

**ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ  
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ В ХИРУРГИЧЕСКИХ  
СТАЦИОНАРАХ Г. АЛМАТЫ И ПРОФИЛЬ ИХ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

**Бисекенова А. Л., Адамбеков Д. А., Рамазанова Б. А., Чакемова Г. С.**

Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева  
Казахский Национальный Медицинский Университет им. С. Д. Асфендиярова  
Бишкек, Кыргызская Республика  
Алматы, Республика Казахстан

**Резюме.** В данной статье представлена этиологическая структура инфекций в хирургических стационарах г. Алматы (Казахстан), всего было исследовано 130 клинических изолятов бактерий. Доля изолятов семейства Enterobacteriaceae среди всех возбудителей хирургических инфекций составила 38,46% (при n=130), изолятов неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОБ) - 13,85%. Наиболее частыми видами среди грамотрицательных микроорганизмов (n=71) были Escherichia coli - 49,3%; Pseudomonas aeruginosa - 7,0%; Acinetobacter baumannii - 7,0%; Klebsiella pneumonia - 5,6%. Изучена антибиотикочувствительность выделенных штаммов грамотрицательных микроорганизмов и фенотипическое выявление продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС). Резистентность к цефалоспорином III - IV поколений проявили 49,3% штаммов, к карбапенемам - 11,27%. У 18 резистентных изолятов энтеробактерий выявлена продукция БЛРС.

**Ключевые слова:** грамотрицательные микроорганизмы, Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, БЛРС, антибиотикорезистентность, нозокомиальные инфекции.

**ETIOLOGICAL STRUCTURE OF INFECTIONS CAUSED BY GRAM-NEGATIVE  
MICROORGANISMS IN THE SURGICAL HOSPITALS OF ALMATY AND THE PROFILE OF  
THEIR ANTIBIOTIC RESISTANCE**

**Bissekenova A. L., Adambekov D. A., Ramazanova B. A., Chakemova G. S.**

I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy  
Asfendiyarov Kazakh National Medical University  
Bishkek, the Kyrgyz Republic  
Almaty, Republic of Kazakhstan

**Resume.** In this article, an etiological structure of infections in surgical hospitals of Almaty (Kazakhstan) is described, 130 clinical isolates of bacteria were examined. The proportion of isolates of Enterobacteriaceae family among all agents of surgical infections was 38,46% (n=130), of isolates non-fermenting Gram-negative bacteria - 13,85%. The most common species among Gram-negative microorganisms (n=71) were Escherichia coli - 49,3% %; Pseudomonas aeruginosa - 7,0%; Acinetobacter baumannii - 7,0%; Klebsiella pneumonia - 5,6%. The antibiotic resistance of the isolated strains of Gram-negative microorganisms and phenotypic detection of ESBL production was studied. Resistance to cephalosporins III-IV generation rates 49,3%, to carbapenems - 11,27%. 18 of resistance isolated of enterobacteria were found to produce ESBL.

**Keywords:** gramnegative microorganisms, Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, ESBL, antibioticoresistance, nosocomial infections.

**Введение.**

Грамотрицательные микроорганизмы, в том числе бактерии семейства Enterobacteriaceae и неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГОБ): P.aeruginosa и A.baumannii в совокупности являются наиболее частыми возбудителями нозокомиальных и внебольничных инфекций. Доля изолятов Enterobacteriaceae (n=573) среди всех бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций (n=1700), выделенных в рамках исследования МАРАФОН в 2011 - 2012 гг., составила 33,7%. Доля изолятов рода Acinetobacter (n=252) составила 14,8%, P.aeruginosa - 20,2%, что превышает соответствующие показатели, полученные в более ранних исследованиях, проведенных в РФ [1, 2, 3].

В последнее время в этиологии нозокомиальных и внебольничных инфекций существенно возросла роль антибиотикорезистентных штаммов. Наиболее клинически значимой является проблема резистентности нозокомиальных штаммов энтеробактерий к современным цефалоспорином и карбапенемам. Устойчивость к цефалоспорином среди госпитальных

штаммов энтеробактерий растет, главным образом, вследствие эпидемического распространения штаммов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС, ESBL) [4,5,6,7, 8].

Гены БЛРС обычно локализируются на крупных плаزمиде, где нередко располагаются и гены, кодирующие резистентность к другим классам антибиотиков - аминогликозидам и котримоксазолу, в связи с чем ESBL-продуцирующие штаммы обладают ассоциированной устойчивостью к антибиотикам разных групп [9, 10].

