О РАЗВИТИИ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В АСПЕКТЕ ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

МОРОЗОВ АРТЕМ МИХАЙЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4213-5379; канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: ammorozovv@mail.com

СЕРГЕЕВ АЛЕКСЕЙ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-9657-8063; докт. мед. наук, доцент, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com

КАДЫКОВ ВИКТОР АЛЕКСЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7516-3467; канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com

АСКЕРОВ ЭЛЬШАД МАГОМЕДОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2567-6088; канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: ammorozovv@mail.com

ЖУКОВ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3145-9776; докт. мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: ammorozovv@mail.com

МИНАКОВА ЮЛИЯ ЕВГЕНЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-5816-1681; студентка V курса факультета лечебного дела ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: ammorozovv@mail.com

МОРОЗОВА АНАСТАСИЯ ДМИТРИЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-2567-6088; врач-оториноларинголог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7», Россия, 170036, Тверь, шоссе Петербургское, 76, корп. 1, e-mail: ammorozovv@mail.com

БЕЛЯК МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6125-7676; студентка IV курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4, e-mail: ammorozovv@mail.com

Реферат. Введение. Антибиотикорезистентность является проблемой мирового масштаба, которая служит основной причиной увеличения количества гнойно-воспалительных заболеваний и послеоперационных осложнений. **Цель** исследования – мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов, высеваемых в ходе микробиологического исследования у пациентов оториноларингологического и хирургического профиля поликлинического звена отдельно взятого лечебно-профилактического учреждения. **Материал и методы.** Представлен статистический анализ результатов микробиологического исследования выделений пациентов, проходящих амбулаторное лечение в хирургическом и оториноларингологическом отделениях поликлиники № 1 ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Твери. Были обработаны 280 результатов микробиологических исследований посевов отделяемого уха, носа, зева и раневой поверхности за 2019 г. **Результаты и их обсуждение.** Было выявлено, что в спектр доминирующих видов микроорганизмов в 2019 г., выявленных при взятии мазков у пациентов хирургического и оториноларингологического профиля, находящихся на лечении в поликлинике, входили грамотрицательные *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumonia* и грамположительные *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* микроорганизмы. Среди представленных микроорганизмов были выявлены штаммы, обладающие множественной резистентностью к действию антимикробных препаратов. Среди антибактериальных препаратов, по суммарному числу резистентных к ним микроорганизмов, было выявлено, что наименьшей клинической эффективностью в данном лечебном учреждении обладают антибиотики класса амнипенициллинов, в том числе и защищенных ингибиторами протеаз, а также фторхинолоны 2-го поколения. **Выводы.** Результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о быстрых темпах распространения генов резистентности среди внебольничных штаммов микроорганизмов, что обуславливает необходимость постоянного мониторинга антибиотикочувствительности различными специфическими лабораторными методами. Полученные результаты лабораторных исследований необходимо использовать при назначении антибактериальной терапии определенному пациенту, а результаты данного исследования следует учитывать при эмпирическом подборе антибиотика, поскольку отражают резистентность наиболее часто встречающихся возбудителей.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, антибиотики, цефалоспорины, фторхинолоны.

Для цитирования: О развитии антибиотикорезистентности в аспекте поликлинической службы / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, В.А. Кадыков [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 5. – С. 43–50. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(5).43-50.

DEVELOPMENT OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN THE ASPECT OF OUTPATIENT SERVICES

MOROZOV ARTEM M., ORCID ID: 0000-0003-4213-5379; C. Med. Sci., associate professor of the Department of general surgery of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com

SERGEEV ALEXEY N., ORCID ID: 0000-0002-9657-8063; D. Med. Sci., associate professor, the Head of the Department of general surgery of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com

KADYKOV VICTOR A., ORCID ID: 0000-0002-7516-3467; C. Med. Sci., associate professor of the Department of general surgery of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com

ASKEROV ELSHAD M., ORCID ID: 0000-0002-2567-6088; C. Med. Sci., associate professor of the Department of general surgery of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com
ZHUKOV SERGEY V., ORCID ID: 0000-0002-3145-9776; D. Med. Sci., professor of the Department of public health of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: ammorozovv@gmail.com
MINAKOVA JULIA E., ORCID ID: 0000-0001-5816-1681; 5th year student of Faculty of general medicine of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: ammorozovv@mail.com
MOROZOVA ANASTASIA D., ORCID ID: 0000-0002-2567-6088; otorhinolaryngologist of City Clinical Hospital №7, Russia, 170036, Tver, Petersburg highway, 76, build. 1, e-mail: ammorozovv@mail.com
BELYAK MARIA A., ORCID ID: 0000-0001-6125-7676; 4th year student of Faculty of general medicine of Tver State Medical University, Russia, 170100, Tver, Sovetskaya str., 4, e-mail: ammorozovv@mail.com

