

УДК 579.842.15.04

Антимикробная резистентность шигелл в Смоленской области в 1998–1999 годах

Л.С. Страчунский*, О.И. Кречикова**, А.С. Иванов*,
М.М. Суворов*, М.В. Сухорукова**

* Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии

** Смоленский областной центр Госсанэпиднадзора РФ

Изучалась чувствительность к антимикробным препаратам *Shigella sonnei* и *Shigella flexneri*, выделенных в Смоленской области в целях выработки рекомендаций для оптимизации антимикробной терапии шигеллезов в соответствии с полученными данными. Методом разведения в агаре была определена чувствительность 88 штаммов *S. flexneri* и 69 штаммов *S. sonnei*, выделенных в 1998–1999 гг., к 9 антибактериальным препаратам: ампициллину (AM), ампициллину/сульбактаму (AMS), цефотаксиму (CTX), тетрациклину (TE), хлорамфениколу (CL), налидиксовой кислоте (NLA), норфлоксацину (NOR), ципрофлоксацину (CIP), триметоприму/сульфаметоксазолу (SXT).

Высокая частота резистентности обнаружена как у *S. flexneri*, так и у *S. sonnei* соответственно к SXT (96,6 и 94,2%), TE (97,7 и 92,8%), CL (93,2 и 50,7%), AM (95,5 и 26,1%) и AMS (95,5 и 23,2%).

Не выявлено резистентности к NLA, NOR, CIP и CTX. Выявлена высокая частота полирезистентности (резистентность к 3 и более препаратам): 96,9 и 63,8% для *S. flexneri* и *S. sonnei* соответственно; 87,5% *S. flexneri* штаммов характеризовались AM/AMS/CL/TE/SXT фенотипом резистентности, у 37,7% штаммов *S. sonnei* был SXT/CL/TE фенотип.

Установлено, что CL, TE и SXT обладают низкой активностью в отношении представителей рода *Shigella* и не рекомендуются для эмпирической терапии шигеллезов в Смоленской области. Хинолоны и цефалоспорины III поколения сохраняют высокую активность в отношении шигелл и могут быть рекомендованы в качестве препаратов выбора для эмпирической терапии шигеллезов.

Ключевые слова: шигеллез, шигеллы, антибиотикорезистентность.

Antimicrobial Resistance of Shigellae in Smolensk Region during 1998–1999

L.S. Stratshunski*, O.I. Kretcikova**, A.S. Ivanov*, M.M. Suvorov*, M.V. Sukhorukova**

*Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical Academy

**Smolensk Regional Centres of Sanitary and Epidemiological Surveillance

The purpose of the study – to determine the antimicrobial resistance of *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri* isolated in Smolensk Region and to develop recommendations for empiric therapy of shigellosis. A total of 88 strains of *S. flexneri* and 69 strains of *S. sonnei* isolated in Smolensk and Smolensk Region during 1998–1999, were tested to 9 antimicrobials: ampicillin (AM), ampicillin/sulbactam (AMS), cefotaxime (CTX), tetracycline (TE), chloramphenicol (CL), nalidixic acid (NLA), nor-

floxacin (NOR), ciprofloxacin (CIP), trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT) by agar dilution method.

High rates of resistance were found in both *S. flexneri* and *S. sonnei*, to: SXT (96,6 and 94,2% respectively), TE (97,7 and 92,8% respectively), CL (93,2 and 50,7% respectively), AM (95,5% and 26,1% respectively) and AMS (95,5 and 23,2%). No resistance to NLA, NOR, CIP and CTX was detected. High rates of multiresistance (defined as resistance to 3 and more antimicrobials) was found: 96,9 and 63,8% in *S. flexneri* and in *S. sonnei*, respectively. Among *S. flexneri* 87,5% of strains were characterized by the AM/AMS/CL/TE/SXT pheno-

Контактный адрес:

Иванов Александр Сергеевич

214019, Смоленск, а/я 5

Эл. почта: alex@cliph.keytown.com

type of resistance and 37,7% of *S. sonnei* strains had SXT/CL/TE one.

CL, TE and SXT lost his efficacy against *Shigella* spp. and can not be recommended for the empirical therapy of shigellosis in Smolensk Region.

Введение

Шигеллезы представляют собой группу инфекционных болезней, вызываемых бактериями рода *Shigella* семейства *Enterobacteriaceae*. Эта группа заболеваний является одной из наиболее частых причин госпитализации в инфекционные стационары по поводу диареи.