A.baumannii, P.aeruginosa и родственные виды обладают более низкой природной чувствительностью к большинству β-лактамов антибиотиков, включая пенициллины и цефалоспорины, по сравнению с представителями семейства Enterobacteriaceae. В связи с этим для лечения инфекций, вызванных данными возбудителями, обычно используют карбапенемы (кроме эртапенема). Но отмечаемый в последние годы во многих странах рост приобретенной устойчивости к карбапенемам и антибиотикам других групп определяет необходимость осуществления регулярного мониторинга чувствительности возбудителей инфекций в стационарах

[11, 12, 13].

**Материал и методы исследования.**

В исследование были включены 130 клинически значимые изоляты бактерий, собранные в рамках внутривузовского научного проекта: «Мониторинг резистентности возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций к антимикробным препаратам и изучение его молекулярных механизмов» в двух хирургических стационарах г. Алматы (отделений гнойной хирургии, урологии и реанимации). Материалом для микробиологических исследований служили: отделяемое раневых поверхностей, дренажей при абдоминальных инфекциях, моча, смывы с интубационных трубок. Выделение и первичная идентификация бактериальных изолятов проводилась в лаборатории кафедры микробиологии КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова. Окончательная видовая идентификация и определение их чувствительности к антимикробным препаратам проводились в НКДЛ НИИ им. Атчабарова. Все исследованные изоляты были идентифицированы до вида и определена их антибиотикочувствительность на бактериологическом автоматизированном анализаторе «VITEK-2 Compact». Также дополнительно использовали

классический диско-диффузионный метод определения антибиотикочувствительности на агаре Мюллера - Хинтона.

Для фенотипического выявления продукции БЛРС использовали метод двойных дисков [14]. По наличию расширенной зоны подавления роста между дисками с цефтазидимом (CAZ, 30 мкг), цефепимом (CPM, 30 мкг) и диском, содержащим комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой (АМС 20/10 мкг). Для контроля качества определения чувствительности использовали штаммы E.coli ATCC 25922, K.pneumoniae ATCC 700603 (ESBL+).

**Результаты и их обсуждение.**

В этиологии хирургических инфекций (n=130) 54,6% занимают грамотрицательные микроорганизмы – 71 изолятов. Доля изолятов семейства Enterobacteriaceae среди всех возбудителей хирургических инфекций составила – 50 (38,46% при n=130) (рис.1).

Распределение видов в этиологической структуре выделенных изолятов грамотрицательных бактерий (n = 71), в том числе представителей семейства Enterobacteriaceae и неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОБ) представлена в



Рисунок 1.

Таблица 1.

Видовой состав изолятов грамотрицательных бактерий (n=71)

Семейство, группа	Вид	Абс.кол-во	%
Enterobacteriaceae (всего – 50 изолятов)	Escherichia coli	35	49,3%
	Klebsiella pneumoniae	4	5,6%
	Enterobacter cloacae	2	2,8%
	Pantoea spp.	3	4,2%
	Shigella group	2	2,8%
	Raoultella planticola	2	2,8%
	Providencia stuartii	1	1,4%
	Proteus mirabilis	1	1,4%
Грамотрицательные неферментирующие бактерии (ГНБ) (всего – 18 изолятов)	Pseudomonas aeruginosa	5	7,0%
	Acinetobacter baumannii	5	7,0%
	Sphingomonas paucimobilis	4	5,6%
	Pseudomonas luteola	1	1,4%
	Burkholderia cepacia	2	2,8%
Stenotrophomonas maltophilia	1	1,4%	
Грамотрицательные бактерии других групп (всего – 3 изолята)	Aeromonas salmonicida	1	1,4%
	Pasteurella pneumotropica	2	2,8%

таблице 1., из них больше половины – 35 изолята были представлены *E.coli*, *K.pneumoniae* – 4 штамма; *Pantoea spp* – 3 штамма и *E.cloacae* – 2. Изолятов неферментирующих грамотрицательных бактерий было выделено - 18 (13,85%), из них 5 штамма - *Ps.aeruginosa*, 5 - *A.baumannii*.

Показатели степени чувствительности выделенных штаммов грамотрицательных микроорганизмов даны в таблице 2. Из 71 изолятов грамотрицательных микроорганизмов резистентность к цефалоспорином III – IV поколений проявили 35 штаммов, что составило 49,3%, из них 23 – *E.coli*, 2 – *K.pneumoniae*, 1 - *E.cloacae*, *P.aeruginosa* – 2, *A.baumannii* – 5 и 2 штамма *Burkholderia ceracia*. Наряду с нечувствительностью к цефалоспорином III – IV поколений резистентность к карбапенемам проявляли 4 изолята *A.baumannii*, 2- *P.aeruginosa*, 1 -*K.pneumoniae*, 1- *E.cloacae*. Фенотипическим тестом (метод двойных дисков) продукция БЛРС подтверждена у 21 резистентных штаммов энтеробактерий. В остальных случаях запланировано изучение других возможных механизмов резистентности: продукцию хромосомных

бета-лактамаз класса С у энтеробактерий, продукцию металло-бета-лактамаз класса В у *P.aeruginosa*, карбапенемаз у *A.baumannii*.