Abstract. Background. Antibiotic resistance is a worldwide problem that is the main cause of the increase in the number of purulent-inflammatory diseases and postsurgical complications. **Aim.** The aim of the present study was to monitor antibiotic resistance of microorganisms isolated in the course of microbiological study in otorhinolaryngological and surgical patients of the outpatient department of a single preventive health institution. **Material and methods.** A statistical analysis of the results of microbiological studies, excretions of patients undergoing outpatient treatment in surgical and otorhinolaryngological departments of outpatient clinic №1 of the state budget institution «City Clinical Hospital № 7» of Tver is presented. We processed 280 findings of microbiological studies of ear, nose, pharynx and wound surface cultures for 2019. **Results and discussion.** It was found that the spectrum of dominant microorganism species in 2019 detected during swabbing of surgical and otorhinolaryngological patients treated in the outpatient clinic included gram-negative *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and gram-positive *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* microorganisms. Among the microorganisms presented, strains with multiple resistance to the action of antimicrobial drugs were identified. According to the total number of resistant microorganisms it was found that among antibacterial drugs, antibiotics of Aminopenicillin class, including those protected by protease inhibitors, as well as fluoroquinolones of the 2nd generation have the lowest clinical efficacy in the given medical institution. **Conclusion.** The findings of the present study indicate a rapid rate of spread of resistance genes among nosocomial strains of microorganisms, which necessitates continuous monitoring of antibiotic sensitivity by various specific laboratory methods. The results of laboratory studies should be used when prescribing antibiotic therapy for a particular patient, and the results of this study should be considered when selecting an empirical antibiotic, since they reflect the resistance of the most common pathogens.

Key words: antibiotic resistance, antibiotics, cephalosporins, fluoroquinolones.

For reference: Morozov AM, Sergeev AN, Kadykov VA, Askerov EM, Zhukov SV, Minakova JuE, Morozova AD, Belyak MA. Development of antibiotic resistance in the aspect of outpatient services. Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (5): 43-50. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(5).43-50.

Введение. Антибиотикорезистентность определена Всемирной организацией здравоохранения как проблема мирового масштаба, которая требует незамедлительных совместных действий для ее решения [1, 2]. Данная проблема стала основной причиной увеличения количества гнойно-воспалительных заболеваний и послеоперационных осложнений, плохо поддающихся традиционной антибактериальной терапии. Возникновение полирезистентных микроорганизмов может быть спровоцировано необоснованным назначением антибиотиков, что выражается в неверном подборе группы препарата, без учета результатов микробиологического исследования чувствительности возбудителей, а также неверного расчета дозировки и продолжительности курса лечения. Немалую роль играет самолечение населением данной группой препаратов, а также самостоятельная отмена гражданами антибиотиков раньше завершения назначенного курса при амбулаторном лечении [3].

Существует несколько стратегий борьбы с нарастающей устойчивостью бактерий к антибиотикам. Во-первых, это разработка и введение в практику новых антибактериальных химиопрепаратов и совершенствование методов антимикробной терапии. Но как показывает практика, через некоторое время и к этим препаратам довольно быстро возникает резистентность. Во-вторых, можно производить ротацию антибактериальных препаратов, применяемых во врачебной практике [4, 5].

Развитие локальной устойчивости микроорганизмов, а именно появление отдельных клинических

изолятов, в ряде случаев приводит к неэффективности антибактериальной терапии в отделениях стационара и амбулаторной практике, а внутрибольничная инфекция может служить причиной развития инфекции области хирургического вмешательства [5, 6].

Новизна настоящего исследования заключается в оценке локальной резистентности в условиях отдельно взятого лечебно-профилактического учреждения г. Твери (Тверская область) с точки зрения развития локальной резистентности, которая может отличаться от среднестатистических данных по субъектам Российской Федерации, на которых основаны клинические рекомендации по эмпирическому выбору антимикробного химиопрепарата по отдельно взятым нозологическим формам. В настоящее время одним из важнейших инструментов мониторинга резистентности к антимикробным препаратам в России является онлайн-платформа AMRmap, которая отображает данные о распространенности основных генетических детерминант устойчивости к антибиотикам и о чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Однако в ходе оценки резистентности по Тверской области отмечено недостаточное количество данных для последующего использования в клинической практике. Ввиду этого появляется необходимость обобщения накопленных данных о результатах лабораторных микробиологических исследований выделенных возбудителей стационарных и поликлинических отделений ГБУЗ ГКБ № 7 г. Твери и их последующего клинического применения с целью мониторинга

локальной устойчивости микроорганизмов для сдерживания темпа развития антибиотикорезистентности в Заволжском районе и г. Твери в целом. Данное исследование помогло бы охарактеризовать сопротивляемость микроорганизмов по отношению к широкому спектру антибактериальных препаратов, что впоследствии позволит правильно осуществлять ротацию антибактериальных препаратов в лечебном учреждении, а также верно скоординировать работу по борьбе с полирезистентностью возбудителей как в стационарной, так и амбулаторной практике.

