатеринбурге.// КМАХ.- 2000.-№2.-С.58-62

4. Иванов А.С., Кречикова О.И., Сухорукова М.В. и др. Мониторинг антибиотикорезистентности шигелл в России // Сб научных докладов.- Москва.- 2003.- С.86.

5. Жираковская Е.В., Тикунов А.Ю., Курильчиков А.М. и др. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у взрослых в Новосибирске //Инфекционные болезни.-2013.-т.11.-№2.-С. 31-37

6. Шитова О.И., Казьянин А.В., Захарова Ю.А. Эпидемиологические особенности, биологическая характеристика и чувствительность к антимикробным препаратам сальмонелл, циркулирующих в Пермском крае.// Сиб. Мед. журнал.-2011.-т.26(2-2).-С.116-200

7. Тазалова Е.В. Чувствительность кампилобактерий к антибиотикам и некоторые механизмы формирования антибиотикорезистентности.// Дальневост. Мед. Журнал.-2012.-№ 3.-С.120-123

8. F. Albayrak, F.Cokca, B. Erdem Predictive value of nalidixic acid resistance for detecting salmonellae with decreased ciprofloxacin susceptibility. International Journal of Antimicrobial Agents. 2004: 23; 332-336

9. Pons M.J., Gomes C, Martinez-Puchol S. Antimicrobial resistance in Shigella spp. Causing traveler’s diarrhea (1995-2010): A retrospective analysis.// Travel Med. Infect. Dis. -2013.- p. 23

10. Fischer Walker Cl, Sack D., Black R.E. Etiology of diarrhea in older children, adolescents and adults: a systemic review. //Trop Dis. 2010.-№.4(8).- p.768

11. Bing Gu, Xing Ke. Prevalence and trends of aminoglycoside resistance in Shigella worldwide, 1999-2010// J of Biomed Res.2013.-№27(2).-p. 103-115