

**С.В. ХАЛИУЛЛИНА, В.А. АНОХИН, Е.С. ГЕРАСИМОВА, Н.С. ЛЕОНТЬЕВА,
Л.М. МАЛЫШЕВА, И.А. ГУТОР**

Казанский государственный медицинский университет

Республиканская клиническая инфекционная больница Минздрава РТ, г. Казань

Антибиотикорезистентность современных возбудителей внебольничных бактериальных кишечных инфекций у детей

Анохин Владимир Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой детских инфекционных болезней

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: (843) 267-81-00, e-mail: anochin56@mail.ru

Проведена оценка чувствительности штаммов Shigella spp. и Salmonella spp., выделенных из кишечника детей с острыми бактериальными диареями, к используемым в терапевтической практике антимикробным препаратам. Показано доминирование шигелл и сальмонелл в качестве основной этиологической причины инвазивных диарей у детей. Препаратами стартовой терапии остаются цефалоспорины II и III поколений, аминогликозиды, а также ко-тримоксазол.

Ключевые слова: кишечные инфекции, бактерии, лечение.

**S.V. KHALIULLINA, V.A. ANOKHIN, E.S. GERASIMOVA, N.S. LEONTEVA,
L.M. MALYSHEVA, I.A. GUTOR**

Antibiotic resistance of modern causative agent of out-of-hospital bacterial intestinal infections at children

The estimation of sensitivity strains Shigella spp and Salmonella spp., allocated from intestine of children with acute bacterial diarrheas, to antimicrobial preparations used in a therapeutic practice is conducted. Domination shigellas and salmonellas as the basic aethiology the reasons invasive diarrheas at children is shown. Preparations of starting therapy remain cephalosporins II and III generations, aminoglycoside and also co-trimaxazole.

Keywords: intestinal infections, bacteria, treatment.

Современный принцип деления всех клинических вариантов острых кишечных инфекций (ОКИ) по характеру развивающейся при этих заболеваниях диареи позволил в значительной мере систематизировать, а в ряде случаев и принципиально изменить терапевтические подходы в работе с больными детьми. При очевидном доминировании в структуре ОКИ вирусных заболеваний, развитие воспали-

тельных изменений в слизистой, проявляющихся развитием инвазивной или, как это принято называть в современной зарубежной литературе, «кровянистой» диареи связывается с микробами семейства энтеробактерий, в частности, родов Shigella и Salmonella [7].

По данным Центра гигиены и эпидемиологии в РТ, общая структура инвазивных ОКИ в 2008 году претерпела значи-

Таблица 1
Чувствительность штаммов *Salmonella* spp. к антибактериальным препаратам, %

Тестируемые препараты	Собственные данные (n=158)			Ахметова Л.И и соавт. (Екатеринбург, 1999)			Sedrakyan A.N., (Армения, 2007)			Hamidian M et all [2009], Akoachere JF et all [2009], Kasimoglu Dogru A et all [2009]
	Ч	УЧ	У	Ч	УЧ	У	Ч	УЧ	У	У
AM	75,5	13,5	11	83,3	10,6	6,1	10	20	70	13-15,5
AMX	97,5	-	2,5							
CF	97,8	1,1	1,1				13	-	97	2,3
CFM	98,3	0,85	0,85	98,5	-	1,5	12	6	82	2,3
CFN	100	-	-	97	1,5	1,5	18	3	89	0
CFD	100	-	-				19	12,5	68,5	
CL	86,9	-	13,1				23	7	70	4-14,7
GE	91,7	-	8,3				29	22	49	0-16
AN	100	-	-							9,4
CIP	100	-	-	100	-	-	98	-	2	0-1,4
SXT	100	-	-	93,9	-	6,1				36,4

Ч — чувствительные штаммы, УЧ — умеренно чувствительные, У — устойчивые

тельные изменения: так, на фоне снижения доли микробиологически подтвержденной бактериальной дизентерии (шигеллеза) на 39% в сравнении с 2007 годом, отмечен рост числа заболевших сальмонеллезом. Заболеваемость сальмонеллезом выросла на 16,5%. Как показывают наблюдения, в межэпидемический по этим инфекциям период показатель заболеваемости остается также достаточно высоким. Так, в январе-марте 2008 года годовой прирост составил 23%. Практически те же показатели зарегистрированы по регионам России: к январю 2009 года рост заболеваемости сальмонеллезом равнялся 12,2% в сравнении с аналогичным периодом прошлого года.

