

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.,
Хвацева 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

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 типирования, был определен спектр чувствительности-устойчивости к широкому кругу

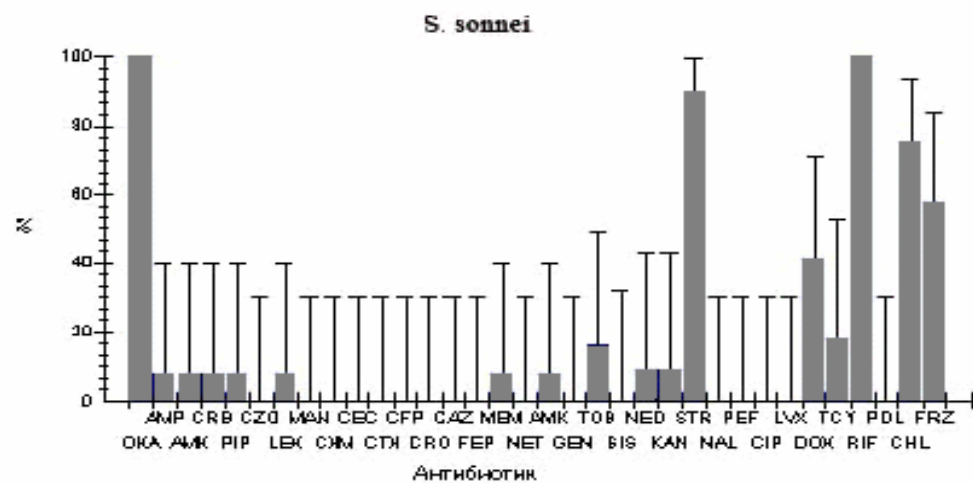
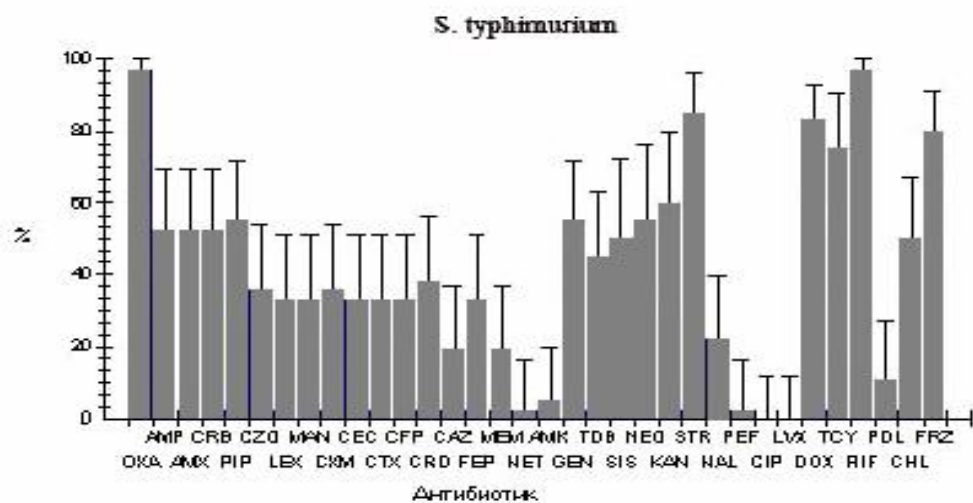
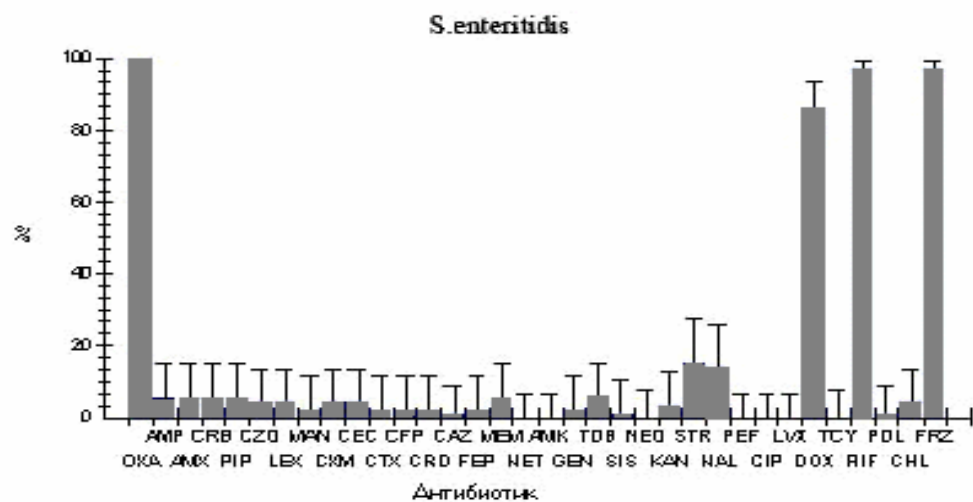
антибиотиков для анализа при осуществлении эпидемиологического надзора за резистентностью штаммов к антимикробным препаратам.

