Инфекция и иммунитет
2011, Т. 1, № 4, с. 303–310

МНОГООБРАЗИЕ МЕХАНИЗМОВ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ САЛЬМОНЕЛЛ

Л.А. Кафтырева, С.А. Егорова, М.А. Макарова, А.В. Забровская, З.Н. Матвеева, Л.В. Сужаева, Е.В. Войтенкова

Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург

Резюме. В обзоре представлены сведения по резистентности к антимикробным препаратам сальмонелл разных сероваров. Описаны фенотипы резистентности и основные механизмы ее формирования к препаратам различных групп. Приведены сравнительные данные по антибиотикоустойчивости широко распространенных сероваров сальмонелл в мире и в Российской Федерации (*S. Typhimurium* DT104, *S. Newport*, *S. Virchow*, *S. Enteritidis*), а также эпидемиологические особенности факторов передачи этих возбудителей. Особое внимание уделено генетическим детерминантам, кодирующим устойчивость энтеробактерий, а также мобильным генетическим элементам (интегроны, плазмиды, островки патогенности), участвующим в распространении резистентности.

Ключевые слова: сальмонеллы, резистентность, антибактериальные препараты, хинолоны, β-лактамаза.

DIVERSITY OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE MECHANISMS IN SALMONELLA

Kaftyreva L.A., Egorova S.A., Makarova M.A., Zabrovskaya A.V., Matveeva Z.N., Suzhaeva L.V., Voitenkova E.V.

Abstract. Current review presents information on the antimicrobial resistance of Salmonella of various serotypes. The phenotypes of resistance and the main resistance mechanisms to the antimicrobials of various groups are described. Comparison data on the resistance to antimicrobials of Salmonella serological variants, which circulate worldwide including the Russian Federation (*S. Typhimurium* DT104, *S. Newport*, *S. Virchow*, *S. Enteritidis*) are shown. Moreover, epidemiological characteristics of transmission factors related to these pathogens are discussed. Special attention is given to genetic determinants, which encode the resistance of *Enterobacteriaceae*, as well as mobile genetic elements (integrons, plasmids, pathogenicity islands), which are involved in the spread of resistance. ***(Infekc. immun., 2011, vol. 1, N 4, p. 303–310)***

Key words: Salmonella, resistance, antimicrobials, quinolones, β-lactamase.

Сальмонеллы, как грамотрицательные микроорганизмы, обладают природной чувствительностью к широкому спектру антибактериальных препаратов (АБП): бета-лактамам (аминопенициллины, карбоксипенициллины, ингибиторзащищенные пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы), аминогликозидам (стрептомицин, канамицин, гентамицин, тобрамицин, амикацин), хинолонам (налидиксовая кислота) и фторхинолонам (ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин и др.), тетрациклинам (тетрациклин, доксициклин), полимиксинам, сульфаниламидам и ко-тримоксазолу, нитрофуранам (нифуроксазид, нифурантел, фуразолидон) и препаратам других групп (фосфомицину, хлорамфениколу) [4].

В качестве эмпирической терапии сальмонеллезной инфекции в разные периоды использовали хлорамфеникол, ампициллин, ко-тримоксазол. В дальнейшем, в связи с появлением устойчивости к этим «традицион-

поступила в редакцию 16.05.2011
принята к печати 28.06.2011

© Кафтырева Л.А. и соавт., 2011

Адрес для переписки:
Кафтырева Лидия Алексеевна,
д.м.н., профессор, зав. лабораторией кишечных инфекций Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, НИИЭМ имени Пастера.
Тел.: (812) 232-48-83 (служебн.)
Факс: (812) 232-92-17.
E-mail: pasteur@LK14290.spb.edu

ным» препаратам, для лечения сальмонеллезов стали применять фторхинолоновые препараты и цефалоспорины расширенного спектра (ЦРС) [4].

Поскольку в настоящее время отмечен неуклонный рост резистентности штаммов энтеробактерий к большинству препаратов, применяющихся для терапии инфекционных заболеваний, у выделенных возбудителей необходимо в обязательном порядке определять чувствительность к АБП не только с целью назначения адекватной этиотропной терапии, но и с целью осуществления мониторинга чувствительности к различным АБП. В европейских странах и США осуществляется постоянный надзор за резистентностью штаммов «нетифоидных» сальмонелл. В первую очередь проводят мониторинг устойчивости к хинолонам и ЦРС, а также множественной резистентности к АБП [21].