*Escherichia coli*. Среди представителей семейства Enterobacteriaceae (n=50) *E.coli* выделяли в отделениях хирургических стационаров г.Алматы чаще всего (в 70% случаев). Наиболее активными антибактериальными препаратами в отношении исследованных штаммов *E.coli* были карбапенемы (эртапенем – 100% чувствительных штаммов, меропенем – 94,29%). Высокая частота устойчивости к цефалоспорином (цефтриаксон – 68,57% резистентных штаммов; цефтазидим – 57,14% резистентных, 14,29% умеренно резистентных штаммов) была обусловлена продукцией БЛРС, выявленной по тесту синергизма цефтазидима и амоксициллин/клавуланата у 20 штаммов (87%). Среди цефалоспоринов наименьшая частота устойчивости была в отношении цефепима (резистентных штаммов - 11,43%, умеренно резистентных – 40,0%). Из аминогликозидов наиболее активным в отношении *E.coli* был амикацин (чувствительных штаммов

**Таблица 2.**

**Распределение возбудителей хирургических инфекций (в %) по степени чувствительности к антибиотикам**

Антибиотики	Ч %	МИК мкг/мл	УР %	МИК мкг/мл	Р %	МИК мкг/мл
<b>Escherichia coli (n=35)</b>						
Ампициллин	8,57	≤ 2	-	-	91,43	≥32
Ампициллин/сульбактам	31,43	2-4	34,29	8-16	34,29	≥32
Пиперациллин	5,7	≤4	-	-	94,29	≥128
Цефазолин	25,71	≤4	-	-	74,29	≥64
Цефокситин	85,71	4-8	11,43	16-32	2,86	≥64
Цефтазидим	28,57	≤1	14,29	4	57,14	16-64
Цефтриаксон	31,43	≤1	-	-	68,57	16-64
Цефепим	48,57	≤1	40,0	2-4	11,43	8-16
Эртапенем	100	≤0,5	-	-	-	-
Меропенем	94,29	≤0,25	5,71	8	-	-
Амикацин	91,43	≤ 2	5,71	16	2,86	≥16
Гентамицин	68,57	≤1	-	-	31,43	≥16
Тобрамицин	65,71	1-2	-	-	34,29	8-16
Ципрофлоксацин	42,86	≤0,25	5,71	1	51,43	2-4
Левифлоксацин	45,71	0,12-1	-	-	54,29	≥8
Триметоприм/сульфаметоксазол	31,43	≤ 20	-	-	68,57	≥320
<b>Klebsiella pneumonia (n=4)</b>						
Ампициллин	-	-	-	-	100	≥32
Ампициллин/сульбактам	25	4	-	-	75	≥32
Пиперациллин	-	-	-	-	100	≥128
Цефазолин	50	≤4	-	-	50	≥64
Цефокситин	75	4-8	-	-	25	≥64
Цефтазидим	50	≤1	-	-	50	≥64
Цефтриаксон	50	≤1	-	-	50	≥64
Цефепим	50	≤1	-	-	50	≥64
Эртапенем	75	≤0,5	25	4	-	-
Меропенем	75	≤0,25	-	-	25	≥16
Амикацин	75	2-4	-	-	25	≥16
Гентамицин	50	≤1	-	-	50	≥16
Тобрамицин	50	≤1	-	-	50	≥16
Ципрофлоксацин	50	≤0,25	-	-	50	≥4
Левифлоксацин	50	≤0,12	-	-	50	≥8
Триметоприм/сульфаметоксазол	50	≤ 20	-	-	50	≥320