Цель исследования – мониторинг антибиотикорезистентности у пациентов оториноларингологического и хирургического профиля поликлинического звена отдельно взятого лечебно-профилактического учреждения.

Материал и методы. В настоящем исследовании был проведен статистический анализ результатов микробиологического исследования выделений пациентов, проходящих амбулаторное лечение в хирургическом и оториноларингологическом отделениях поликлиники № 1 ГБУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Твери. Были обработаны 280 результатов микробиологических исследований посевов отделяемого уха, носа, зева и раневой поверхности за 2019 г.

Был произведен стандартный метод бактериологического исследования микробной флоры, заключающийся во взятии и последующей транспортировке материала в лабораторию бактериологии, где проводилась бактериоскопия и посев материала на питательные среды (5% кровяной агар, желточно-солевой агар и среда Эндо) и на среду обогащения (сахарный бульон). Инкубация материала проводилась в электрическом суховоздушном термостате ТС-80 «КЗМА», где уровень температуры составлял 37°C, а срок времени проведения – 24 ч. Вследствие отсутствия роста выполняли новый высев со среды обогащения. Если же отмечалось наличие роста, то осуществляли идентификацию культуры и выявляли чувствительность микроорганизмов к антибактериальным средствам дискодиффузионным методом. Оценка уровня устойчивости или чувствительности микроорганизмов была проведена по диаметру зоны задержки роста вокруг дисков и специальным таблицам.

С помощью специальной программы Microsoft Excel 2016 была проведена обработка вариационного ряда с вычислением средних арифметических величин, ошибки средней, показателей достоверности различий по критерию Стьюдента. Был найден ко-

эффициент корреляции Пирсона для определения степени взаимосвязи между вычисляемыми показателями; $p < 0,05$ считался достоверным интервалом. А также был использован индивидуальный анализ цифровых данных (в процентном соотношении) в качестве дополнительной объективизации полученных результатов.

Результаты и их обсуждение. В ходе настоящего исследования выявлен достаточно широкий спектр микробной флоры у пациентов, посещающих оториноларингологическое и хирургическое отделения поликлиники. Как следует из табл. 1, среди выделенных грамположительных возбудителей лидировали наиболее актуальные возбудители внебольничных инфекций – *Staphylococcus aureus* (24,6%), *Streptococcus pyogenes* (16,1%), что соответствует данным других авторов [7]. Анализ качественного состава выделенных грамотрицательных возбудителей показал преобладание условно патогенной *Escherichia coli* (20,0%).

Наиболее часто встречающийся возбудитель внебольничных инфекций золотистый стафилококк характеризуется отсутствием резистентности ($p=1,0$) к цефалоспорином III и IV поколений и низкой устойчивостью к ципрофлоксацину (2,9%) ($p=0,321$). Однако выявлена парадоксально высокая устойчивость к амикацину (65,2%) ($p < 0,001$) и высокая резистентность к амоксициллин/клавулановой кислоте (66,7%) ($p < 0,001$), обусловленная широким применением в лечении большинства внебольничных бактериальных инфекций [8].

В исследовании ДАРМИС резистентность для штаммов *Escherichia coli* к цефалоспорином III поколения составила 8,8%, к цефалоспорином IV поколения – 6,1% [9].

В настоящем исследовании резистентность к цефалоспорином III и IV поколений составила 30,4% ($p=0,147$) и 28,6% ($p=0,153$) соответственно. В сравнении с данными 2010–2011 гг. отмечается значительный рост резистентности *Escherichia coli* к антибиотикам цефалоспоринового ряда. Так же по сравнению с данными от 2010–2011 гг. мы отметили значительный рост резистентности *Escherichia coli* к аминогликозидам, резистентность к нему кишечной палочки на данный момент составила 55,4% ($p=0,046$) (по сравнению с 0,3% ранее) для амикацина, а для гентамицина устойчивость составила 66,1% ($p=0,015$) в настоящее время по сравнению с 10% ранее. Если в 2010–2011 гг. к имепенему наблюдалась абсолютная чувствительность, то в настоящее время выявлена устойчивость у 34,0%

Таблица 1

Видовой состав выделенной микробной флоры

Table 1

Species composition of the isolated microbial flora

Возбудитель	Количество положительных результатов	Число возбудителей	<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Streptococcus pyogenes</i>		Прочие возбудители	
			Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Частота выделения	280	12	56	20	21	7,50	69	24,60	45	16,10	89	31,80

($p=0,131$) полученных нами штаммов. Устойчивость к амоксициллин/клавулановой кислоте незначительно снизилась: 41,7% (2010–2011 гг.) и 35,7% ($p=0,122$) (в настоящее время), что может быть связано с успешной реализацией курса, направленного на сдерживание роста антибиотикорезистентности [9, 10]. Тем не менее такие лекарственные средства не могут быть рассмотрены в качестве предпочтительных препаратов для лечения инфекций, вызываемых *Escherichia coli*, так как не соответствуют принципам рациональной антибиотикотерапии.