Ухудшившаяся в последние годы почти повсеместно эпидемиологическая ситуация привела к тому, что после периода относительной стабильности начался рост заболеваемости острой дизентерией в целом по России. Так, в 90-е годы уровень заболеваемости достигал 57–78 случаев на 100 тыс. населения, а по Смоленской области – 70–100 [1]. В то же время в США регистрируется лишь несколько случаев бактериологически подтвержденной острой дизентерии (в среднем 6) на 100 тыс. населения в год [2].

Отмечается рост как числа больных с тяжелыми формами шигеллеза, так и увеличение летальности. В 1990–1995 гг. летальность при шигеллезах в России возросла в 5 раз по сравнению с предыдущим 20-летием и достигла 1% [3].

Благодаря адекватной антимикробной терапии бактериальной дизентерии сокращаются сроки пребывания больного в стационаре, длительность симптомов болезни, степень их выраженности и период бактериовыделения, снижается риск формирования бактерионосительства [4].

Однако шигеллы обладают высокой способностью к приобретению резистентности к антибактериальным препаратам. Уже в 40-е годы XX века появились штаммы, резистентные к сульфаниламидам, в 50-е – к тетрациклину и хлорамфениколу, в 70-е – к ампициллину, в 80-е – к ко-тримоксазолу [5]. С этого времени процесс накопления в бактериальной популяции резистентных штаммов шигелл приобрел стремительный характер, что, вероятно, связано с нерациональным использованием антибактериальных препаратов, включая самолечение и безрецептурную продажу антибиотиков [6].

Проблема антибиотикорезистентности шигелл в России нуждается в дополнительном изучении в связи с недостатком современных достоверных данных по этой проблеме. В отечественной литературе и методических разработках можно встретить спорные рекомендации по широкому использова-

Quinolones and cephalosporins III remain highly active and can serve as drugs of choice for the treatment of shigellosis.

Key words: shigellosis, *Shigella*, antimicrobial resistance.

нию сульфаниламидов, цефалоспоринов I поколения и даже аминогликозидов [4, 7].

Материал и методы

Исследуемые микроорганизмы – 157 штаммов (не более одного штамма от одного пациента) *Shigella* spp., полученных и реидентифицированных лабораторией Областного центра Госсанэпиднадзора (ОЦГСЭН) с сентября 1998 по апрель 1999 г. в Смоленске и районных центрах Смоленской области: Вязьме, Гагарине, Десногорске, Ельне, Кардымово, Новодугино, Рославле, Сафоново, Сычевке и Ярцево.

Определение чувствительности. Чувствительность определялась к ампициллину, ампицилину/сульбактаму, цефотаксиму, налидиксовой кислоте, ципрофлоксацину, норфлоксацину, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу, тетрациклину. **Минимальную подавляющую концентрацию** (МПК) определяли методом серийных разведений в катионостабилизированном агаре Мюллера–Хинтона II (BBL) [8]. Результаты интерпретировали в соответствии со стандартами NCCLS [9].

Контроль качества. С целью контроля качества определения чувствительности использовали референтные штаммы *E. coli* ATCC 25922 и *E. coli* ATCC 35218.

Результаты исследования

Из 157 протестированных штаммов 88 (56,1%) были *S. flexneri* и 69 (43,9%) – *S. sonnei*. Подавляющее большинство штаммов *S. flexneri* (94,3%) относились к серологическому варианту 2а и только 5 штаммов (5,7%) – к сероварианту 3а.

Из стационаров Смоленска поступило 63 (40,1%) штамма, Рославля – 25 (15,9%), Вязьмы – 21 (13,4%), Ярцево – 17 (10,8%), Кардымово – 10 (6,4%), из других районов – 21 (13,6%).

Для всех штаммов была определена МПК. Значения МПК₅₀ и МПК₉₀, диапазон МПК, результаты интерпретации определения чувствительности, а также распределение значений МПК указаны в табл. 1 и на рис. 1 соответственно.