Устойчивость к хинолонам

Нефторированные препараты класса хинолонов (налидиксовая кислота) применяются в основном для лечения инфекций мочевыводящих путей. В настоящее время высока популярность фторированных хинолонов, обладающих улучшенными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами: ципрофлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина и др. Широкое применение данных препаратов неизбежно привело к появлению резистентности. У грамотрицательных бактерий ведущим механизмом устойчивости к хинолонам и фторхинолонам является модификация основной мишени этих препаратов — бактериального фермента ДНК-гиразы, участвующей в репликации ДНК. Более 90% случаев резистентности к хинолонам обусловлены точечными единичными мутациями в хромосомных генах, кодирующих синтез ДНК-гиразы (гены *gyrA* и *gyrB*), что приводит к изменению структуры фермента-мишени. Вторая мишень фторхинолонов — топоизомераза IV (ген *parC*). Единичные мутации в гене *gyrA* или *gyrB* приводят к развитию резистентности к налидиксовой кислоте и сравнительно небольшому увеличению минимальной подавляющей концентрации (МПК) фторхинолонов, а дополнительные мутации в одном из этих генов, либо в гене *parC* — к более высокому уровню резистентности к фторхинолонам. Таким образом, появление резистентности к налидиксовой кислоте свидетельствует о запуске механизма резистентности ко всем хинолонам [4]. Как правило, штаммы, резистентные к налидиксовой кислоте, характеризуются сниженной чувствительностью к фторхинолонам (МПК ципрофлоксацина 0,125–1,0 мг/л), хотя при тестировании их в лаборатории они рассматриваются как чувствительные к фторированным хинолонам, согласно действующим критериям оценки (МПК ≤ 1 мг/л) [3]. В связи с этим целесообразно включить налидиксовую кислоту в перечень препаратов, обязательных для тестирования штаммов сальмонелл. Так как диско-диффузионный метод не позволяет уловить низкие уровни устойчивости к ципрофлоксацину, у штаммов, резистентных к налидиксовой кислоте, необходимо определять МПК ципрофлоксацина или других фторхинолонов [5]. Кроме того, в последние годы появились сообщения о штаммах сальмонелл, полностью устойчивых к ципрофлоксацину (МПК ≥ 4 мг/л). Углубленное исследование таких штаммов, относящихся к серовару *S. Typhimurium*, проведенное в Китае, показало, что устойчивость была обусловлена тремя хромосомными мутациями в генах *gyrA* и *parC*, а некоторые штаммы имели дополнительную мутацию в *parE* [9].

Кроме резистентности, вызванной хромосомными мутациями, возможно возникновение устойчивости, обусловленное плазмидно-кодируемыми механизмами. Плазмидные гены, ответственные за устойчивость к хинолонам: *qnr* — ген (кодирует протеин, защищающий ДНК-гиразу от воздействия хинолонов), а также ген *aac(6')-Ib-cr* (кодирует аминогликозидмодифицирующий фермент, обладающий, кроме того, активностью против ципрофлоксацина). Такие штаммы характеризуются небольшим повышением МПК ципрофлоксацина (0,25–1 мг/л), при этом могут оставаться чувствительными к налидиксовой кислоте (МИК 8–16 мг/л) [27].

В настоящее время во многих странах мира выделены штаммы сальмонелл, характеризующиеся сниженной чувствительностью к фторхинолонам (МИК ципрофлоксацина 0,125–1,0 мг/л). Так, по суммарным данным за 2004 г. в европейских странах отмечалось значительное увеличение доли штаммов, устойчивых к налидиксовой кислоте (2000 г. — 14%, 2004 г. — 20%), доля штаммов, полностью устойчивых к ципрофлоксацину в популяции *S. Typhimurium* составляла 4%, среди *S. Virchow* — 1% [19]. Исследования, проведенные в Европе, показали низкую распространенность *qnr* генов (плазмидная резистентность к хинолонам)

у сальмонелл. Они были обнаружены у сальмонелл сероваров *S. Concord*, *S. Corvallis*, *S. Stanley*, *S. Virchow*, *S. Typhimurium*, *S. Virginia* [22].

В США по данным национальной системы мониторинга резистентности (NARMS) в 2008 г. доля штаммов сальмонелл, устойчивых к налидиксовой кислоте, составила 2%, причем большая часть резистентных штаммов относились к серовару *S. Enteritidis* (61,7%). Мониторинг чувствительности *S. Enteritidis* к хинолонам является одной из основных задач NARMS [21].

