

УДК 579:579.842.1:615.33

**МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ, ПРОВОДИМЫЙ В РАМКАХ
ПРОГРАММЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ БИОТЕРРОРИЗМУ**
Черепяхина И.Я., Балахнова В.В., Бурлакова О.С., Голубев Б.П., Москвитина Э.А.,
Прометной В.И., Помухина О.И., Валиева С.З., Хвачева С.С., Фецайлова О.П.,
Сизова Ю.В., Трубникова В.А.

ФГУЗ Ростовский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, ФГУЗ ЦГиЭ в г. Ростове-на-Дону, МЛПУЗ «Городская больница №1»

Система противодействия биотерроризму не может быть эффективной без постоянного мониторинга за свойствами циркулирующих в данном регионе возбудителей инфекционных болезней. В рамках реализации программы по противодействию биотерроризму в Ростове-на-Дону проводится мониторинг за выделяемыми штаммами энтеробактерий с учетом оценки антибиотикорезистентности. Для обработки результатов использована компьютерная программа WHONET 5.4. Определены фенотипы резистентности энтеробактерий (2005-2006 гг.) Характеристика профилей устойчивости позволила установить появление и характер полиантибиотикорезистентности у шигелл и сальмонелл. Компьютерный анализ может быть использован в системе эпидемиологического надзора за распространением и динамикой антибиотикорезистентности штаммов, циркулирующих в популяции населения.

Среди важнейших аспектов национальной безопасности приоритетное место занимает проблема обеспечения биологической безопасности. Ее актуальность возрастает в условиях возможных техногенных, природных и террористических угроз [1]. Биологический терроризм признан одной из главных угроз национальной безопасности России, США, Канады, Германии, Франции и других стран. Целый ряд инцидентов в мире, связанных с попытками намеренного использования биологических агентов в террористических целях, вызывает серьезную озабоченность реальностью применения патогенных биологических агентов в качестве инструмента террористических актов. В качестве патогенов могут быть использованы возбудители опасных инфекций вирусной и бактериальной природы, в том числе сальмонеллы, шигеллы и другие энтеробактерии [2]. Для формирования локальных эпидемических очагов не исключается использование патогенов, вызывающих наиболее распространённые в данном регионе инфекционные болезни. Лишь высокий уровень осведомлённости всех служб здраво-

охранения о естественном фоне, особенностях эпидемиологии, клинической картины и микробиологии возбудителя, позволяет отличить вспышку инфекционного заболевания природного происхождения от акта биологического терроризма.

Поэтому система противодействия биотерроризму не может быть эффективной без постоянного мониторинга за свойствами циркулирующих в данном регионе штаммов возбудителей, которые отнесены к патогенным биологическим агентам и могут быть использованы при актах терроризма.

При проведении микробиологического мониторинга за циркулирующими в г. Ростове-на-Дону возбудителями сальмонеллезных инфекций и шигеллезов (2005-2006 гг.), помимо видового типирования, был определен спектр чувствительности-устойчивости к широкому кругу антибиотиков для анализа при осуществлении эпидемиологического надзора за резистентностью штаммов к антимикробным препаратам.

Для обработки результатов определения антибиотикорезистентности штам-

мов энтеробактерий была использована компьютерная программа WHONET 5.4, позволяющая определять механизмы развития устойчивости и эпидемиологию резистентных штаммов [3,4]. Дополнительным преимуществом этой программы является наличие встроенной системы VacTrack, информирующей о появлении необычных фенотипов резистентности при регистрации единичных больных и вспышек.