Вопрос этиотропной терапии острых бактериальных кишечных инфекций достаточно сложен: с одной стороны, использование антибиотиков при легких и среднетяжелых формах инвазивных диарей ряд исследователей считает нецелесообразным, с другой — есть указания на то, что применение данной группы препаратов уменьшает и длительность лихорадочного периода, и выраженность диарейного синдрома [8]. Антибактериальная терапия сокращает период бактериовыделения, снижает риск формирования бактерионосительства [3, 13]. Согласно современным рекомендациям, антибактери-

альные препараты показаны при инвазивных и секреторных диареях у детей раннего возраста, а также пациентам всех возрастных групп при тяжелых формах инвазивных диарей, брюшном тифе, кишечном амебиазе и холере [7]. Эффективность лечения инвазивных диарей зависит в немалой мере от правильно подобранной этиотропной терапии. В идеале антибактериальные препараты должны назначаться индивидуально, с учетом чувствительности выделенного возбудителя в каждом конкретном случае. Однако в условиях практического здравоохранения этот вариант, особенно на этапе стартовой терапии, неприменим по понятным причинам. Поэтому и знание современного спектра чувствительных к определенным антибиотикам возбудителей ОКИ, и проведение мониторинга их (этих возбудителей) резистентности к наиболее используемым в практике химиопрепаратам, безусловно, необходимые составляющие современной терапевтической тактики.

Цель настоящего исследования — оценка чувствительности штаммов *Shigella* spp. и *Salmonella* spp., выделенных из кишечника детей с острыми бактериальными диареями к используемым в терапевтической практике антимикробным препаратам.

Материалы и методы

Работа проводилась на базе Республиканской клинической инфекционной больницы МЗ РТ г. Казани в период с 2007 по 2009 годы. Определяли чувствительность к антимикробным препаратам *Shigella* spp. и *Salmonella* spp., выделенных у детей, находящихся в стационаре с диагнозом «острая кишечная инфекция». Оценивались показатели 158 штаммов сальмонелл, в том числе 134 культуры *S. enteritidis*, 9 культур *S. typhimurium* и 14 сальмонелл других видов; 22 штамма шигелл, в том числе 17 культур *S. sonnei* и 5 — *S. flexneri*. Чувствительность микроорганизмов к ампициллину/АМ, амоксициллину/АМХ, цефазолину/CF, цефотаксиму/CFM, цефтриаксону/CFN, цефтазидиму/CFD, хлорамфениколу/CL, гентамицину/GE, амикацину/AN, ципрофлоксацину/CIP, триметоприму/сульфаметоксазолу (ко-тримоксазолу)/SXT определяли диско-диффузионным методом в соответствии со стандартами NCCLS. Контроль качества определения чувствительности проводили с использованием штаммов *Escherichia coli* ATCC 25922 и ATCC 35218 [10].

Результаты исследования

Из кишечника детей, поступивших в отделение острых кишечных инфекций ДИБ г. Казани с клиникой инвазивной диареи, было выделено 158 штаммов сальмонелл. Подавляющее большинство штаммов, выделенных из кала больных сальмонеллезом, относилось к серотипам *S. enteritidis* (84,8%). Результаты собственных исследований в сравнении с данными других исследователей приведены в таблице 1.

Известно, что среди возбудителей бактериальных кишечных инфекций, в том числе сальмонелл, выделенных в разных географических зонах, существуют значительные различия в частоте распространения антибиотикорезистентности [1, 2, 5, 6, 11]. Это утверждение наглядно иллюстрирует приведенные в таблице данные. Так, если в нашем исследовании тестированные штаммы сальмонелл сохраняли высокую чувствительность (практически 100%) к различным группам антибиотиков (амоксициллину, цефалоспорином I, III поколений, аминогликозидам, фторхинолонам, триметоприму/сульфаметоксазолу), то для *S. typhimurium*, выделенных на других территориях, характерна крайне высокая устойчивость (более 50%) ко всем перечисленным препаратам [11]. Возможно, столь высокая резистентность *S. typhimurium* является результатом внутрибольничного их распространения, о чем дополнительно указывается авторами статьи. Устойчивость к цефалоспорином III поколения *S. typhimurium* связана с достаточно быстрым распространением β-лактамаз расширенного спектра группы CTX-M, впервые выявленных на территории России в 1996 году [4].