По данным исследований, проведенных в Санкт-Петербургском НИИЭМ имени Пастера, у штаммов «нетифоидных» сальмонелл, выделенных из продуктов животного происхождения на территории Северо-Западного федерального округа в 2004–2009 гг., доля штаммов, устойчивых к налидиксовой кислоте, составила 53,3% [1]. В настоящее время в России большинство штаммов *S. Typhi* устойчивы к налидиксовой кислоте и характеризуются пониженной чувствительностью к ципрофлоксацину [2], причем возбудители брюшного тифа с такой характеристикой широко распространены в настоящее время в различных регионах Азии (включая бывшие республики СССР): Таджикистане, Узбекистане, Вьетнаме, Индии, Пакистане, Бангладеше, а также в развитых странах — США и Великобритания [6, 20, 22, 26, 29].

Результаты рандомизированных исследований показали, что если возбудитель сальмонеллеза характеризуется устойчивостью к налидиксовой кислоте и сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину (МИК > 0,125 мг/л), то лечение фторхинолонами может быть неэффективно [8].

Некоторые исследования показали потенциальную возможность использования гатифлоксацина (фторхинолон нового поколения) и азитромицина при лечении сальмонеллезов, вызванных возбудителями со сниженной чувствительностью к фторхинолонам, поскольку указанные препараты обладают большей активностью, чем ципро- и офлоксацин. В то же время гатифлоксацин не эффективен против полностью устойчивых штаммов, циркулирующих в настоящее время в Индии [22].

Устойчивость к цефалоспоринам расширенного спектра

В 1980-х годах во многих странах стали регистрироваться случаи выделения штаммов сальмонелл, устойчивых к ЦРС, хотя в настоящее время их доля продолжает оставаться невысокой. В Европе в 2004 г. отмечалось снижение резистентности к цефотаксиму с 0,7 до 0,2% [19]. В США в 2008 г. доля штаммов сальмонелл, устойчивых к цефтриаксону составила 2,9%, при этом была максимальной (12,3%) среди штаммов *S. Newport* [21]. В России при исследовании сальмонелл, выделенных от людей в 2003–2005 гг., доля таких штаммов не превышала 0,2% [12].

Механизмы резистентности микроорганизмов к современным ЦРС разнообразны, однако наибольшее значение имеет продукция β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) молекулярного класса А («классические» БЛРС), а также молекулярного класса С (цефалоспориназы AmpC). БЛРС различных классов изучены у штаммов сальмонелл в разных регионах земного шара. Так, штаммы, продуцирующие цефотаксимазы CTX-M, обнаружены у *S. Typhimurium*, *S. Concord*, *S. Enteritidis*, *S. Virchow* и *S. Oranienburg* [11, 12, 15, 24]. Продукция AmpC-β-лактамаз, в первую очередь CMY, отмечена в основном у *S. Newport*. Частота выделения таких штаммов особенно высока в США, где они представляют в настоящее время серьезную проблему [23]. По данным NARMS 96% штаммов сальмонелл, устойчивых к ЦРС, выделенных от людей в 2005–2006 гг., продуцировали β-лактамазу CMY [23], а среди штаммов, выделенных из мяса, устойчивость к бета-лактамным антибиотикам была обусловлена bla_{CMY} генами у 50% резистентных штаммов [32]. Во Франции в 2000–2005 гг. также были выделены штаммы *S. Newport*, содержащие гены bla_{CMY-2} [13].

В рамках программы по надзору за сальмонеллезами в лабораторию кишечных инфекций Санкт-Петербургского НИИЭМ имени Пастера поступали для дальнейшего изучения штаммы сальмонелл, выделенные от людей и из пищевых продуктов, резистентные к ЦРС. Так, в 2003 г. в Санкт-Петербурге были выделены штаммы *S. Newport* и *S. Virhow*, в 2004 г. в двух городах центральной части РФ — *S. Virhow*, в 2009 г. — *S. Abony*. Из продуктов животного происхождения были выделены в 2005 г. — *S. Dublin*, в 2006 и 2009 гг. — *S. Kentucky*. Штаммы сальмонелл, выделенные от людей (*S. Virchow*, *S. Newport*, *S. Abony*), продуцировали БЛРС класса CTX-M. Сальмонеллы, выделенные из мясных продуктов, продуцировали AmpC-β-лактамазы класса CMY. Характеристика штаммов представлена в табл. 1.