Изучено 143 штамма шигелл и сальмонелл, выделенных от больных, госпитализированных в инфекционные отделения городской больницы №1 г. Ростова-на-Дону. Фенотипы резистентности к 34 антибиотикам представлены в таблице 1 и на рисунке. Все выделенные штаммы были резистентны к оксацилину и рифампицину. Кроме того, все штаммы *S. flexneri* оказались устойчивы к тетрациклину, стрептомицину, канамицину и неомицину, более 90% штаммов

Таблица 1. Характеристика антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий

Группы		Антибиотики	Shigella sonnei	Shigella flexneri	Salmonella typhimurium	Salmonella enteritidis
			13 штаммов	4 штамма	42 штамма	84 штамма
		Удельный вес резистентных (%)				
β-лактамы	Пенициллины	оксациллин	100,0	100,0	100,0	100,0
		ампициллин	8,3	66,7	52,8	5,9
		амоксциллин	8,3	66,7	52,8	5,9
		карбенициллин	8,3	66,7	52,8	5,9
		пиперациллин	8,3	66,7	55,6	5,9
	Цефалоспорины	цефазолин	0	0	36,1	4,4
		цефалексин	8,3	0	33,3	4,4
		цефамандол	0	0	33,3	2,9
		цефуроксим	0	0	36,1	4,4
		цефаклор	0	0	33,3	4,4
		цефотаксим	0	0	33,3	2,9
		цефоперазон	0	0	33,3	2,9
		цефтриаксон	0	0	38,9	2,9
		цефтазидим	0	0	19,4	1,5
		цефепим	0	0	33,3	2,9
	Карбапенемы	меропенем	8,3	0	19,4	5,9
	Аминогликозиды	нетилмицин	0	0	2,8	0
		амикацин	8,3	66,7	5,6	0
		гентамицин	0	66,7	55,6	2,9
тобрамицин		16,7	33,3	45,7	5,9	
сизомицин		0	50,0	50,0	1,1	
неомицин		9,1	100,0	55,0	0	
канамицин		9,1	100,0	60,0	3,4	
стрептомицин		90,9	100,0	85,0	15,5	
Хинолоны	налидиксовая к-та	0	0	22,2	14,7	
Фторхинолоны	пепфлоксацин	0	0	2,8	0	
	ципрофлоксацин	0	0	0	0	
	левофлоксацин	0	0	0	0	
Тетрациклины	доксициклин	41,7	66,7	83,3	86,8	
	тетрациклин	18,2	100,0	75,0	0	
Нитрофураны	фуразолидон	58,3	66,7	80,6	97,0	

Рифамицины	рифампицин	100,0	100,0	100,0	100,0
Полимиксины	полимиксин В	0	0	11,1	1,5
Хлорамфеникол	левомецетин	75,0	66,7	50,0	4,4

S. sonnei - к стрептомицину. При сравнении уровня резистентности шигелл видно, что по отношению к пенициллинам, аминогликозидам и тетрациклинам *S. flexneri* оказались более устойчивы, чем *S. sonnei*. При этом обращает на себя внимание, что штаммы обоих видов шигелл в большинстве своем чувствительны к цефалоспорином, хинолонам, фторхинолонам и полимиксину.

Что касается сальмонелл, то представители видов *S. typhimurium* и *S. enteritidis* в 97-100% были чувствительны только к фторхинолонам. В 14,7-22,2% сальмонеллы были устойчивы к налидиксовой кислоте. В целом уровень резистентности *S. typhimurium* был выше, чем у *S. enteritidis*. Так по отношению к цефалоспорином I-IV поколений у *S. typhimurium* оказались резистентными от 19,4% до 38,9% штаммов, в то время как уровень устойчивости у *S. enteritidis* колебался в пределах от 1,5% до 4,4%. Такая

же картина наблюдалась при анализе резистентности к синтетическим и полусинтетическим пенициллинам (52,8-55,6% у *S. typhimurium* против 5,9% у *S. enteritidis*) и аминогликозидам (за исключением нетилицидина и амикацина, к которым большинство штаммов обоих видов оказалось чувствительным, резистентность *S. typhimurium* составляла 45,7-85%, а у *S. enteritidis* – от 0 до 15,5%.