Абсолютная чувствительность сальмонелл к фторхинолонам объясняется, на наш взгляд, крайне редким использованием их в педиатрической практике. Снижение частоты применения ко-тримоксазола в последнее время также привело к восстановлению чувствительности сальмонелл к этому препарату. Так, в нашем исследовании все тестированные штаммы были чувствительны к триметоприму/сульфаметоксазолу. По-прежнему сохраняется высокая чувствительность *Salmonella* spp. к аминогликозидам.

Множественная устойчивость к антибактериальным препаратам в нашем исследовании была выявлена только в одном случае — *S. typhimurium* с фенотипом резистентности AM/CF/CFN/CFD/CL. Один штамм *S. enteritidis* был нечувствителен к трем антибиотикам (фенотип AM/GE/CL).

Спектр антибиотикорезистентности *Shigella* spp. был изучен на 22 штаммах (*S. sonnei* — 17 культур и *S. flexneri* — 5). Результаты представлены в таблице 2:

Сохраняется высокая чувствительность (>86%) шигелл к основным группам антибиотиков, используемым в стационарах: цефалоспорином, аминогликозидам. К сожалению, достаточно высокая резистентность шигелл к ампициллину (в 72,7% случаев) практически исключает этот препарат из протоколов лечения острых диарей с клиникой дистальных колитов. Препаратами резерва в лечении тяжелых форм шигеллезов остаются фторированные хинолоны.

Результаты наших исследований в целом совпадают с литературными данными. Так, чувствительность шигелл (преимущественно *S. flexneri*) к ампициллину, по данным ряда авторов, практически отсутствует, составляя не более 1,8–4,5% [3, 13]. Сохраняется высокая чувствительность *Shigella* spp. к цефалоспорином III поколения — 97,6–100% [2, 13]. Спектр антибиотикорезистентности шигелл в Индии (2009 год) сходен с нашими данными: штаммы, чувствительные к ампициллину, встречаются лишь в 32% случаев, к хлорамфениколу — в 52%, к цефтриаксону сохраняется абсолютная чувствительность [12]. Подобные исследования проводили в 2009 году в Африке. Резистентность к ампициллину выявлена у 56% штаммов *Shigella* spp., к хлорамфениколу — у 52%. Чувствительность к цефтриаксону и ципрофлоксацину регистрировали у 100% протестированных штаммов шигелл [9].

Обсуждение

Проведенные исследования подтвердили общероссийские тенденции последних лет в изменении спектра бактериальных кишечных инфекций у детей: в РТ отмечается рост числа случаев сальмонеллезной инфекции при умеренном снижении заболеваемости шигеллезами. В 2008 году доля детей, госпитализированных в отделение кишечных инфекций с диагнозом «дизентерия», составила менее 1%.

Согласно современным протоколам ведения больных с ОКИ, ранний возраст пациентов с инвазивными формами бактериальных кишечных инфекций требует назначения им этиотропной антибактериальной терапии. Проведенные нами исследования позволяют рекомендовать начало эффективной стартовой терапии до определения вида возбудителя и его антибиотикорезистентности.

Мы вновь убедились, что сохраняется чувствительность сальмонелл к широкому спектру антибактериальных препаратов. Большинство тестированных штаммов шигелл оказались нечувствительными к полусинтетическим пенициллинам. Вероятно, это связано с продукцией грамотрицательными бактериями β-лактамаз широкого спектра, которые гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения [14]. К сожалению, возможности диско-диффузионного метода не позволяют подтвердить или опровергнуть это предположение. В настоящее время немалое значение для клинической практики имеют и плазмидные β-лактамазы расширенного спектра, поскольку именно они способны разрушать цефалоспорины III и, в меньшей степени, IV поколений. Анализ собственных и отечественных литературных данных позволяет вывести о том, что штаммы *Salmonella* spp. и *Shigella* spp., обладающие этим набором ферментов, пока не получили широкого распространения. *S. flexneri* в сравнении с *S. sonnei* обладают большей резистентностью к хлорамфениколу и цефазолину.