ТАБЛИЦА 1. ШТАММЫ *SALMONELLA*, ПРОДУЦИРУЮЩИЕ БЛРС

Серовар	Год выделения	Источник	Место выделения	БЛРС
S. Virchow	2003	взрослый пациент	Санкт-Петербург	CTX-M-3
S. Virchow	2003	взрослый пациент	Н. Новгород	CTX-M-3
S. Virchow	2006	внешняя среда стационара	Владимир	CTX-M-3
S. Newport	2003	взрослый пациент	Санкт-Петербург	CMY-2
S.Abony	2009	новорожденный	Уральский ФО	CTX-M-1
S. Dublin	2005	мясо крупного рогатого скота, отечественное	Санкт-Петербург	CMY
S. Kentucky	2006	фарш куриный импортный	Санкт-Петербург	CMY
S. Kentucky	2009	фарш куриный импортный	Санкт-Петербург	CMY

Значительный рост распространенности штаммов, устойчивых к ЦРС, отмечен даже в странах со средним и низким доходами, где использование цефалоспоринов ограничено из-за их относительно высокой стоимости. В Мексике доля штаммов *S. Typhimurium*, продуцирующих CMY-2 лактамазу выросла с 0% в 2000–2001 гг. до 75% в 2004–2005 гг. *S. Typhimurium* были выделены от больных сальмонеллезом детей, а также из проб мяса, реализованного в розничной торговой сети и содержимого кишечника свиней [31]. В Южной Африке штаммы сальмонелл (*S. Typhimurium* и *S. Isangi*), выделенные от детей, продуцировали БЛРС классов: SHV, TEM, CTX-M, CMY-2 и OXA-1 [33].

Множественная устойчивость к АБП различных групп

В последние десятилетия в различных странах мира среди штаммов *Salmonella*, выделенных от людей, животных и сельскохозяйственных продуктов, появилась и растет устойчивость к АБП, особенно активно используемым в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве. Наибольшую проблему представляют штаммы с множественной резистентностью — «полирезистентные» к АБП различных групп.

Несмотря на то, что в последние 25 лет *S. Enteritidis* остается ведущим сероваром, вызывающим заболевания у людей, животных, а также часто выделяющимся из различных продуктов животного происхождения в России и во многих странах мира, — для этого серовара не характерна множественная устойчивость к АБП, хотя устойчивость к хинолонам (налидиксовой кислоте) наиболее часто встречается именно среди штаммов данного серовара: в США в 2008 г. составляла 6,6%, в Европе в 2004 г. — 26% [19, 21].

Фенотип множественной резистентности характерен для сальмонелл других сероваров (*S. Typhimurium* и *S. Newport*). В США в 2008 г. 9,4% штаммов сальмонелл характеризовались множественной резистентностью. Причем она наблюдалась у 27,7% штаммов *S. Typhimurium*, что составляло 50% от всех полирезистентных сальмонелл и у 13,5% *S. Newport* (доля полирезистентных штаммов среди ведущего серовара сальмонеллезов, *S. Enteritidis,* была невысока — 0,2%). Основной фенотип множественной резистентности включал устойчивость к ампициллину, хлорамфениколу, стрептомицину, сульфаниламидам и тетрациклину. Около 2,0% сальмонелл имели дополнительную устойчивость к амоксициллину/клавулановой кислоте и цефтиофуру (11,5% среди *S. Newport* и 2,0% среди *S. Typhimurium*) [21]. Данные, представленные европейской системой надзора Enter-net, свидетельствуют, что в 2004 г. множественной устойчивостью характеризовались 15% штаммов сальмонелл. Причем, около 50% таких штаммов относились к *S. Typhimurium*. В Англии и Уэльсе преобладали *S. Virchow* и *S. Hadar*, среди которых доля полирезистентных штаммов составляла 36 и 37% соответственно [19, 30].