Enterobacter cloacae (n=2)						
Пиперациллин	-	-	-	-	100	≥128
Цефазолин	-	-	-	-	100	≥64
Цефокситин	-	-	-	-	100	≥64
Цефтазидим	50	≤1	-	-	50	≥64
Цефтриаксон	50	≤1	-	-	50	≥64
Цефепим	50	≤1	-	-	50	32
Эртапенем	50	≤0,5	-	-	50	≥8
Меропенем	100	≤0,25	-	-	-	-
Амикацин	50	≤2	-	-	50	≥64
Гентамицин	50	≤1	-	-	50	≥16
Тобрамицин	50	≤1	-	-	50	≥16
Ципрофлоксацин	50	≤0,25	-	-	50	≥4
Левифлоксацин	50	≤0,12	-	-	50	≥8
Триметоприм/сульфаметоксазол	50	≤20	-	-	50	≥320
Pseudomonas aeruginosa (n=5)						
Пиперациллин	-	-	-	-	100	≥128
Цефтазидим	40	2-8	-	-	60	16-64
Цефепим	60	2-4	-	-	40	16-64
Меропенем	60	0,25-1	-	-	40	≥16
Амикацин	100	≤2	-	-	-	-
Гентамицин	40	≤1	-	-	60	8-16
Тобрамицин	20	≤1	-	-	80	8
Ципрофлоксацин	-	-	40	1	60	2-4
Левифлоксацин	60	0,5-1	-	-	40	≥8
Acinetobacter baumannii (n=5)						
Пиперациллин	-	-	-	-	100	≥128
Пиперациллин/тазобактам	-	-	-	-	100	≥128
Цефтазидим	-	-	-	-	100	≥64
Цефепим	-	-	-	-	100	32-64
Имипенем	20	≤0,25	-	-	80	≥16
Гентамицин	-	-	-	-	100	8-16
Тобрамицин	60	≤1	-	-	40	8
Ципрофлоксацин	-	-	-	-	100	≥4
Левифлоксацин	-	-	-	-	100	≥8
Триметоприм/сульфаметоксазол	20	≤20	-	-	80	≥320
Burkholderia cepacia (n=2)						
Пиперациллин	-	-	-	-	100	≥128
Цефтазидим	-	-	-	-	100	≥64
Цефепим	-	-	100	16	-	-
Имипенем	100	≤0,25	-	-	-	-
Меропенем	100	≤0,25	-	-	-	-
Амикацин	100	≤2	-	-	-	-
Гентамицин	-	-	-	-	100	≥16
Тобрамицин	-	-	-	-	100	≥16
Ципрофлоксацин	-	-	-	-	100	≥4
Левифлоксацин	-	-	-	-	100	≥8

Примечание. Ч – чувствительность, Р – резистентность, УР – умеренная резистентность.

– 91,43%); к гентамицину были чувствительными – 68,57% и к тобрамицину – 65,71% штаммов.

Klebsiella pneumoniae. Выделенные 4 штамма *K. pneumoniae* составили 8% от всех представителей семейства Enterobacteriaceae (n=50). К цефалоспорином III – IV поколений проявляли устойчивость 2 штамма. К эртапенему и меропенему были чувствительны 3 выделенных штамма. Чувствительность к аминогликозидам: амикацину сохраняли также 3 изолята, гентамицину и тобрамицину – 2 штамма. 1 изолят проявил устойчивость ко всем препаратам, принадлежащим к различным категориям: ампициллину, ампициллину/сульбактаму, пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму,

цефуросиму, цефподоксиму, цефотаксиму, цефтазидиму, цефепиму, меропенему, гентамицину, тобрамицину, ципрофлоксацину, левифлоксацину, тайгециклину, триметоприм/сульфаметоксазолу; что, создает предпосылки для дальнейшего изучения возможных множественных механизмов резистентности. По данным теста с цефтазидимом и амоксициклавуланатом продукция БЛРС была обнаружена в 1 случае.

Enterobacter cloacae. Было выделено 2 штамма *E. cloacae*, что составило 4% от всех энтеробактерий. Из них 1 штамм проявил резистентность на все группы антибиотиков, кроме меропенема. Тест на БЛРС дал отрицательный результат, вероятно, устойчивость к

цефалоспорином III – IV поколений была обусловлена продукцией β-лактамаз класса C, что подтверждалось устойчивостью к цефокситину.

*Pseudomonas aeruginosa*. В ходе исследования было выделено 5 штаммов *P.aeruginosa*, все они были нечувствительны (резистентны) к пиперациллину. К цефтазидиму резистентны были из них 3 штамма, к цефепиму и меропенему резистентность проявляли 2 штамма. Наиболее высокую активность в отношении выделенных штаммов *P.aeruginosa* проявляли из аминогликозидов: амикацин (все 5 штаммов были чувствительными), из фторхинолонов: левофлоксацин – 3 штамма.

*Acinetobacter baumannii*. Все выделенные 5 штаммов *A.baumannii* проявляли высокую устойчивость к антибиотикам разных групп: пиперациллину, пиперациллин/тазобактаму, цефтазидиму, цефепиму, гентамицину, ципрофлоксацину, левофлоксацину. Отмечалась чувствительность 1 штамма к имипенему и триметоприм/сульфометоксазолу и 3 штаммов к тобрамицину.