Более 95% всех штаммов оказались устойчивыми к тетрациклину и триметоприму/сульфаметоксазолу, несколько меньшее количество (74,5%) – к хлорамфениколу. К ампициллину и ампицилли-

Таблица 1. МПК₅₀, МПК₉₀, диапазон МПК (мг/л) и частота (%) резистентных штаммов *S. sonnei* и *S. flexneri*

Препарат	<i>S. sonnei</i> , n=69				<i>S. flexneri</i> , n=88				Все штаммы
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон МПК	R/I, %	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон МПК	R/I, %	R/I, %
Ампициллин	4	4	2–16	26,1/2,9	256	>256	2–256	95,5	65,0/1,3
Ампициллин/ сульбактам	2	2	2–4	23,2/8,7	16	128	1–128	95,5/70,5	63,7/43,3
Цефотаксим	0,03	0,06	0,02–0,12	0	0,06	0,12	0,03–0,12	0	0
Налидиксовая кислота	2	4	1–4	0	2	4	1–4	0	0
Норфлоксацин	0,12	0,5	0,06–1	0	0,12	0,12	0,06–1	0	0
Ципрофлоксацин	0,015	0,03	0,008–0,12	0	0,015	0,03	0,004–0,12	0	0
Хлорамфеникол	128	>256	4–256	50,7	128	>256	2–256	93,2	74,5
Тетрациклин	128	>256	1–256	92,8/1,5	128	>256	1–256	97,7/1,1	95,5/1,3
Ко-тримоксазол	128	128	8–128	94,2	128	128	0,25–128	96,6	95,5

ну/сульбактаму были резистентны 65 и 63,7% штаммов соответственно.

Резистентными и умеренно резистентными как к ампициллину, так и к ампициллину/сульбактаму были 95,5% штаммов *S. flexneri*, устойчивыми к три-метоприму/сульфаметоксазолу – 96,6%, к хлорамфениколу – 93,2%, к тетрациклину – 97,7%. У *S. sonnei* уровень резистентности к ампициллину и ампициллину/сульбактаму составил 26,1 и 23,2% соответственно.

Все штаммы оказались чувствительными к налидиксовой кислоте, норфлоксацину, ципрофлоксацину и цефотаксиму.

По результатам исследования установлены фенотипы резистентности штаммов микроорганизмов рода *Shigella*, изолированных в Смоленской области (табл. 2).

Как следует из табл. 2, среди штаммов *S. flexneri* наиболее часто встречался фенотип резистентности AM/AMS/SXT/CL/TE, в то время как среди *S. sonnei* самыми частыми были SXT/CL/TE и SXT/TE фенотипы.

К 2 и более антибиотикам обладали устойчивостью 96,8% штаммов шигелл, к 3 и более – 82,2%, к 4 и более – 63,7%.

Только один штамм с фенотипом 0 (*S. sonnei*) оказался чувствительным ко всем препаратам.

Обсуждение результатов

По данным исследования, большинство случаев шигеллеза в Смоленске и Смоленской области вызваны *S. flexneri* 2a и *S. sonnei*. Подобная ситуация наблюдалась и в предыдущие годы [1].

Основной проблемой является высокий уровень резистентности шигелл к антибактериальным препаратам, которые обычно рассматриваются в нашей