Значительный вклад в процесс распространения множественной резистентности связан с эпидемическим распространением в конце XX века полирезистентных штаммов *S. Typhimurium* фаготипа 104 (multi-drug resistant — MDR *S. Typhimurium* DT104). Впер-

вые такие штаммы были выделены в конце 1980-х гг. в Великобритании от крупного рогатого скота и людей, а впоследствии их стали выделять от кур, овец и свиней. Заболевания людей, вызванные этим возбудителем, были связаны с употреблением в пищу мяса цыплят, говядины, свинины, сосисок и паштетов, а также сырого молока. С 1996 г. такие штаммы были обнаружены в США и Канаде, где во многих случаях заболевания людей были связаны с употреблением в пищу сыра, изготовленного из сырого молока. В настоящее время MDR *S. Typhimurium* фаготипа 104 широко распространены во всем мире [10, 17, 18, 25, 28]. Фенотип резистентности характеризуется устойчивостью к пяти АБП: ампициллину, хлорамфениколу, стрептомицину, сульфаниламидам и тетрациклину. Молекулярно-генетические исследования показали, что спектр множественной резистентности *S. Typhimurium* фаготипа 104 обусловлен генами, входящими в состав двух интегронов 1 класса, расположенными на хромосомном локусе размером 12,5 kb. Строение этого хромосомного локуса практически идентично у всех штаммов MDR *S. Typhimurium* фаготипа 104, независимо от источника выделения или страны выделения штамма. Так, этот хромосомный локус включает два интегрона 1 класса, содержащих по одному дополнительному гену: *aadA2* (резистентность к стрептомицину и спектиномицину) и bla_{PSE-1} (резистентность к ампициллину). Между этими двумя интегронами в хромосомном локусе расположены гены резистентности к хлорамфениколу *(floR)* и тетрациклину *(tetR)*. Таким образом, штамм, имеющий в составе хромосомы такой локус, устойчив сразу к нескольким АБП. Дополнительную резистентность таким штаммам придают консервативные гены, являющиеся составной неотъемлемой частью интегронов 1 класса: *sulI* (резистентность к сульфаниламидам) и *qacEΔ1* (резистентность к дезинфектантам). В настоящее время известно, что такой хромосомный локус является частью геномного островка 43 kb, названного Salmonella genomic island I (SGI). Этот островок несет различные гены с неустановленной функцией и, возможно, является островком патогенности. Следует особенно подчеркнуть, что интегроны, кроме генов резистентности к АБП, содержат гены *qacEΔ1*, обуславливающие резистентность к четвертичным аммонийным соединениям, широко используемым в качестве дезинфектантов. С 1992 г. появились сообщения о расширении спектра резистентности у штаммов MDR *S. Typhimurium* фаготипа 104 за счет появления резистентности к триметоприму и ципрофлоксацину. Показано, что дополнительная резистентность к триметоприму обусловлена неконъюгативными, но мобильными плазмидами 4,6 MDa, которые также кодируют резистентность к сульфаниламидам. Снижение чувствительности к фторхинолонам обусловлено точечной мутацией в хромосомном гене *gyrA*. Появление таких штаммов последовало за введением в 1993 г. в ветеринарную практику энрофлоксацина. Впоследствии этот препарат стал широко использоваться для лечения и профилактики сальмонеллезов, как у крупного рогатого скота, так и в птицеводстве. Следствием этого стало быстрое снижение чувствительности к хинолонам, в том числе и у штаммов MDR *S. Typhimurium* фаготипа 104, выделенных из пищевых продуктов [28]. Опасность распространения таких штаммов следует принимать во внимание, поскольку фторхинолоны являются препаратами выбора при лечении тяжелых форм сальмонеллезной инфекции.

Ко-селекцию множественной резистентности и широкое распространение таких штаммов можно объяснить тем, что четыре из пяти препаратов, к которым резистентны *S. Typhimurium* DT104 (β-лактамы, тетрациклин, аминогликозиды и сульфаниламиды), широко используются в ветеринарии. В России нет данных о выделении *S. Typhimurium* DT104.

Вторым сероваром, для которого характерна высокая доля полирезистентных штаммов, является серовар *S. Newport*. В настоящее время идентифицированы полирезистентные штаммы, продуцирующие β-лактамазы CMY-2 (так называемые *S. Newport* MDR-AmpC). Частота выделения таких штаммов особенно высока в США, где штаммы *S. Newport* MDR-AmpC (выделенные от людей и животных) впервые появились в 2000 г. и в настоящее время являются основным полирезистентным сероваром сальмонелл [16, 22]. В Европейских странах S. Newport MDR-AmpC встречаются редко. В Англии и Уэльсе в период с 1992 по 2003 гг. среди 278 308 сальмонелл не было выявлено ни одного CMY-2 продуцирующего штамма *S. Newport* [7]. Во Франции в 2003 г. возникла пищевая вспышка (пострадали 14 человек), вызванная *S. Newport* MDR-AmpC штаммом, связанная с импортированным мясом конины [14].

