

УДК 579.842.15.044+579.842.14.044

Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов шигелл и сальмонелл, выделенных в Екатеринбурге

Л.И. Ахметова, С.М. Розанова

Лаборатория микробиологии Центра лабораторной диагностики болезней матери и ребенка, Екатеринбург, Россия

Изучена чувствительность к антимикробным препаратам *Shigella* spp. и *Salmonella* spp., выделенных от пациентов, госпитализированных в стационары Екатеринбурга в июне–сентябре 1999 г. Чувствительность к ампициллину, ампициллину/сульбактаму, ципрофлоксацину, норфлоксацину, тетрациклину, цефотаксиму, цефтриаксону, ко-тримоксазолу определяли с помощью микробиологического анализатора "Sceptor" (Becton Dickinson, USA).

Наибольшей резистентностью отличалась *S. flexneri*: 98,1% к ампициллину, 49,1% – к ампициллину/сульбактаму, 87,8% – к тетрациклину, 73,6 – к ко-тримоксазолу. У *S. sonnei* также

отмечена высокая резистентность к тетрациклину (64,1%) и ко-тримоксазолу (97,6%). Штаммы *Salmonella* spp. отличались сравнительно хорошей чувствительностью.

Наибольшей активностью обладали фторхинолоны (ципрофлоксацин и норфлоксацин), к которым не выявлено резистентных штаммов, и цефалоспорины III поколения (цефотаксим и цефтриаксон), к которым чувствительными были 98,5% штаммов *Salmonella* spp. и 100% штаммов *Shigella* spp.

Ключевые слова: шигеллез, сальмонеллез, антибиотикорезистентность.

Susceptibility to Antimicrobials of Salmonellae and Shigellae Isolated in Ekaterinburg

L.I. Ahmetova, S.M. Rozanova

Microbiological Laboratory of Center of Laboratory Diagnostics, Ekaterinburg, Russia

The purpose of the study – to determine antimicrobial susceptibility of *Shigella* spp. and *Salmonella* spp. isolated in Ekaterinburg during June–September 1999. Susceptibility to ampicillin, ampicillin/sulbactam, ciprofloxacin, norfloxacin, tetracycline, cefotaxime, ceftriaxone and co-trimoxazole was tested by microbiological analisator "Sceptor" (Becton Dickinson, USA).

Among tested microorganisms the most resistant was *S. flexneri* – 98,1% of strains were resistant to ampicillin, 49,1% – to ampicillin/sulbactam, 87,8% – to tetracycline, 73,6 – to co-trimoxazole.

Among *S. sonnei* high rates of resistance to tetracycline (64,1%) and co-trimoxazole (97,6%) were detected. Most of strains of *Salmonella* spp. were sensitive to tested antimicrobials.

The most active among tested antimicrobials were fluoroquinolones (ciprofloxacin and norfloxacin) to which all tested strains were sensitive, and cephalosporines III (cefotaxime and ceftriaxone) – 98,5% of *Salmonella* spp. strains and 100% *Shigella* spp. strains were sensitive.

Key words: shigellosis, salmonellosis, antimicrobial resistance.

Контактный адрес:
Розанова Софья Марковна
Тел.: (3432) 221410
Эл. почта: dclld@ural.ru

Введение

Заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) в России остается высокой. Так, по данным Областного центра ГСЭН в Свердловской области в 1999 г. заболеваемость сальмонеллезом составила 22,6 случаев на 100 000 населения, шигеллезом – 34,8. Кроме того, отмечается рост частоты тяжелых форм ОКИ и летальности [1].

Основу лечения ОКИ составляет регидратационная терапия [2, 3]. Однако при тяжелых формах ОКИ и/или при экстраинтестинальном распространении инфекции необходимо проводить антибактериальную терапию [4]. В таких случаях лечение начинается эмпирически, то есть до установления возбудителя и его чувствительности к антибиотикам. При этом назначают обычно такие препараты, как ампициллин, ко-тримоксазол, фторхинолоны, хлорамфеникол [5, 6].

Некоторыми авторами для терапии ОКИ рекомендуется гентамицин, хотя уже доказана его клиническая неэффективность. Поэтому, несмотря на чувствительность *in vitro*, не рекомендуется, в том числе и стандартами Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS), определять чувствительность шигелл и сальмонелл к аминогликозидным антибиотикам [6].

При проведении эффективной антибактериальной терапии больных ОКИ важно располагать региональными данными о чувствительности энтеропатогенов к антибиотикам.

Целью данного исследования явилось определение антибиотикочувствительности штаммов шигелл и сальмонелл, циркулирующих в Екатеринбурге.

