

УДК 579:579.842.1:615.33

## МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ, ПРОВОДИМЫЙ В РАМКАХ

ПРОГРАММЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ БИОТЕРРОРИЗМУ

Черепахина И.Я., Балахнова В.В., Бурлакова О.С., Голубев Б.П.,  
Москвитина Э.А., Прометной В.И., Помухина О.И., Валиева С.З.,  
Хвацева С.С., Фецилова 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 серьёзную 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 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 типирования, был определен спектр чувствительности-устойчивости к широкому кругу

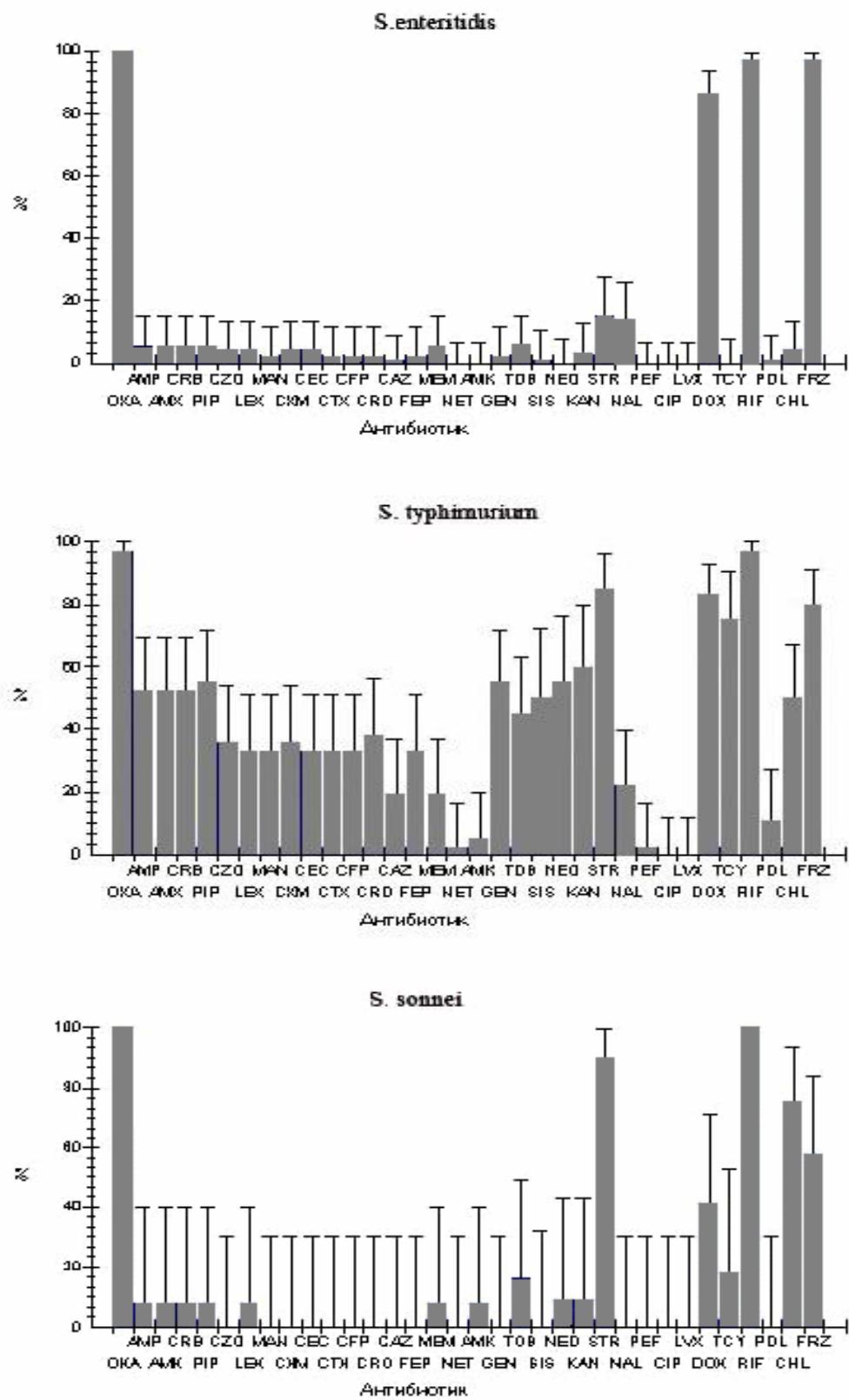
антибиотиков для анализа при осуществлении эпидемиологического надзора за резистентностью штаммов к антимикробным препаратам.

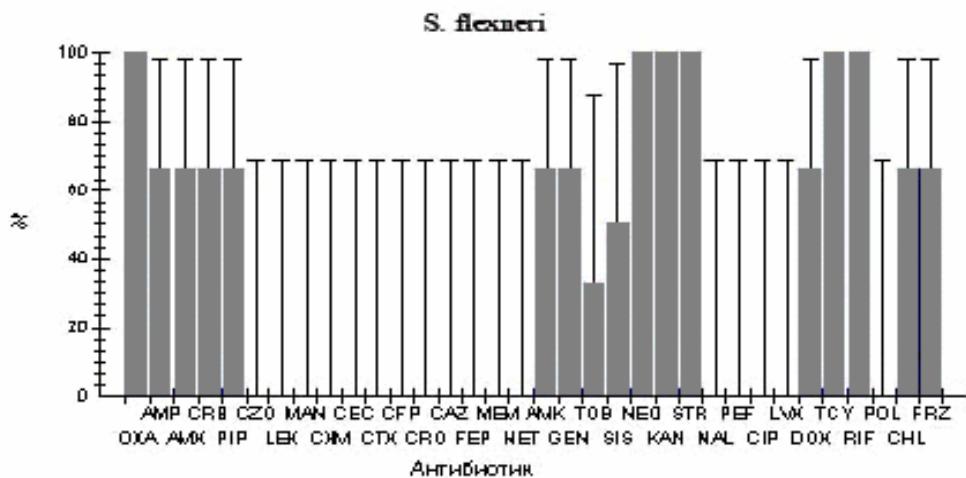
Для обработки результатов определения антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий была использована компьютерная программа WHONET 5.4, позволяющая определять механизмы раз-

вития устойчивости и эпидемиологию резистентных штаммов [3,4]. Дополнительным преимуществом этой программы является наличие встроенной системы Bac-Track, информирующей о появлении необычных фенотипов резистентности при регистрации единичных больных и вспышек.