В Северо-Западном регионе России *S. Newport* выделяются от людей и животных очень редко (их доля не превышает 0,4%) и не

каждый год. По результатам исследования, проведенного в Санкт-Петербурге в 2003–2005 гг., был выявлен один штамм *S. Newport*, продуцирующий CMY-2. Штамм был выделен из испражнений пациента 23 лет, госпитализированного с хроническим нефритом и находящимся на гемодиализе. Других случаев сальмонеллеза в этот период в отделении стационара зарегистрировано не было. Пациент получал ампициллин и ципрофлоксацин в течение 7 дней. Штамм *S. Newport* характеризовался устойчивостью к ампициллину, цефотаксиму, цефтазидиму, цефокситину и азтреонаму, но сохранял чувствительность к цефепиму и меропенему. Чувствительность к цефалоспоринам не восстанавливалась клавулановой кислотой. Резистентность штамма к цефокситину и отсутствие синергизма между цефалоспоринами и клавулановой кислотой свидетельствовали о продукции β-лактамазы, молекулярного класса C (AmpC β-лактамаза). Дальнейшее изучение штамма *S. Newport* молекулярно-генетическими методами показало, что штамм продуцирует β-лактамазу CMY-2. В передаче гена bla_{CMY-2} участвовала плазмида (125 kb). Кроме того, штамм содержал один интегрон 1 класса с генной кассетой 1-kb, кодирующей резистентность к некоторым аминогликозидам [12].

В Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в последние пять лет серовар *S. Virchow* входил в число 10 сероваров, наиболее часто изолируемых от людей, но его доля не превышала 0,9% от общего числа выделенных сальмонелл. По результатам исследования, проведенного в Санкт-Петербурге в 2003–2005 гг., был выделен один штамм *S. Virchow*, обладающий множественной резистентностью к АБП. Штамм был выделен от пациента, прибывшего в Санкт-Петербург пассажирским поездом уже с симптомами энтероколита из другого региона России. Лечение тремя АМП (ципрофлоксацином, гентамицином и фуразолидоном) в течение 9 дней оказалось успешным. Случай был расценен как спорадический и «завозной». Штамм *S. Virchow* был устойчив к ампициллину, цефотаксиму, цефепиму и азтреонаму, но оставался чувствительным к цефтазидиму, цефокситину и меропенему. Данный фенотип резистентности, а также положительный тест синергизма подтвердили продукцию БЛРС, обладающей выраженной субстратной специфичностью к цефотаксиму (МИК > 512 мкг/мл). Дальнейшее изучение штамма *S. Virchow* показало, что штамм продуцировал β-лактамазу CTX-M-3. Ген $bla_{CTX-M-3}$ располагался на конъюгативной плазмиде 80-kb и находился после IS*Ecp1*-элемента. Также штамм обладал одним интегроном 1 класса с генной кассетой 2.2-kb (*dhfrXII-orfF-aadA2*), обуславливающей резистентность к триметоприму и некоторым аминогликозидам [12].

Заключение

Резистентность к АБП у штаммов сальмонелл, способных вызывать заболевания или носительство у людей и животных, является нежелательным, но практически неизбежным следствием широкого использования АБП в животноводстве (птицеводстве) и медицине. Интенсивное использование АБП усиливает селекцию резистентных штаммов сальмонелл, резервуаром которых являются животные. Посредством «пищевой цепочки» такие штаммы нередко передаются человеку. Резистентность сальмонелл к препаратам, используемым для лечения, представляет большую проблему для здравоохранения. Устойчивость к фторхинолонам и ЦРС, развивающаяся на фоне утраты чувствительности сальмонелл к «старым» АБП (ампициллин, хлорамфеникол, ко-тримоксазол) значительно ограничивает возможности терапии осложненных сальмонеллезов.

Список литературы

1. Забровская А.В., Селиванова Л.В., Антипова Н.А. Чувствительность сальмонелл, выделенных из пищевых продуктов, к антимикробным препаратам // Развитие научных исследований и надзор за инфекционными заболеваниями: Материалы междунар. конф. / Под ред. А.Б. Жебруна. — СПб.: ФГУН НИИЭМ имени Пастера Роспотребнадзора, 2010. — С. 97.
2. Кафтырева Л.А., Егорова С.А., Макарова М.А., Матвеева З.Н., Яковлев А.А., Шестакова Т.И., Петрова Л.Ю. Характеристика биологических свойств возбудителя брюшного тифа, зарегистрированного на ряде территорий Российской Федерации в 2005–2007 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — № 1. — С. 35–37.
3. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. МУК 4.12.1890-04. — М.: Минздрав России, 2004.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
5. Экспертные правила Европейского Комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST). — Режим доступа: http://www.eucast.org/expert_rules.