Материал и методы исследования

В исследование были включены: 66 штаммов сальмонелл, в том числе 59 культур *S. enteritidis* и 7 культур сальмонелл других видов (*S. typhimurium* – 3, *S. braenderup* – 1, *S. virchow* – 1, *S. mission v. isangi* – 2); 94 штамма шигелл, в том числе 53 культуры *S. flexneri* и 41 культура *S. sonnei*. Все штаммы были выделены в июне–сентябре 1999 г. от детей и взрослых, госпитализированных в инфекционные отделения больниц Екатеринбурга с диагнозом ОКИ¹.

Чувствительность микроорганизмов к ампициллину, ампициллину/сульбактаму, цефотаксиму,

цефтриаксону, тетрациклину, ципрофлоксацину, норфлоксацину, триметоприму/сульфаметоксазолу (ко-тримоксазолу) исследовали с помощью микробиологического анализатора "Sceptor" (Becton Dickinson, USA). Пограничные концентрации, использованные в анализаторе, приведены в табл. 1. В целом они соответствовали рекомендациям Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS), 1999 [6].

Контроль качества определения чувствительности проводили с использованием штаммов *Escherichia coli* ATCC 25922 и ATCC 35218 [6].

Результаты исследования

По данным нашего исследования, большинство бактериальных ОКИ, требовавших госпитализации больных в Екатеринбурге в июне–сентябре 1999 г., было вызвано шигеллами – 59% (чаще *S. flexneri*, чем *S. sonnei*). Представители рода *Salmonella* являлись возбудителями ОКИ реже – в 41% случаев.

Результаты определения чувствительности к антибактериальным препаратам исследованных штаммов сальмонелл представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, наибольший уровень резистентности сальмонелл отмечен к тетрациклину – 13,8% (12,3% штаммов были резистентными, 1,5% – умеренно-резистентными), к ко-тримоксазолу – 6,1%, ампициллину и ампициллину/сульбактаму – 16,7% (6,1% штаммов были резистентными, 10,6% – умеренно-резистентными).

Высокой активностью в отношении сальмонелл обладали цефалоспорины III поколения – цефтриаксон и цефотаксим, чувствительность к которым приближалась к 100%. Наиболее активными в отношении *Salmonella* spp. были фторхинолоны (ципрофлоксацин и норфлоксацин), к которым были чувствительны все культуры.

Как видно из данных табл. 3, общий уровень резистентности *S. sonnei* к ампициллину и к ампициллину/сульбактаму составил 7,3%. Наибольшая резистентность выявлена к ко-тримоксазолу (97,6%) и тетрациклину (64,1%). В то же время все штаммы были чувствительны к цефалоспорином III поколения и к фторхинолонам.

В сравнении с *S. sonnei* исследованные штаммы *S. flexneri* отличались большей антибиотикорезистентностью (табл. 4). Так, к ампициллину и ампициллину/сульбактаму были резистентны 98,1% культур, к тетрациклину – 91,8%, к ко-тримоксазолу – 73,6%. Не выявлено штаммов, резистентных к цефалоспорином III поколения и к фторхинолонам.

На основании данных сравнительной резистентности энтеропатогенов, представленных на рисунке, можно сделать вывод, что среди исследованных воз-

¹ Штаммы предоставили межбольничные бактериологические лаборатории Центральной районной больницы № 2 (заведующая – Е.Н. Павленко) и Детской больницы № 15 (заведующая – Т.А. Медведева), лаборатория биологических факторов Центра ГСЭН Чкаловского района (заведующая – О.С. Чернышова), лаборатория микробиологии Центра лабораторной диагностики (заведующая – первый автор настоящей статьи).

Таблица 1. Пограничные концентрации, используемые для интерпретации результатов определения чувствительности бактерий в микробиологическом анализаторе "Sceptor", и соответствие их стандартам NCCLS

Антибиотик	Определяемые значения МПК, мг/л	Микробиологический анализатор "Sceptor"			NCCLS		
		S, мг/л	I, мг/л	R, мг/л	S, мг/л	I, мг/л	R, мг/л
Ампициллин	8, 16, 32	≤8	16	≥32	≤8	16	≥32
Ампициллин/сульбактам	8/4, 16/8, 32/16	≤8/4	16/8	≥32/16	≤8/4	16/8	≥32/16
Цефотаксим	8, 32, 64	≤8	16–32	≥64	≤8	16–32	≥64
Цефтриаксон	8, 32	≤8	16–32	≥64	≤8	16–32	≥64
Тетрациклин	4, 8	≤4	8	≥16	≤4	8	≥16
Ципрофлоксацин	1, 2, 4	≤1	2	≥4	≤1	2	≥4
Норфлоксацин	4, 8	≤4	8	≥16	≤4	8	≥16
Ко-тримоксазол	2/38	≤2/38	–	≥4/76	≤2/38	–	≥4/76

Примечание: S – чувствительность; I – промежуточная резистентность; R – резистентность.