Таблица 2. Частота фенотипов резистентности *Shigella* spp., %

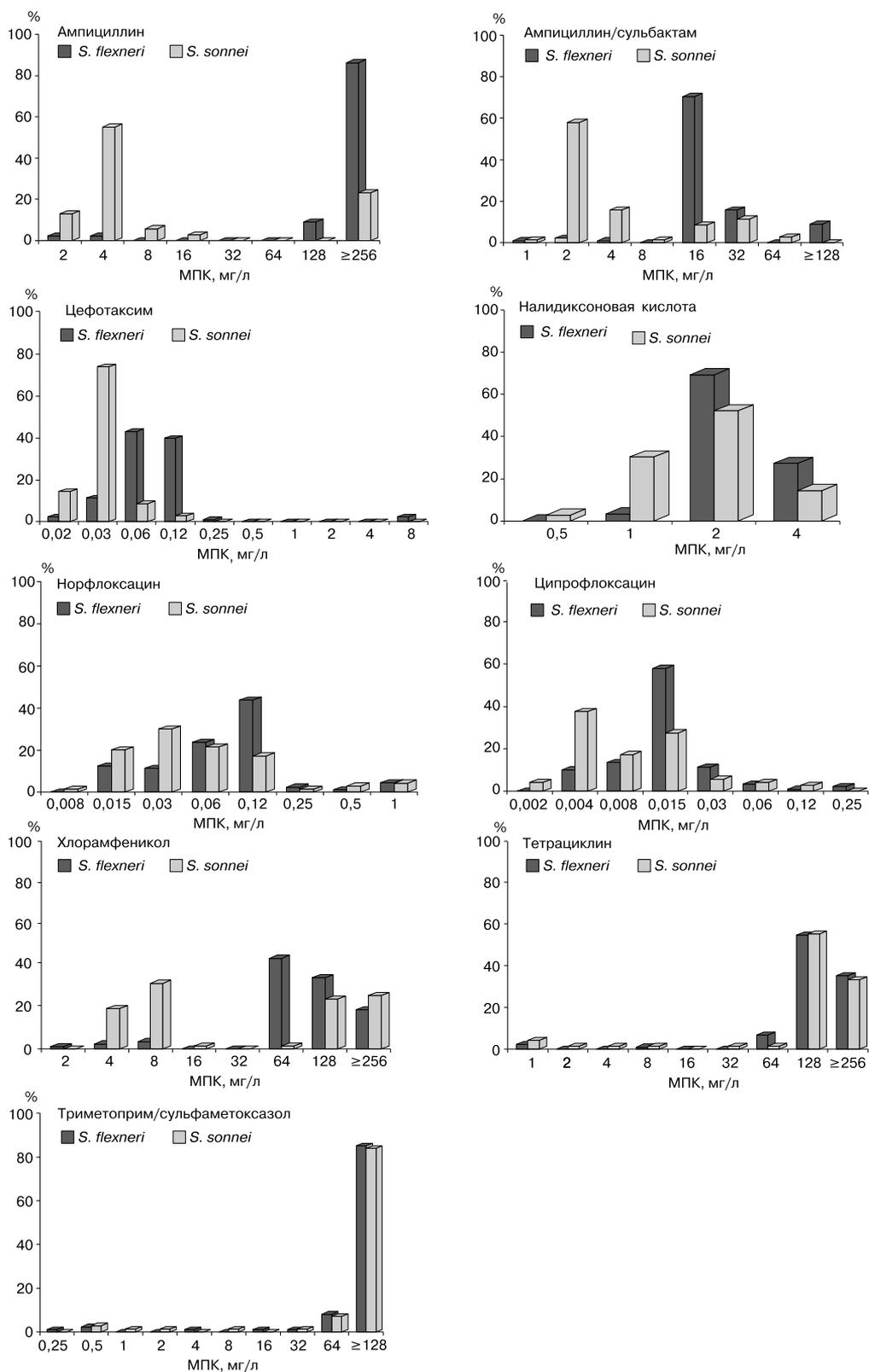
Фенотип	<i>S. sonnei</i> , n=69	<i>S. flexneri</i> , n=88
SXT/CL/TE	37,7	1,1
SXT/TE	30,3	2,4
AM/AMS/SXT/TE	10,1	3,4
AM/AMS/SXT/CL/TE	7,3	87,5
SXT	4,4	1,1
AM/AMS/CL/TE	3,0	3,4
AM/SXT/CL/TE	3,0	0
AM/AMS/TE	1,4	0
AM/AMS/SXT	1,4	0
AM/AMS/SXT/CL	0	1,1
0	1,4	0

AM – ампициллин; AMS – ампициллин/сульбактам; CIP – ципрофлоксацин; SXT – ко-тримоксазол; CL – хлорамфеникол; NOR – норфлоксацин; NLA – налидиксовая кислота; TE – тетрациклин.

стране как препараты выбора для эмпирической терапии шигеллезов. Причем определяющая роль в состоянии антибиотикорезистентности принадлежит *S. flexneri*, уровень резистентности которой к таким широко применяемым в клинической практике препаратам, как ампициллин, ко-тримоксазол, хлорамфеникол и тетрациклин, приближается к 100%.

Отмечена также низкая активность ампициллина/сульбактама в отношении *S. flexneri*, что может быть объяснено продукцией β -лактамаз типа OXA или PSE. Однако данное предположение требует подтверждения молекулярными методами исследования.

В целом *S. sonnei* была более чувствительной, чем *S. flexneri*. Однако частота резистентности к ко-тримоксазолу и тетрациклину составила более 90%,



Распределение МПК *S. flexneri* и *S. sonnei* к протестированным антибиотикам

а к хлорамфениколу были устойчивы более половины штаммов данного микроорганизма.

Актуальной проблемой в Смоленской области стала множественная резистентность шигелл. Так, практически все штаммы были устойчивы с высокими значениями МПК одновременно к триметоприму/сульфаметоксазолу, тетрациклину и в меньшей степени к хлорамфениколу, а *S. flexneri* также и к ампициллину, и ампициллину/сульбактаму.

По данным литературы, такая ситуация встречается нечасто [11–14], что еще раз подчеркивает необходимость получения собственных данных по антибиотикорезистентности и необоснованность "слепой" ориентации исключительно на зарубежные данные.