6. Ackers M.L., Puhr N.D., Tauxe R.V., Mintz E.D. Laboratory-based surveillance of Salmonella serotype Typhi infections in the United States: antimicrobial resistance on the rise // JAMA — 2000. — Vol. 283, N 20. — P. 2668–2673.
7. Batchelor M., Hopkins K.L., Threlfall E.J., Clifton-Hadley F.A., Stallwood AD., Davies R.H., Liebana E. Characterization of AmpC-mediated resistance in clinical Salmonella isolates recovered from humans during the period 1992 to 2003 in England and Wales // J. Clin. Microbiol. — 2005. — Vol. 43. — P. 2261–2265.
8. Crump J.A., Kretsinger K., Gay K. Clinical response and outcome of infection with Salmonella enterica serotype Typhi with decreased susceptibility to fluoroquinolones: a United States FoodNet multicentre retrospective study // Antimicrob. Agents Chemother. — 2008. — Vol. 52. — P. 1278–1284.
9. Cui S., Li J., Sun J. Ciprofloxacin — resistant Salmonella enterica serotype Typhimurium, China // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 14. — P. 493–495.
10. Doorduyn Y., Hofhuis A., Jager C. de, Zwaluw W. van der, Notermans D., Pelt W. van. Salmonella Typhimurium outbreaks in the Netherlands in 2008 // Euro Surveill. — 2008. — Vol. 13, N 44. — P. 19026.
11. Edelstein M., Pimkin M., Dmitrachenko T., Semenov V., Kozlova N., Gladin D., Baraniak A., Stratchounski L. Multiple outbreaks of nosocomial Salmonellosis in Russia and Belarus caused by a single clone of Salmonella enterica serovar Typhimurium producing an extended-spectrum β-lactamase // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2004. — Vol. 48, N 8. — P. 2808–2815.
12. Egorova S., Kaftyreva L., Grimont P.A.D., Weill F.X. Prevalence and characterization of extended-spectrum cephalosporin-resistant nontyphoidal Salmonella isolates in adults in St. Petersburg, Russia (2002–2005) // Microb. Drug. Resist. — 2007. — Vol. 13. — P. 102–107.
13. Egorova S., Timinouni M., Demartin M., Granier S.A., Whichard J.M., Sangal V., Fabre L., Delauné A., Pardos M., Millemann Y., Espié E., Achtman M., Grimont P.A., Weill F.X. Ceftriaxone-resistant salmonella enterica serotype Newport, France // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 14, N 6. — P. 954–957.
14. Espié E., Valk H. de, Vaillant V., Quelquejeu N., Le Querrec F., Weill F.X. An outbreak of multidrug-resistant Salmonella enterica serotype Newport infections linked to the consumption of imported horse meat in France // Epidemiol. Infect. — 2005. — Vol. 133. — P. 373–376.
15. Gierczyński R., Szych J., Cieślik A., Rastawicki W., Jagielski M. The occurrence of the first two CTX-M-3 and TEM-1 producing isolates of Salmonella enterica serovar Oranienburg in Poland // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2003. — Vol. 21. — P. 497–499.
16. Gupta A., Fontana J., Crowe C., Bolstorff B., Stout A., Duyne S. van, Hoekstra M.P., Whichard J.M., Barrett T.J., Angulo F.J. Emergence of multidrug-resistant Salmonella enterica serotype Newport infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins in the United States // J. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 188. — P. 1707–1716.
17. Khaschabi D., Schöpf K., Berghold C. Occurrence of multi-resistant Salmonella enterica Typhimurium DT 104 in Austria isolated from humans, animals and food // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2005. — Vol. 25, N 3. — P. 272.
18. Luzzi I., Galetta P., Massari M., Rizzo C., Dionisi AM., Filetici E., Cawthorne A., Tozzi A., Argentieri M., Bilei S. An Easter outbreak of salmonella Typhimurium DT 104A associated with traditional pork salami in Italy // Eurosurv. — 2007. — Vol. 12, Iss. 3–6. — P. 149–152.
19. Meakins S., Fisher I., Berghold C., Gerner-Smidt P., Tschäpe H., Cormican M., Luzzi I., Schneider F., Wannett W., Coia J., Echeita A., Threlfall E.J. Antimicrobial drug resistance in human nontyphoidal Salmonella isolates in Europe 2000–2004: a report from the Enter-net International Surveillance Network // Microb. Drug. Resist. — 2008. — Vol. 14. — P. 31–35.
20. Mermin J.H., Villar R., Carpenter J., Roberts L., Samaridden A., Gasanova L., Lomakina S., Bopp C., Hutwagner L., Mead P., Ross B., Mintz E.D. A massive epidemic of multidrug-resistant typhoid fever in Tajikistan associated with consumption of municipal water // J. Inf. Dis. — 1999. — Vol. 179. — P. 1416–1422.
21. National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS): Enteric Bacteria 2008. Annual Report. — Режим доступа: http://www.cdc.gov/narms/annual/2008/NARMS_2008_Annual_Report.pdf
22. Parry C.M., Threlfall E.J. Antimicrobial resistance in typhoidal and nontyphoidal salmonellae // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 21. — P. 531–538.
23. Sjolund-Karlsson M., Rickert R., Matar C., Pecic G., Howei R.L., Joyce K., Medalla F., Barzilay E.J., Whichard J.M. Salmonella isolates with decreased susceptibility to extended-spectrum cephalosporins in the United States // Foodborne Pathog. Dis. — 2010. — Vol. 7, N 12. — P. 1503–1509.
24. Sjölund-Karlsson M., Howie R., Krueger A., Rickert R., Pecic G., Lupoli K., Folster J.P., Whichard JM. CTX-M-producing non-Typhi Salmonella spp. isolated from humans, United States // Emerg. Infect. Dis. — 2011. — Vol. 17, N 1. — P. 97–99.
25. Skov M.N., Andersen J.S., Baggesen D.L. Occurrence and spread of multiresistant Salmonella Typhimurium DT104 in Danish animal herds investigated by the use of DNA typing and spatio-temporal analysis // Epidemiol. Infect. — 2008. — Vol. 136, N 8. — P. 1124–1130.
26. Srikantiah P., Vafokulov S., Luby S.P., Ishmail T., Earhart K., Khodjaev N., Jennings G., Crump J.A., Mahoney F.J. Epidemiology and risk factors for endemic typhoid fever in Uzbekistan // Trop. Med. Int. Health. — 2007. — Vol. 12, N 7. — P. 838–847.
27. Strahilevitz J., Jacoby G.A, Hooper D.C., Robicsek A. Plasmid-mediated quinolone resistance: a multi-