Этиологически *Klebsiella pneumoniae* занимает второе место по уровню распространенности среди возбудителей внебольничных инфекций группы *Enterobacteriaceae* (см. табл. 1). Штаммы *Klebsiella pneumoniae* показали высокий уровень устойчивости к ингибиторзащищенному пенициллину (амоксициллин/клавулановая кислота) 52,4% ($p<0,001$), цефалоспорины IV поколения (цефепим) 28,6% ($p=0,009$), цефалоспорины III поколения (цефотаксим и цефтриаксон) 19,0% ($p=0,036$) и 23,8% ($p=0,018$) соответственно. Нечувствительными к амикацину были 42,9% ($p=0,001$) выделенных культур. Устойчивыми к карбапенемам (имепенем) оказались 23,8% ($p=0,018$) выделенных клебсиелл. Наибольшую активность в отношении *Klebsiella pneumoniae* проявил ингибиторзащищенный цефалоспорин III поколения (цефоперазон/сульбактам) ($p=0,073$).

Так как наиболее значимым показателем продукции карбапенемаз является резистентность к карбапенемам, выявление 23,8% ($p=0,018$) устойчивых к имепенему штаммов *Klebsiella pneumoniae* позволяет сделать вывод об обнаружении клебсиелл-продуцентов карбапенемаз. Среди всех выделенных культур семейства энтеробактерий у *Klebsiella pneumoniae* наблюдается наиболее высокая устойчивость (14,3%; $p=0,073$) к цефоперазону/сульбактаму, а также критический уровень резистентности к амоксициллину/клавуланату (52,4%; $p<0,001$), обусловленные отсутствием ингибирующей активности клавулановой кислоты и сульбактама в отношении ОХА-карбапенемаз, что является дополнительным фактом, подтверждающим возможную продукцию данного класса ферментов [11].

Широкое распространение ферментов β -лактамаз среди штаммов семейства *Enterobacteriaceae* и выявленная резистентность *Klebsiella pneumoniae* к двум представителям цефалоспоринов III поколения указывают на возможную продукцию клебсиеллами β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС). В отличие от плазмидных β -лактамаз широкого спектра, БЛРС обладают способностью ограничивать активность как полусинтетические пенициллины, так и цефалоспорины III–IV поколений [12]. При сравнении чувствительности *Klebsiella pneumoniae* к цефалоспорины III поколения (цефтриаксон и цефотаксим) и комбинации цефалоспорины III поколения с ингибитором β -лактамаз (цефоперазон/сульбактам) обнаружено значительное увеличение резистентности к незащищенным цефалоспорины III поколения, превышающим резистентность к цефоперазону/сульбактаму более чем в 1,5 раза.

Это свидетельствует о продукции штаммами *Klebsiella pneumoniae* БЛРС, так как данная группа ферментов в большинстве случаев чувствительна к действию ингибиторов β -лактамаз.

Интерпретация результатов устойчивости к ципрофлоксацину (14,3%; $p=0,073$) позволяет предположить аналогичную резистентность к другим фторированным хинолонам и перекрестную резистентность к современным антипневмококковым фторхинолонам (левофлоксацину, моксифлоксацину, спарфлоксацину).

БЛРС-позитивные штаммы обладают множественной лекарственной устойчивостью как к β -лактамам, так и к антибиотикам других структурных групп, поэтому необходимо с осторожностью подходить к выбору терапии, отдавая предпочтение ингибиторзащищенным препаратам, ввиду их способности осуществлять необратимый гидролиз β -лактамаз расширенного спектра [13].

Enterobacter aerogenes считается представителем одной из наиболее сложных групп микроорганизмов, которые поддаются лечению β -лактамами антибиотиками. У этого штамма определяется индуцибельная продукция хромосомных β -лактамаз класса C. Так как подавляющее количество β -лактаменных антибиотиков подвергается разрушению данными ферментами, уровень природной чувствительности бактерий определяется способностью антибиотиков вызывать выработку защитных ферментов. Цефалоспорины III–IV поколений в меньшей степени индуцируют синтез хромосомных β -лактамаз и, следовательно, должны проявлять достаточно высокую активность. Однако среди всех выделенных в проводимом исследовании штаммов *Enterobacter aerogenes* выявлено 23,1% ($p=0,066$) резистентных к цефепиму штаммов и 38,4% ($p=0,013$) культур нечувствительных к цефтриаксону. Карбапенемы являются сильными индукторами, однако они обладают устойчивостью к действию ферментов, которая выражается в их высокой природной активности. В нашем исследовании 100% ($p=1,0$) штаммов *Enterobacter aerogenes* оказались чувствительны к имепенему. В связи с абсолютной активностью имепенема и ингибиторзащищенных цефалоспоринов препараты данных групп можно рекомендовать для лечения инфекций, вызванных условно патогенными микроорганизмами *Enterobacter aerogenes*.