**Таблица 1.** Характеристика антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий.

Группы		Антибиотики	Shigella sonnei 13 штаммов	Shigella flexneri 4 штамма	Salmonella typhimurium 42 штамма	Salmonella enteritidis 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	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
Аминогликозиды	Карбапенемы	меропенем	8,3	0	19,4	5,9
		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
Хинолоны	Фторхинолоны	стрептомицин	90,9	100,0	85,0	15,5
		налидиксовая к-та	0	0	22,2	14,7
		пефлоксацин	0	0	2,8	0
		ципрофлоксацин	0	0	0	0
Тетрациклины	Левофлоксацин	левофлоксацин	0	0	0	0
		доксициклин	41,7	66,7	83,3	86,8
		тетрациклин	18,2	100,0	75,0	0
Нитрофураны	Рифамицины	фуразолидон	58,3	66,7	80,6	97,0
		рифампицин	100,0	100,0	100,0	100,0
Полимиксины	Полимиксин В	полимиксин В	0	0	11,1	1,5
		левомицетин	75,0	66,7	50,0	4,4
Хлорамфеникол						





**Рис.1.** Фенотипы резистентности к антибиотикам у штаммов бактерий кишечной группы, выделенных от больных в г. Ростове-на-Дону в 2005-2006 гг.

Оха - оксациллин; Amp - ампициллин; Amx - амоксициллин; Crb - карбенициллин; Pip - пиперациллин; Czo - цефазолин; Lex - цефалексин; Man - цефамандол; Cxm - цефуроксим; Ces - цефаклор; Ctx - цефотаксим; Cfp - цефоперазон; Cro - цефтриаксон; Caz - цефтазидим; Fep - цефепим; Mem - меропенем; Net - нетилмицин; Amk - амикацин; Gen - гентамицин; Tob - тобрамицин; Kan - канамицин; Str - стрептомицин; Nal - налидиксовая кислота; Pef - пефлоксацин; Cip - ципрофлоксацин; Lvx - левофлоксацин; Dox - доксициклин; Tcy - тетрациклин; Rif - рифампицин; Pol - полимиксин; Chl - хлорамфеникол.

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 цефалоспоринам, хинолонам, фторхинолонам и полимиксину.

Что касается сальмонелл, то представители видов *S. typhimurium* и *S. enteritidis* в 97-100% были чувствитель-

ны 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 цефалоспоринам 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 лече-

ния 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	S. sonnei (%)	S. flexneri (%)	S. typhimurium (%)	S. enteritidis (%)
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	-
ACPCZM	6	-	-	3	-
AXFTPZM	6	-	-	3	-
AXCCPZM	7	8	-	2	-
AXCFPCZ	7	-	-	3	3
AXCFTPZM	8	-	-	3	-
AXCFTPCZ	8	-	-	22	-
AXCFTPCZM	9	-	-	11	3

#### Условные обозначения:

A-амициллин; X-амоксициллин; C-цефотаксим; F-цефтриаксон; T-цефтазидим; R-ципрофлоксацин; C-цефаклор; P-пиперациллин; Z-цефазолин; M-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 (амициллину, 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. Нали-

чие клонов, резистентных к цефалоспоринам 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 цефалоспоринами 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 выражалось 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.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Онищенко Г.Г. Меры по противодействию биологическому терроризму в Российской Федерации // Журн. микробиол.- 2005, № 4.-С.33-37.
2. Черкасский Б.Л. Сибирская язва как биологическое оружие.- М.: «ИнтерСЭН», 2002.- 40 с.
3. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам // Методические указания МУК 4.2.1890-04.
4. WHONET 5.4 Программное обеспечение базы данных микробиологической лаборатории // <http://www.who.int/drugresistance/whonetsoftware/en/>

#### **MONITORING ANTIBIOTIC RESISTANCE OF ENTEROBACTERIA CARRIED OUT AS PART OF THE PROGRAM OF COUNTERACTING BIOTERRORISM**

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

*Federal State Health Institution "Research Institute for Plague Control", Rostov-on-Don.*

*Federal State Health Institution "Center of Hygiene and Epidemiology" in Rostov-on-Don,  
Medical Health Institution for Treatment and Prophylaxis "Municipal Hospital No.1".*

A system intended for counteracting bioterrorism cannot be efficient without constant monitoring characteristics of infectious agents circulating in a particular region. As part of the program of counteracting bioterrorism, enterobacterial strains isolated in Rostov-on-Don were monitored and their antibiotic sensitivity was evaluated. WHONET 5.4. computer program was used for processing the data. Phenotypes of bacterial resistance were determined (2005-2006). Characterization of resistance profiles allowed to establish presence and patterns of multiple antibiotic resistance in *Salmonella* and *Shigella*. Computer-assisted analysis can be used in the system of epidemiological surveillance of the prevalence and dynamics of the antibiotic resistance of bacterial strains circulating in a population.