Высокая чувствительность сальмонелл к триметоприму/сульфаметоксазолу (100%), вероятно, объясняется тем, что

Таблица 2

Чувствительность штаммов *Shigella spp.* к антибактериальным препаратам (n=22), %

Тестируемые антибиотики	Процент чувствительных штаммов	Процент умеренно чувствительных штаммов	Процент устойчивых штаммов
AM	4,5	22,8	72,7
CF	86,5	9	4,5
CFM	95,2	4,5	-
CFN	100	-	-
CFD	100	-	-
CL	77,8	-	22,2
AN	90,9	9,1	-
CIP	100	-	-

сульфаниламиды практически перестали использовать при лечении ОКИ в последние годы. Отсутствие устойчивости изученных штаммов к фторхинолонам связано, на наш взгляд, с несколькими хорошо известными причинами: во-первых, препараты этой группы практически не используются в педиатрической практике (то есть в группе наиболее «активных потребителей» антибактериальных препаратов) и, во-вторых, резистентность к ним энтеробактерий, как показали наблюдения, формируется достаточно медленно [3].

Таким образом, анализ современной клинико-эпидемиологической ситуации подтвердил доминирование шигелл и сальмонелл в качестве основной этиологической причины так называемых «кровянистых» или инвазивных диарей у детей на сегодняшний день. Вопреки бытующему мнению о значительном росте резистентности классических возбудителей кишечных инфекций к основным антимикробным препаратам, наши данные показывают, что такого рода тенденция не наблюдается в отечественной практике: по-прежнему шигеллы и сальмонеллы, вызвавшие внебольничную дизентерию или сальмонеллез, чувствительны к антибиотикам основных групп лекарственных препаратов. С очевидностью лишь можно утверждать, что полусинтетические пенициллины не могут являться препаратами стартовой терапии из-за достаточно высокого уровня резистентности к ним изучаемых микробов. Препаратами выбора по-прежнему остаются цефалоспорины II и III поколений и аминогликозиды. К числу препаратов, которые могут быть также рекомендованы для лечения детей с бактериальными ОКИ с полным основанием может быть отнесен ко-тримоксазол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akoachere JF, Tanih NF, Ndip LM, Ndip RN. *J Health Popul Nutr.* 2009;27(5):612–8.

2. Ахметова Л.И., Розанова С.М. Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов шигелл и сальмонелл, выделенных в Екатеринбурге. *КМАХ* 2000; 2: 3:58–62.

3. Дьяченко А.Г., Руденко С.С., Галушко Н.А. с соавт. Биологические свойства шигелл, изолированных в Северо-восточном регионе Украины в 1996-2003 гг. *Анализ Мечниковского Института* 2005; 1: 84–88.

4. Gazouli M, Sidorenko SV, Tzelepi E, Kozlova NS, Gladin DP, Tzouveleki LS. A plasmid-mediated beta-lactamase conferring resistance to cefotaxime in a *Salmonella Typhimurium* clone found in St Petersburg, Russia. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 41: 119–21.

5. Hamidian M, Tajbakhsh M, Walther-Rasmussen J, Zali MR. *Jpn J Infect Dis.* 2009 ;62(5): 368–71.

6. Kasimoglu Dogru A, Ayaz ND, Gencay YE. *Trop Anim Health Prod.* 2009; 28. [Epub ahead of print]

7. Лечение диареи: учебное пособие для врачей и других категорий медработников старшего звена. ВОЗ, 2006

8. Лобзин Ю.В., Якушин С.Б., Захаренко С.М. Практические рекомендации по ведению пациентов с инфекционной диареей. *КМАХ* 2001; 3: 2: 163–182

9. Mandomando I, Jaitilal D, Pons MJ - *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(6): 2450–4.

10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; ninth informational supplement. 1999; 19:72–6.

11. Sedrakyan A.N., Mnacakanyan A.A., Gevorgyan Z.U., Arakelova K.A. Monitoring of antibiotic resistance of salmonella strains circulating in Armenia. *National Academy of sciences of RA. Electronic journal of natural sciences.* 2007; 1: 87–93.

12. Srinivasa H, Baijayanti M, Raksha Y. *Indian J Med Microbiol.* 2009; 27(4): 358-60.

13. Строчунский Л.С., Кречикова О.И., Иванов А.С. Антимикробная резистентность шигелл в Смоленской области в 1998-1999 годах. *КМАХ* 2000; 2: 2: 65–69.

14. Яковлев В.П., Яковлев С.В., Александрова И.А. и др. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Москва «Литтерра», 2003. С.507.