В настоящем исследовании была выявлена полная устойчивость ($p<0,001$) к имепенему штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. Приобретенная резистентность *Pseudomonas aeruginosa* может быть вызвана продукцией метало- β -лактамаз класса D [14]. Метало- β -лактамазы гидролизуют также пенициллины и цефалоспорины и другие β -лактаменные антибиотики, также резистентны к ингибиторам сериновых β -лактамаз (клавуланат, сульбактам, тазобактам). Опасность ферментов этого класса состоит в их способности к быстрому горизонтальному распространению в бактериальных популяциях, а также высокой каталитической активности. Для предупреждения рисков, связанных с усугублением состояния больного и возможным инфицированием

метало-β-лактамазпродуцирующими штаммами широкого круга лиц, необходимо ограничить применение имепенема в терапии заболеваний, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*.

Оценка результатов резистентности *Staphylococcus epidermidis* показала высокий уровень устойчивости к амоксициллину/клавуланату (44,4%; $p=0,024$), имепенему (55,5%; $p=0,009$), к незащищенным цефалоспорином IV поколения (33,3%; $p=0,058$) и III поколения (22,2%; $p=0,134$) к цефтриаксону и (22,2%; $p=0,134$) и к цефотаксиму. Выявлена абсолютная нечувствительность ($p<0,001$) к фторхинолонам II поколения (офлоксацину и норфлоксацину) и в 66,6% ($p=0,003$) случаев развитие резистентности к ципрофлоксацину.

Общие тенденции. Наблюдается общая негативная тенденция снижения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам цефалоспоринового ряда. Среди всех выделенных культур микроорганизмов лишь у *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* сохраняется 100% ($p=1,0$) чувствительность ко всем представителям цефалоспоринов, у остальных видов обнаружена устойчивость либо к одному, либо к нескольким представителям данной фармакологической группы (табл. 2). Это обусловлено широким распространением БЛРС СТХ-М-типа цефотоксимаз. Энтеробактерии-продуценты цефотаксимаз способны к гидролизу многих оксимино-β-лактамов, а именно цефотаксима и цефтриаксона. Поэтому выявлена низкая активность данных препаратов в сравнении с цефоперазоном, который применяют в комбинации с сульбактамом – ингибитором β-лактамаз. Гены СТХ-М-β-лактамаз стремительно распространяются в популяции, что связано с переносом на плазмиды энтеробактерий, который обеспечивается активностью мобильных генетических элементов [15]. Во избежание широкого распространения этих генов нужно лимитировать использование незащищенных цефалоспоринов III и IV поколений в терапевтической практике. Высокая эффективность подавления роста микроорганизмов была обнаружена при исследовании сочетания цефоперазона с сульбактамом. Сульфопенициллановой кислоты (сульбактам) в низких концентрациях проявляет ингибирующую активность в отношении β-лактамаз, а в высоких концентрациях оказывает антибактериальный эффект. Цефоперазон в отдельности по аналогии с использованными в исследовании цефалоспорином III поколения в большинстве случаев не будет иметь должного терапевтического эффекта. Следовательно, именно сочетание цефоперазона и сульбактама оправдано в качестве средства эмпирической терапии.

За счет продукции аминогликозидмодифицирующих ферментов грамотрицательные возбудители имеют высокую частоту резистентности к аминогликозидам (см. табл. 2), что вызвано частым использованием гентамицина. Синтез модифицирующих ферментов обуславливает перекрестную резистентность ко многим аминогликозидам [16]. Аминогликозиды II (гентамицин) и III (амикацин) поколений для терапии внебольничных инфекций использовать в большинстве случаев нецелесообразно. Для вос-

становления чувствительности к аминогликозидам необходимо их изъятие из терапевтической практики на длительный временной промежуток.

Выводы. В спектр доминирующих видов микроорганизмов в 2019 г., выявленных при взятии мазков у пациентов хирургического и оториноларингологического профиля, находящихся на лечении в поликлинике, входили грамотрицательные *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumonia* и грамположительные *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* микроорганизмы. Среди представленных микроорганизмов были выявлены штаммы, обладающие множественной резистентностью к действию антимикробных препаратов. С учетом низкой клинической эффективности в данном лечебно-профилактическом учреждении целесообразно произвести ротацию амоксиклава и фторхинолонов II поколения (офлоксацин, норфлоксацин) с целью повышения к ним чувствительности и сдерживания распространения резистентных возбудителей.

Среди антибиотиков цефалоспоринового ряда следует отдать предпочтение ингибиторзащищенным цефалоспорином (цефоперазон/сульбактам) ввиду их большей эффективности по сравнению с незащищенными антибиотиками этой группы.

