

УДК 579:579.842.1:615.33

**МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ  
ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ, ПРОВОДИМЫЙ В РАМКАХ  
ПРОГРАММЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ БИОТЕРРОРИЗМУ**

И.Я. Черепахина, В.В. Балахнова, О.С. Бурлакова, Б.П. Голубев,  
Э.А. Москвитина, В.И. Прометной, О.И. Помухина, С.З. Валиева,  
С.С. Хвацева, О.П. Фецайлова, Ю.В. Сизова, В.А. Трубникова

*ФГУЗ Ростовский научно-исследовательский противочумный институт  
Роспотребнадзора, ФГУЗ ЦГиЭ в г. Ростове-на-Дону*

*(344002, Россия, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону,*

*ул. Горького Максима, 117/40) edition@rae.ru*

*«Городская больница №1», Ростов на Дону*

*(344000, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Ворошиловский пр., 105) edition@rae.ru*

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

**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 распространенные в данном регионе инфекционные болезни. Лишь высокий уровень осведомленности всех служб здравоохранения 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 типиро-

вания, был определен спектр чувствительности-устойчивости к широкому кругу антибиотиков для анализа при осуществлении эпидемиологического надзора за резистентностью штаммов к антимикробным препаратам.

**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
		амоксициллин	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	пемфлоксацин	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	

Для обработки результатов определения антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий была использована компьютерная программа WHONET 5.4, позволяющая определять механизмы раз-

вития 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 оксациллину и рифампицину. Кроме того, все штаммы *S. flexneri* оказались устойчивы к тетрациклину, стрептомицину, канамицину и неомицину, более 90% штаммов *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 нетилмицина 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, используемым 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.

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 пенициллинами и цефалоспорином I-IV поколений. При этом обращает на себя внимание, что в начале 2005 года выделялись штаммы *S. typhimurium*, резистентные 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%.

**Таблица 2.** Характеристика профилей антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий

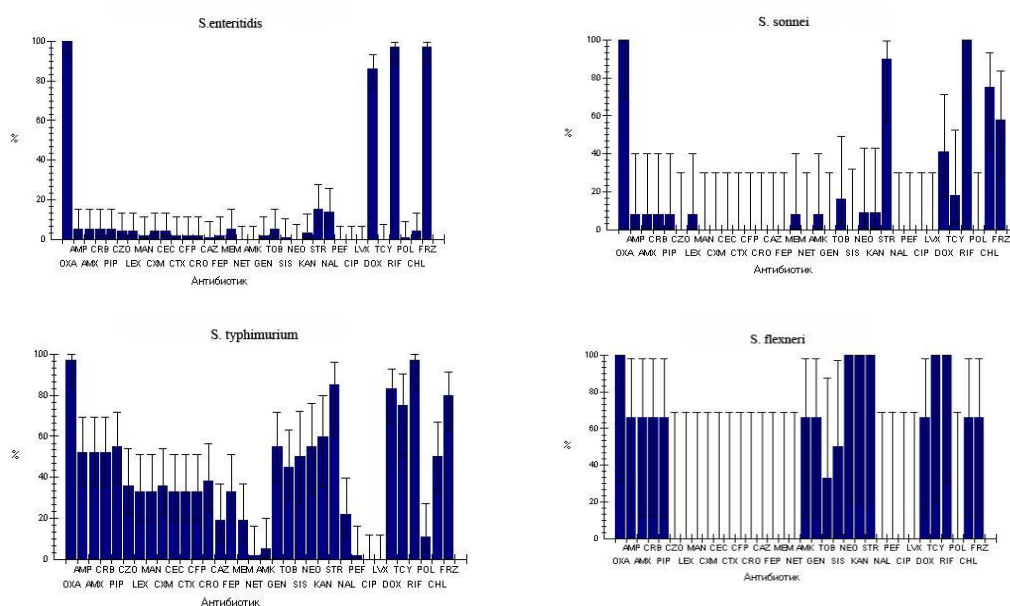
Профили резистентности	Кол-во антибиотиков, к которым резистентны штаммы	<i>S. sonnei</i> (%)	<i>S. flexneri</i> (%)	<i>S. typhimurium</i> (%)	<i>S. enteritidis</i> (%)
Чувствительные	0	92	25	19	79
Z	1	-	25	2	-
P	1	-	-	11	1
M	1	-	-	-	3
C	1	-	-	-	1
R	1	-	-	-	1
F	1	-	-	-	1
PM	2	-	-	-	3
AXP	3	-	25	2	1
PZM	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	-
ACPCZM	6	-	-	3	-
AXFTPM	6	-	-	3	-
AXCCPZM	7	8	-	2	-
AXCFPCZ	7	-	-	3	3
AXCFTPZM	8	-	-	3	-
AXCFTPCZ	8	-	-	22	-
AXCFTPCZM	9	-	-	11	3

Условные обозначения:

A-ампициллин; X-амоксциллин; C-цефотаксим; F-цефтриаксон; T-цефтазидим; R-ципрофлоксацин; C-цефаклор; P-пиперациллин; Z-цефазолин; M-меропенем; L-левофлоксацин

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.



**Рис. 1.** Фенотипы резистентности к антибиотикам у штаммов бактерий кишечной группы, выделенных от больных в г. Ростове-на-Дону в 2005-2006 гг. (обозначения антибиотиков см. примечание к рис.)

Примечание к рис.1. Оха - оксациллин; Амр - ампициллин; Амх - амоксициллин; Срб - карбенициллин; Пип - пиперациллин; Сзо - цефазолин; Лех - цефалексин; Ман - цефамандол; Схт - цефуроксим; Сес - цефаклор; Стх - цефотаксим; Сфр - цефоперазон; Кро - цефтриаксон; Саз - цефтазидим; Фер - цефепим; Мем - меропенем; Нет - нетилмицин; Амк - амикацин; Ген - гентамицин; Тов - тобрамицин; Кан - канамицин; Стр - стрептомицин; Нал - налидиксовая кислота; Пef - пefлоксацин; Сip - ципрофлоксацин; Лvx - левофлоксацин; Дох - доксициклин; Тсу - тетрациклин; Риф - рифампицин; Пол - полимиксин; Чл - хлорамфеникол.

#### ENTEROBACTERIACEA' ANTIBIOTIC RESISTANCE MONITORING HELD WITHIN THE FRAMEWORK OF BIOTERRORISM COUNTERACTION PROGRAM

I.Ya. Cherepakhina, V.V. Balakhnova, O.S. Burlakova, B.P. Golubev, E.A. Moskvitina,  
V.I. Prometnoy, O.I. Pomukhina, S.Z. Valiyeva, S.S. Khvatseva, O.P. Fetsailova,  
Yu.V. Sizova, V.A. Trubnikova

*Rostov Antiplague Research Institute of (Russian Federal Consumer Rights Protection and Human Health Control Service), Rostov-on-Don, "City Hospital N1"*

The system of bioterrorism counteraction cannot be effective without a constant monitoring of circulating in the region properties of viruses. Within the framework of the Bioterrorism Counteraction Program the monitoring of Enterobacteriaceae' strains considering the estimation of antibiotic resistance is being held. For the results' processing the computer program WHONET 5.4 is used. The phenotypes of Enterobacteriaceae resistance (2005-2006 years) are defined. The resistance profile characteristics allowed defining the appearance and character of Shigellas' and Salmonellas' poly-antibiotic resistance. The computer analysis can be used in the system of epidemiologic surveillance for the spreading and dynamics of antibiotic resistance strains circulating in the people's population.