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 VacTrack, информирующей о появлении необычных фенотипов резистентности при регистрации единичных больных и вспышек.

Таблица 1. Характеристика антибиотикорезистентности штаммов энтеробактерий.

Группы		Антибиотики	Shigella sonnei 13 штам- мов	Shigella flexneri 4 штам- ма	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	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	доксикиклин	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	левомицетин	75,0	66,7	50,0	4,4	



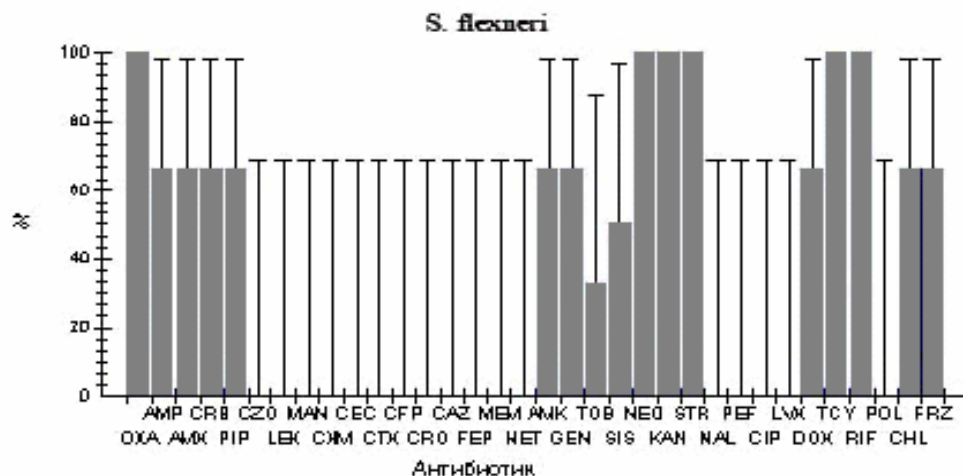


Рис.1. Фенотипы резистентности к антибиотикам у штаммов бактерий кишечной группы, выделенных от больных в г. Ростове-на-Дону в 2005-2006 гг.

Оха - оксациллин; Амр - ампициллин; Амх - амоксициллин; Сrb - карбенициллин; Рip - пиперацillin; Сzo - цефазолин; Lex - цефалексин; Ман - цефамандол; Схm - цефуроксим; Сес - цефаклор; Ctx - цефотаксим; Cfp - цефоперазон; Czo - цефтриаксон; Caz - цефтазидим; Fer - цефепим; Mem - меропенем; Net - нетилмицин; Amk - амикацин; Gen - гентамицин; Tob - тобрамицин; Kan - канамицин; Str - стрептомицин; Nal - налидиксовая кислота; Pef - пefлоксацин; 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 цефалоспорином, 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 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 лече-

ния больных и определения механизмов резистентности. В препараты первого ряда включили ампициллин, амоксициллин, цефазолин, цефаклор, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цiproфлоксацин,

пиперацillin, 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	-
ACPCZM	6	-	-	3	-
AXFTPM	6	-	-	3	-
AXCCPZM	7	8	-	2	-
AXCFPCZ	7	-	-	3	3
AXCFTPZM	8	-	-	3	-
AXCFTPCZ	8	-	-	22	-
AXCFTPZM	9	-	-	11	3

Условные обозначения:

A-ампициллин; X-амоксициллин; C-цефотаксим; F-цефтриаксон; T-цефтазидим; R-ципрофлоксацин; C-цефаклор; P-пиперацillin; 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 (ампициллину, амоксициллину, пиперацillinу, 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 цефалоспоридам 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 цефалоспоридами 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%.

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.