Неясные симптомы и смазанная картина заболевания часто препятствует постановке верного диагноза, что приводит к назначению нерациональной антимикробной терапии. Некорректно выбранная стартовая терапия провоцирует селекцию устойчивых бактерий, способствует повышению риска инфицирования более резистентными штаммами патогенов. Следовательно, осуществлять подбор рациональной антибиотикотерапии целесообразно с учетом актуальных данных в данном лечебно-профилактическом учреждении города и Тверской области в целом. Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о быстрых темпах распространения генов резистентности среди внебольничных штаммов микроорганизмов, что обуславливает необходимость постоянного мониторинга антибиотикочувствительности различными специфическими лабораторными методами.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Практическое значение исследования антибиотикорезистентности / В.А. Лысенко, Е.В. Орлова, Т.И. Литвинова, М.В. Бабич // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2004. – № 18. – С.17–20.
2. Современный подход к антибактериальной терапии в практике хирурга / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, Э.М. Аскеров [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоро-

Антибиотикорезистентность выделенной микробной флоры

Table 2

Antibiotic resistance of isolated microbial flora

Микробная флора 1	<i>Enterobacter aerogenes</i>			<i>Enterococcus faecalis</i>			<i>Escherichia coli</i>			<i>Klebsiella oxytoca</i>		
	Общее количество	Количество резистентных	p	Общее количество	Количество резистентных	p	Общее количество	Количество резистентных	p	Общее количество	Количество резистентных	p
Амикацин	13	4	0,03	–	–	–	56	31	0,046	8	6	0,002
Амоксилав	13	6	0,006	5	1	0,292	56	20	0,122	8	4	0,021
Ванкомицин	–	–	–	5	0	1,0	–	–	–	–	–	–
Гентамицин	13	11	<0,001	–	–	–	56	37	0,015	8	6	0,002
Имипенем	13	0	1,0	–	–	–	56	19	0,131	–	–	–
Норфлоксацин	13	13	<0,001	5	4	0,010	56	38	0,018	8	5	0,008
Офлоксацин	13	13	<0,001	5	4	0,010	56	43	0,007	8	4	0,021
Фурадонин	13	7	0,002	5	2	0,114	56	23	0,114	8	7	<0,001
Цефепим	13	3	0,066	5	4	0,010	56	16	0,153	8	4	0,021
Цефоперазон+сульбактам	13	0	1,0	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Цефотаксим	13	4	0,03	–	–	–	–	–	–	8	0	–
Цефтриаксон	13	5	0,013	5	5	<0,001	56	17	0,147	8	4	0,021
Ципрофлоксацин	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Микробная флора 2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>			<i>Proteus mirabilis</i>			<i>Streptococcus pneumoniae</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	Общее количество	Количество резистентных	p	Общее количество	Количество резистентных	p	Общее количество	Количество резистентных	p	Общее количество	Количество резистентных	p
Амикацин	21	9	<0,001	7	2	0,127	–	–	–	15	0	1,0
Амоксилав	21	11	<0,001	7	2	0,127	15	3	0,068	15	15	<0,001
Ванкомицин	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Гентамицин	21	6	0,009	7	4	0,018	–	–	–	15	0	1,0
Имипенем	21	5	0,018	–	–	–	15	6	0,007	15	15	<0,001
Норфлоксацин	–	–	–	7	3	0,051	–	–	–	–	–	–
Офлоксацин	–	–	–	7	4	0,018	–	–	–	–	–	–
Фурадонин	–	–	–	7	7	<0,001	–	–	–	–	–	–
Цефепим	21	6	0,009	7	2	0,127	15	1	0,310	15	4	0,032
Цефоперазон+сульбактам	21	3	0,073	–	–	–	15	0	1,0	–	–	–
Цефотаксим	21	4	0,036	7	0	1,0	15	1	0,310	15	11	<0,001
Цефтриаксон	21	5	0,018	7	0	1,0	15	2	0,144	15	9	<0,001
Ципрофлоксацин	21	3	0,073	–	–	–	15	4	0,032	15	4	0,032

Микробная флора 3	Препарат	Staphylococcus aureus			Staphylococcus epidermidis			Streptococcus anginosus			Streptococcus pyogenes		
		Общее количество	Количество резистентных	p	Общее количество	Количество резистентных	p	Общее количество	Количество резистентных	p	Общее количество	Количество резистентных	p
	Амикацин	69	45	<0,001	9	3	0,058	–	–	–	–	–	–
	Амоксилав	69	46	<0,001	9	4	0,024	45	15	0,015	17	2	0,145
	Ванкомицин	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	Гентамицин	0	–	–	9	3	0,058	–	–	–	–	–	–
	Имипенем	69	11	0,031	9	5	0,009	45	12	0,032	17	5	0,016
	Норфлоксацин	–	–	–	9	9	<0,001	–	–	–	–	–	–
	Офлоксацин	–	–	–	9	9	<0,001	–	–	–	–	–	–
	Фурадонин	–	–	–	9	0	1,0	–	–	–	–	–	–
	Цефепим	69	0	1,0	9	3	0,058	45	0	1,0	17	0	1,0
	Цефоперазон+сульбактам	69	0	1,0	9	0	1,0	45	0	1,0	17	0	1,0
	Цефотаксим	69	0	1,0	9	2	0,134	45	0	1,0	17	0	1,0
	Цефтриаксон	69	0	1,0	9	2	0,134	45	0	1,0	17	0	1,0
	Ципрофлоксацин	69	2	0,321	9	6	0,003	45	0	1,0	17	6	1,0

Примечание: p<0,05 достоверный интервал.