Использование системы WHONET позволило исследовать выделенные штаммы по профилям резистентности к антибиотикам, исполь-

зуемым в клинике для лечения больных и определения механизмов резистентности. В препараты первого ряда включили ампициллин, амоксициллин, цефазолин, цефаклор, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, ципрофлоксацин, пиперациллин, меропенем, левофлоксацин. Характеристика профилей антибиотикорезистентности представлена в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика профилей антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий

Профили резистентности	Кол-во антибиотиков, к которым резистентны штаммы	<i>S. sonnei</i> (%)	<i>S. flexneri</i> (%)	<i>S. typhimurium</i> (%)	<i>S. enteritidis</i> (%)
Чувствительные	0	92	25	19	79
Z	1	-	25	2	-
P	1	-	-	11	1
M	1	-	-	-	3
C	1	-	-	-	1
R	1	-	-	-	1
F	1	-	-	-	1
PM	2	-	-	-	3
AX P	3	-	25	2	1
PZM	3	-	-	2	-
CPM	3	-	-	-	1
AXCP	4	-	25	6	-
CTPC	4	-	-	2	-
AXPZ	4	-	-	-	1
CPCZM	5	-	-	3	3
AXPCZ	5	-	-	3	-
CFTPCZ	6	-	-	3	-

АСРСЗМ	6	-	-	3	-
АХФТРМ	6	-	-	3	-
АХССРЗМ	7	8	-	2	-
АХСФСЗ	7	-	-	3	3
АХСФТРЗМ	8	-	-	3	-
АХСФТРСЗ	8	-	-	22	-
АХСФТРСЗМ	9	-	-	11	3

Условные обозначения:

А-ампициллин; Х-амоксциллин; С-цефотаксим; F-цефтриаксон; Т-цефтазидим; R-ципрофлоксацин; С-цефаклор; Р-пиперациллин; Z-цефазолин; М-меропенем; L-левофлоксацин

По данным таблицы видно, что из штаммов *S. sonnei* только один (8%), выделенный от ребенка 1 года 4 месяцев, оказался резистентен к семи антибиотикам первого ряда (ампициллину, амоксициллину, пиперациллину, цефотаксиму, цефаклору, цефазолину и меропенему). Безусловно, появление такого штамма потребовало тщательного эпидемиологического расследования. Штаммов *S. flexneri* было исследовано всего четыре, поэтому представленные данные в процентах не совсем статистически корректны, однако даже при таком объеме видно, что в клинике встречались три антибиотикорезистентных варианта.

Максимальное разнообразие вариантов устойчивости к антибиотикам первого ряда наблюдалось у *S. typhimurium*. По два варианта характеризовались резистентностью к одному, трем, четырем, пяти семи и восьми антибиотикам, три варианта – к шести и один вариант был резистентен к девяти антибиотикам первого ряда. Наличие клонов, резистентных к цефалоспорином III поколения - цефотаксиму, цефтриаксону и цефтазидиму - позволяет предположить, что эти штаммы продуцируют бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), что может в результате привести к неэффективности лечения таких больных пеницилинами и цефалоспорином I-IV поколений. При этом обращает на себя внимание, что в начале 2005 года выделялись штаммы *S. typhimurium*, резис-

тентные к 1-3 антибиотикам, позднее и в 2006 году уровень резистентности возрос, что выразилось в появлении вариантов с множественной лекарственной устойчивостью (к 7-9 препаратам). Удельный вес таких штаммов достигал 22%.

Анализ динамики выделения *S. enteritidis* и спектра резистентности показал, что количество и удельный вес устойчивых вариантов было меньше, чем у *S. typhimurium* (12 против 16). Полирезистентные варианты выделялись только в апреле 2005 и 2006 гг. При этом во время вспышки сальмонеллеза в начале апреля 2006 года от больных детей выделяли, в основном, чувствительные к данной группе антибиотиков штаммы. Два высоко резистентных штамма были изолированы в конце апреля от больных старших возрастных групп. Проводится эпидемиологическое расследование.

Таким образом, на основании компьютерного анализа фенотипических профилей антибиотикоустойчивых штаммов шигелл и сальмонелл, выделенных в 2005-2006 гг. в г. Ростове-на-Дону, установлено, что данный метод может быть использован в системе эпидемиологического надзора при осуществлении мониторинга за распространением и динамикой циркулирующих возбудителей кишечных инфекций к антимикробным препаратам, что вносит свой вклад в совершенствование системы противодействия биотерроризму.