Таблица 2. Чувствительность штаммов *Salmonella* spp. к антибактериальным препаратам (n=66), %

Антибиотик	Чувствительные	Умеренно-резистентные	Резистентные
Ампициллин	83,3	10,6	6,1
Ампициллин/сульбактам	83,3	10,6	6,1
Цефотаксим	98,5	0	1,5
Цефтриаксон	97,0	1,5	1,5
Тетрациклин	86,2	1,5	12,3
Ципрофлоксацин	100,0	0	0
Норфлоксацин	100,0	0	0
Ко-тримоксазол	93,9	0	6,1

Таблица 3. Чувствительность штаммов *Shigella sonnei* к антибактериальным препаратам (n=41), %

Антибиотик	Чувствительные	Умеренно-резистентные	Резистентные
Ампициллин	92,7	2,4	4,9
Ампициллин/сульбактам	92,7	4,9	2,4
Цефотаксим	97,6	2,4	0
Цефтриаксон	100,0	0	0
Тетрациклин	33,3	2,6	64,1
Ципрофлоксацин	95,1	4,9	0
Норфлоксацин	100	0	0
Ко-тримоксазол	2,4	0	97,6

будителей ОКИ наибольшей резистентностью отличались штаммы *S. flexneri*, затем *S. sonnei*, в то время как культуры *Salmonella* spp. проявляли наибольшую чувствительность.

Обсуждение результатов исследования

Результаты исследования показали, что существенной проблемой в терапии ОКИ является высокий уровень резистентности шигелл, в первую очередь *S. flexneri*, к антибактериальным препаратам, которые обычно рассматриваются в нашей стране как препараты выбора для эмпирической терапии кишечных инфекций. Резистентность *S. flexneri* к таким широко применяемым антибиотикам, как ампициллин, тетрациклин и ко-тримоксазол, приближается к 100%.

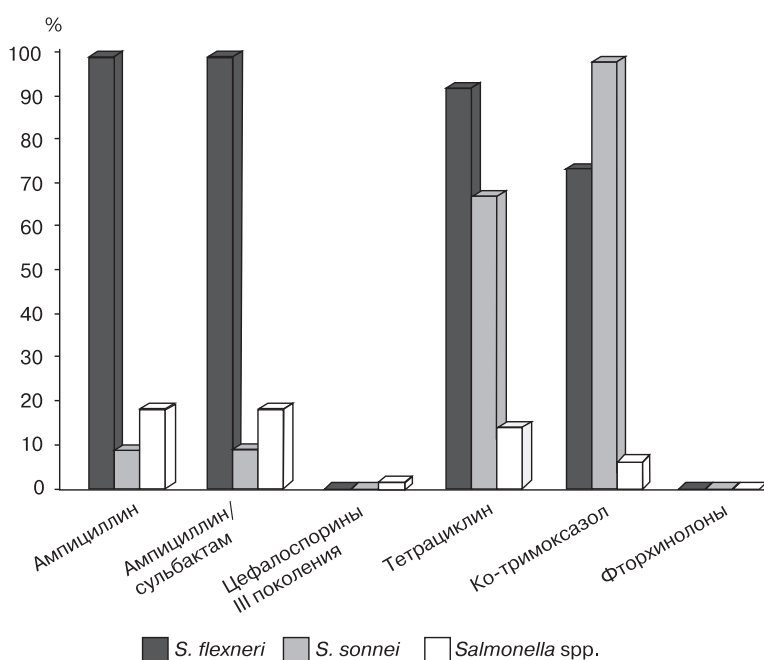
В целом *S. sonnei* была более чувствительной. Однако крайне высокая частота резистентности к тетрациклину и ко-тримоксазолу также не позволяет рекомендовать эти препараты для лечения инфекций, вызванных *S. sonnei*. Интересно то, что при добавлении ингибиторов β-лактамаз, в частности сульбактама, к ампициллину, не повышалась активность данного антибиотика в отношении исследованных штаммов шигелл, что, вероятно, является следствием продукции β-лактамаз, нечувствительных к действию ингибиторов, и свидетельствует о нецелесообразности

применения комбинаций ингибиторозащищенных аминопенициллинов для терапии шигеллезов.