вье. – 2021. – № 2 (50). – С.79-86. – DOI: 10.20340/vmirvz.2021.2.CLIN.6.

3. Фролова, А.В. Антибиотикорезистентность. Альтернативные подходы к решению проблемы / А.В. Фролова // Весці нацыянальнай акадэміі навук беларусі. Сер. Біялагічныя навукі. – 2015. – № 1. – С.82–88.
4. Методы локальной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства / А.Н. Сергеев, А.М. Морозов, Э.М. Аскеров [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 2. – С.243–248.
5. Голубовская, О.А. Проблема антибиотикорезистентности и международные усилия по ее преодолению / О.А. Голубовская // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – № 1 (12). – С.6–11.
6. Розин, А.В. Возбудители инфекции области хирургического вмешательства у пациентов общехирургического стационара / А.В. Розин, А.Н. Сергеев // Тверской медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С.57–59.
7. Матиевская, В. Инвазивная инфекция, вызванная β-гемолитическим стрептококком группы А: этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение / В. Матиевская // Медицинские новости. – 2017. – № 9. – С.21–25.
8. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) / И.С. Палагин, М.В. Сухорукова, А.В. Дехнич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – № 14 (4). – С.280–302.
9. Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы / В.Б. Белобородов, Н.И. Брико, Е.Б. Брусина [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – № 7-1. – С.15–51.
10. Белевский, А.С. Защищенные аминопенициллины: 35 лет клинического применения в терапии инфекций нижних дыхательных путей / А.С. Белевский, А.А. Зайцев // Практическая пульмонология. – 2015. – № 3. – С.43–48.
11. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.0.
12. Яковлев, С.В. Цефотаксим/сульбактам: важное пополнение в арсенале ингибиторзащищенных бета-лактамов антибиотиков / С.В. Яковлев, М.П. Суворова // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – № 3/4. – С.71–79.
13. Лагун, Л.В. Бета-лактамазы расширенного спектра и их значение в формировании устойчивости возбудителей инфекций мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам / Л.В. Лагун // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 3 (33). – С.82–88.
14. Молекулярные механизмы резистентности грамотрицательных микроорганизмов – возбудителей инфекций к бета-лактамам антибиотикам / А.Л. Бисекенова, Б.А. Рамазанова, Д.А. Адамбеков, К.А. Бекболатова // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 3. – С.223–227.
15. Характеристика штаммов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС СТХ-М-типа, выделенных в кардиохирургическом стационаре / В.Н. Ильина, А.И. Субботовская, В.С. Козырева [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – № 15 (4). – С.309–314.
16. Довнар, А.Г. Характеристика множественной резистентности клинических штаммов энтеробактерий, ацинетобактер и кандид / А.Г. Довнар, Е.С. Носова // Журнал ГрГМУ. – 2011. – № 4 (36). – С.53–54.