**Заключение.**

Результаты данного исследования свидетельствуют о критическом уровне антибиотикорезистентности возбудителей инфекций в хирургических стационарах г.Алматы, что требует существенного повышения качества микробиологической диагностики.

Высокая частота резистентности к современным цефалоспорином у всех видов энтеробактерий - 52% (при n=50), обусловленная в 42,0% случаев распространением БЛРС, исключает возможность их эмпирического применения для лечения внутрибольничных и внебольничных инфекций, вызванных Enterobacteriaceae.

Особое внимание обращает на себя факт высокой распространенности устойчивости *P.aeruginosa* и *A.baumannii* к карбапенемам (40 % и 80%) соответственно, что определяет необходимость осуществления регулярного мониторинга чувствительности возбудителей инфекций в стационарах.

**Литература:**

1. Сухорукова М. В., Эйдельштейн М. В., Склеенова Е. Ю., Иванчик Н. В., Тимохова А. В., Дехнич А. В., Козлов Р. С. и исследовательская группа «Марафон». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011 – 2012 гг. // Клинический микробиологический журнал. - 2014. - №16 (4). – С.254-265.

2. Сухорукова М. В., Эйдельштейн М. В., Склеенова Е. Ю., Иванчик Н. В., Тимохова А. В., Шек Е. А., Дехнич А. В., Козлов Р. С. и исследовательская группа «Марафон». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Acinetobacter spp. в стационарах России: результаты

многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011 – 2012 гг. // Клинический микробиологический журнал. - 2014. - №16 (4). – С.266-272.

3. Сухорукова М. В., Эйдельштейн М. В., Склеенова Е. Ю., Иванчик Н. В., Тимохова А. В., Шек Е. А., Дехнич А. В., Козлов Р. С. и исследовательская группа «Марафон». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Pseudomonas aeruginosa в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011 – 2012 гг. // Клинический микробиологический журнал. - 2014. - №16 (4). – С.273 - 279.

4. Сидоренко С. В., Березин А. Г., Иванов Д. В. Молекулярные механизмы устойчивости грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae к цефалоспориновым антибиотикам. Антибиотики и химиотерапия – 2011; 49(3):6-16.

5. Ильина В. Н., Субботовская А. И., Козырева В. С., Сергеевичев Д. С., Шилова А. Н. Характеристика штаммов Enterobacteriaceae, продуцирующих БЛРС CTX-M типа, выделенных в кардиохирургическом стационаре. Клинический микробиологический журнал. - 2013; 15(4). – С.309-314.

6. Мудрак Д. Е. Молекулярно-генетические особенности устойчивости к бета-лактамным антибиотикам грамотрицательных микроорганизмов-возбудителей нозокомиальных инфекций. Автореф.уч.ст.канд.биол.наук. – 2010. – С.22

7. Степанова М. Н. Мутационная изменчивость CTX-M β-лактамаз и формирование устойчивости к цефтазидиму у клинических и лабораторных штаммов Escherichia coli. Автореф.уч.ст.канд.биол.наук. – 2011. – С.23

8. Poirel L., Gnadkowski M., Nordmann P. Biochemical analyzing extended-spectrum β-lactamase CTX-M-15 and of its structurally related β-lactamase CTX-M-3. J Antimicrob Chemother 2002; 50:1031-1034.

9. Pitout J. D. D. Infections with extended spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Changing epidemiology and drug treatment choices //Drugs.– 2010. - №70(3). – P. 313 – 333.

10. Сидоренко С. В., Агапова Е. Д., Александрова И. А., Бичуль О. К. и соавт. Перекрестная и ассоциированная антибиотикорезистентность грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae, устойчивых к цефалоспорином III поколения. //Антибиотики и химиотерапия. – 2008. - №53(1-2). – С.10 – 18.

11. Kempf M., Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in Acinetobacter baumannii in Europe: clinical impact and therapeutic options. Int J Antimicrob Agents. - 2012 - №39(2): 105 – 114.

12. Karaiskos I., Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. Expert Opin Pharmacother. – 2014 Jul. - №15(10). P.1351-1370.

13. Reidenstein E. B., de la Fuente-Nunez C., Hancock R. E. Pseudomonas aeruginosa: all roads lead to resistance. Trends Microbiol. – 2011. - №19(8). P.419 – 426.

14. Эйдельштейн М. В. Выявление бета-лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов. Клинический микробиологический журнал. - 2001; 3(2):183-189.