Возрастание устойчивости шигелл к некоторым антибактериальным препаратам также отмечается

Таблица 4. Чувствительность штаммов *Shigella flexneri* к антибактериальным препаратам (n=53), %

Антибиотик	Чувствительные	Умеренно-резистентные	Резистентные
Ампициллин	1,8	0	98,2
Ампициллин/сульбактам	1,8	49,1	49,1
Цефотаксим	100,0	0	0
Цефтриаксон	100,0	0	0
Тетрациклин	8,2	4,0	87,8
Ципрофлоксацин	96,2	3,8	0
Норфлоксацин	100,0	0	0
Ко-тримоксазол	26,4	0	73,6



Сравнительная резистентность шигелл и сальмонелл к антибактериальным препаратам: частота резистентных и умеренно-резистентных штаммов (%)

многими отечественными и зарубежными авторами. Так, по данным Н.С. Козловой (1993), штаммы *S. flexneri*, циркулирующие в Ленинградской области, были более резистентны к ампициллину, чем *S. sonnei* (89,7 и 37,8% штаммов соответственно). Однако резистентность к тетрациклину не отличалась и составляла 89,7 и 92,2% соответственно [7].

По данным исследования Л.С. Страчунского и соавт. [8], проведенного в 1998–1999 гг. в Смоленской области, также обнаружена высокая резистентность *S. flexneri* и *S. sonnei* соответственно к ко-тримоксазолу (96,6 и 94,2%), тетрациклину (97,7 и 92,8%), хлорамфениколу (93,2 и 50,7%) и ампициллину (95,5 и 26,1%).

В США с 1985 по 1995 г. зарегистрировано повышение резистентности циркулирующих штаммов

шигелл: к ампициллину – с 32 до 67%, к ко-тримоксазолу – с 7 до 30% [9]. В Турции в 1996 г. к ампициллину были резистентны уже 58,8%, к ко-тримоксазолу – 50,0%, к ампициллину/сульбактаму – 13,0% штаммов шигелл [10].

Протестированные в данном исследовании штаммы *Salmonella* spp. в целом характеризовались относительно хорошей чувствительностью. Однако 6,1% штаммов оказались резистентными к таким широко применяемым антибиотикам, как ампициллин и ко-тримоксазол, а 12,3% – к тетрациклину, что, по-видимому, диктует необходимость пересмотра стандартов терапии сальмонеллезов в Екатеринбурге. Обоснованную тревогу вызывает факт появления штаммов сальмонелл, резистентных к цефалоспорином III поколения, которые до сих пор являлись одними из наиболее эффективных антибиотиков для терапии больных с тяжелыми системными инфекциями, вызванными сальмонеллами.

Таким образом, из представленных данных можно заключить, что для эмпирической терапии шигеллезов и сальмонеллезов в Екатеринбурге следует рекомендовать фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин) и цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). В то же время в связи с высокой частотой резистентности следует ограничить применение таких препаратов, как аминопенициллины (в том числе и в комбинации с ингибиторами β -лактамаз), тетрациклины и ко-тримоксазол.

Выводы

1. Среди выделенных штаммов энтеропатогенов, циркулирующих в Екатеринбурге, обнаружены полирезистентные культуры шигелл и сальмонелл.

2. Учитывая частоту резистентности к ампициллину, ампициллину/сульбактаму, ко-тримоксазолу и тетрациклину, перечисленные антибиотики не следует использовать для эмпирической терапии острых кишечных инфекций бактериальной этиологии.

3. Для эмпирической терапии шигеллезов и тяжелых форм сальмонеллезов на территории Екатеринбурга следует рекомендовать фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин) и цефалоспорины III поколения (цефотаксим и цефтриаксон).

Литература

1. Бродов Л.Е., Ющук Н.Д., Малеев В.В. Диагностика и лечение кишечных инфекций. Эпидемиол и инфекц бол 1997; 4:4-6.
2. Miller S.I., Pegues D.A. *Salmonella* species, including *Salmonella typhi*. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2344-63.
3. Dupont H.L. *Shigella* species (bacillary dysentery). In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2363-9.
4. World Health Organization. The Rational Use of Drugs in the Management of Acute Diarrhoea in Children. Geneva: World Health Organization; 1990.
5. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Антибиотики: клиническая фармакология. Смоленск: Амипресс; 1994.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; ninth informational supplement. 1999; 19:72-6.
7. Козлова Н.С. Плазмиды антибиотикорезистентных штаммов шигелл, выделенных в Ленинграде и Ленинградской области. Антибиотики и химиотер 1993; 4-5:9-13.
8. Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Иванов А.С., Суворов М.М., Сухорукова М.В. Антимикробная резистентность шигелл в Смоленской области в 1998–1999 годах. Клинико-микробиол антимикроб химиотер 2000; 2 (2):65-9.
9. Падейская Е.Н. Некоторые вопросы антимикробной терапии кишечных инфекций. Рус мед журн 1997; 24:1602-9.
10. Caksen H., Sumerkan B. Convulsions of childhood shigellosis and antimicrobial resistance patterns of shigella isolates. Turkish J Pediatrics 1996; 38:183-8.