REFERENCES

1. Lysenko VA, Orlova EV, Litvinova TI, Babich MV. Prakticheskoe znachenie issledovaniya antibiotiko-rezistentnosti [Practical significance of the study of antibiotic resistance]. Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya [Bulletin of physiology and pathology of respiration]. 2004; 18: 17-20.
2. Morozov AM, Sergeev AN, Askerov EM, et al. Sovremennyy podhod k antibakterial'noj terapii v praktike hirurga [Modern approach to antibiotic therapy in the practice of a surgeon]. Vestnik medicinskogo instituta "REAVIZ": reabilitatsiya, vrach i zdorov'e [Bulletin of the medical institute "REAVIZ": rehabilitation, doctor and health]. 2021; 2 (50): 79-86. DOI 10.20340/vmirvz.2021.2.CLIN.6.
3. Frolova AV. Antibiotikorezistentnost; Alternativnye podkhody k resheniyu problem [Antibiotic resistance; Alternative approaches to solving the problem]. Vesci naczyyanalnaj akademii navuk belarusi; Seryya biyala-gichnykh nauk [News of the National Academy of Sciences of Belarus; Series of biological sciences]. 2015; 1: 82-88.
4. Sergeev AN, Morozov AM, Askerov EM. Metody lokal'noj antimikrobnaj profilaktiki infekcii oblasti hirurgicheskogo vmeshatel'stva [Methods of local antimicrobial prevention of infection in the field of surgical intervention]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan Medical Journal]. 2020; 2: 243-248.
5. Golubovskaya OA. Problema antibiotikorezistentnosti i mezhdunarodnye usiliya po ee preodoleniyu [The problem of antibiotic resistance and international efforts to overcome it]. Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya [Clinical infectology and parasitology]. 2015; 1 (12): 6-11.
6. Rozin AV, Sergeev AN. Vozbuditeli infekcii oblasti hirurgicheskogo vmeshatel'stva u pacientov obshchekhirurgicheskogo stacionara [Pathogens of infection in the field of surgical intervention in patients of a general surgical hospital]. Tverskoj medicinskij zhurnal [Tver Medical Journal]. 2019; 1: 57-59.
7. Matievskaya V. Invazivnaya Infekciya, Vyzvannaya β-Gemoliticheskim Streptokokkom Gruppy A: Etiologiya, Epidemiologiya, Klinika, Diagnostika, Lechenie [Invasive Infection Caused By beta-Hemolytic Streptococcus Of Group A: Etiology, Epidemiology, Clinic, Diagnosis, Treatment]. Medicinskie novosti [Medical News]. 2017; 9: 21-25.
8. Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnich AV, Eidelstein MV, Shevelev AN, Grinev AV, Perepanova TS, Kozlov RS, Kogan MI. Sovremennoe sostoyanie antibiotikorezistentnosti vozbuditel'nykh infekcij mochevykh putej v Rossii: rezul'taty issledovaniya "DARMIS" (2010–2011) [The current state of antibiotic resistance of pathogens of community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the DARMIS study (2010–2011)]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2012; 14 (4): 280-302.
9. Beloborodov VB, Briko NI, Brusina EB, Gusarov VG, Eliseeva EV, Zhuravleva MV, Zamyatin MN, Zyryanov SK, Kukes VG, Popov DA, Protsenko DN, Sidorenko SV, Suvorova MP, Yakovlev SP. Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnaj Terapii) pri okazanii stacionarnoj medicinskoj pomoshchi; Metodicheskie rekomendatsii dlya lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenij Moskvy [The SCAT program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) in the provision of inpatient medical care; Methodological recommendations for medical and preventive institutions in Moscow]. Consilium Medicum [Consilium Medicum]. 2017; 7-1: 15-51.
10. Belevsky AS, Zaitsev AA. Zashchishchennyye aminopenicilliny: 35 let klinicheskogo primeneniya v terapii infekcij nizhnih dyatel'nykh putej [Protected aminopenicillins: 35 years of clinical application in the treatment of lower respiratory tract infections]. Prakticheskaya pul'monologiya [Practical pulmonology]. 2015; 3: 43-48.
11. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and / or epidemiological importance Version 2.0.
12. Yakovlev SV, Suvorova MP. Cefotaksim/sul'baktam: vazhnoe popolnenie v arsenale ingibitorozashchishchyonnykh beta-laktamnykh antibiotikov [Cefotaxime / sulbactam: an important addition to the arsenal of inhibitor-protected beta-lactam antibiotics]. Antibiotiki i himioterapiya [Antibiotics and chemotherapy]. 2019; 3-4: 71-79.
13. Lagun LV. Beta-laktamazy rasshirenno go spektra i ih znachenie v formirovanii ustojchivosti vozbuditel'nykh infekcij mochevyvodyashchih putej k antibakterial'nym preparatam [Beta-lactamases of the extended spectrum and their significance in the formation of resistance of pathogens of urinary tract infections to antibacterial drugs]. Problemy zdorov'ya i ekologii [Problems of health and ecology]. 2012; 3 (33): 82-88.
14. Bisekenova AL, Ramazanova BA, Adambekov DA, Bekbolatova KA. Molekulyarnyye mekhanizmy rezistentnosti gramotricatel'nykh mikroorganizmov – vozbuditel'nykh infekcij k beta-laktamnym antibiotikam [Molecular mechanisms of resistance of gram-negative microorganisms-pathogens of infections to beta-lactam antibiotics]. Vestnik KazNMU [Bulletin of KazNMU]. 2015; 3: 223-227.
15. Ilyina VN, Subbotovskaya AI, Kozyreva VS, Sergeevichev DS, Shilova AN. Harakteristika shtammov Enterobacteriaceae, produciruyushchih BLRS STH-M tipa, vydelennykh v kardiohirurgicheskom stacionare [Characteristics of Enterobacteriaceae strains producing STX-M type BLRS isolated in a cardiac surgical hospital]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2013; 15 (4): 309-314.
16. Dovnar AG, Nosova ES. Harakteristika mnozhestvennoj rezistentnosti klinicheskikh shtammov enterobakterij, acinetobakter i kandid [Characteristics of multiple resistance of clinical strains of Enterobacteria, Acinetobacter and candida]. Zhurnal GrGMU [Journal of GrSMU]. 2011; 4 (36): 53-54.