Учитывая высокую частоту резистентности к триметоприму/сульфаметоксазолу, тетрациклину, хлорамфениколу и ампициллину, нельзя согласиться с некоторыми авторами, до сих пор рекомендующими использование этих препаратов для эмпирической терапии шигеллезов, в частности котримоксазола как препарата первого ряда, а ампициллина – второго [15, 16].

Нами подтверждена высокая активность хинолонов как фторированных, так и нефторированных, а также цефалоспоринов III поколения в отноше-

нии шигелл. В связи с тем, что все штаммы были чувствительны к ципрофлоксацину, норфлоксацину и цефотаксиму, именно эти препараты, в первую очередь фторхинолоны, следует рекомендовать в качестве препаратов выбора для эмпирической терапии шигеллезов вместо утративших свою активность "традиционных" препаратов.

Следует заметить, что применение нефторированных хинолонов (налидиксовая, оксолиниевая и пипимедовая кислоты) следует считать неоправданным, так как, несмотря на достаточно хорошую активность в отношении изученных штаммов, они уступают фторхинолонам, а их применение может привести к снижению чувствительности ко всем хинолонам, включая фторированные производные. Исключением является использование налидиксовой кислоты у детей, у которых применение фторхинолонов противопоказано.

Изучение чувствительности шигелл к препаратам группы аминогликозидов в данном исследовании не проводилось ввиду нецелесообразности, так как, несмотря на активность *in vitro*, эти препараты клинически неэффективны [17]. Таким образом, полученные данные дают основание для коррекции сложившейся практики антибактериальной терапии шигеллеза в Смоленской области.

Литература

1. Информационный бюллетень Смоленского областного Центра ГСЭН. 1998.
2. Lee L. A., Shapiro C. N., Hargrett-Bean N., Tauxe R. V. Hyperendemic shigellosis in the United States: A review of surveillance data for 1967–1988. *J Infect Dis* 1991; 164:894-900.
3. Бродов Л. Е., Ющук Н. Д., Малеев В. В. Диагностика и лечение острых кишечных инфекций. *Эпидемиол и инфекц болезни* 1997; 4:4-6.
4. Покровский В.И., Ющук Н.Д. Бактериальная дизентерия. М.: Медицина; 1994.
5. Canada Communicable Disease Report. 1997 April 15; 23:8.
6. Khalil K., Khan S., Mazhar K, Kaijser B., Lindblom G. Occurrence and susceptibility to antibiotics of Shigella species in stools of hospitalized children with bloody diarrhoea in Pakistan. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58:800-3.
7. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожина В.К. Методические рекомендации по лечению острых кишечных инфекций. СПб: АПО; 1995.
8. Isenberg H. D., editor. Essential Procedures for Clinical Microbiology. Washington, DC: ASM Press; 1998.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard – 5th ed. NCCLS Document M7-A4; 2000. p. 20(2).
10. Bratoeva M.P., John J.F. In vitro R-plasmid transfer in a patient with mixed infection of shigella dysentery. *Epidemiol Infect* 1994; 112:247-52.
11. Jensen G., Wandall D., Gaarslev K., Panavas S., Gutschik E. Antibiotic resistance in Shigella and Salmonella in a region of Lithuania. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:872-5.
12. Willke A., Arman D., et al. Resistance of Salmonella and Shigella in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 1999; 9:588-90.
13. Dutta S., Mahapatra T., Dutta P., Mitra U., Dasgupta S. Serotypes and antimicrobial susceptibility patterns of Shigella species isolated from children in Calcutta, India. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:298-9.
14. Navia M., Capitano L., Ruiz J., Vargas M., Urassa H., Schelleberg D., Gascon J., Vila J. Typing and characterization of mechanisms of resistance of Shigella spp. isolated from feces of children under 5 years of age from Ifakara, Tanzania. *J Clin Microb* 1999; 10:3113-7.
15. Jones R. N., Pfaller M. A., Cormican M. G. Infectious Diseases: Principles and Practice of Antimicrobial Therapy. In: Speight T. M., Holford N. H., editors. Avery's Drug Treatment. 4–th ed. Auckland: Adis International; 1997. p. 1455-514.
16. Kotloff K. L. Shigellosis. In: Burg F. D., Wald E. R., Ingelfinger J. R., Polin R. A., editors. Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy. Philadelphia: Saunders; 1999. p. 49-51.
17. Flores A., Araque M., Vizcaya L. Multiresistant Shigella species isolated from pediatric patients with acute diarrhoeal disease. *Am J Med Sci* 1998; 316:379-84.