faceted threat // Clin. Microbiol. Reviews. — 2009. — Vol. 22, N 4. — P. 664–689.
28. Threlfall E. Epidemic Salmonella typhimurium DT 104 — a truly international multiresistant clone // J. Antimicrob. Chemother. — 2000. — Vol. 46. — P. 7–10.
29. Threlfall E.J., Ward L.R. Decreased susceptibility to ciprofloxacin in Salmonella enterica serotype Typhi, United Kingdom // Emerg. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 7, N 3. — P. 448–450.
30. Threlfall E.J., Fisher I.S.T., Berghold C., Gerner-Smidt P., Tschäpe H., Cormican M., Luzzi I., Schnieder F., Wannet W., Machado J., Edwards G. Antimicrobial drug resistance in isolates of Salmonella enterica from cases of salmonellosis in humans in Europe in 2000: results of international multi-centre surveillance // Eurosurveil. — 2003. — Vol. 8, Iss. 2. — P. 41–45.
31. Zaidi MB., Leon V., Canche C. Rapid and widespread dissemination of multidrug-resistant blaCMY-2 Salmonella Typhimurium in Mexico // J. Antimicrob. Chemother. — 2007. — Vol. 60. — P. 398–401.
32. Zhao S., Blickenstaff K., Glenn A., Ayers S.L., Friedman S.L., Abbott J.W., McDermott P.F. Beta-lactam resistance in Salmonella strains isolated from retail meats in the United States by the National antimicrobial resistance monitoring system between 2002 and 2006 // Appl. Environ. Microbiol. — 2009. — Vol. 75, N 24. — P. 7624–7630.
33. Usha G., Chunderika M., Prashini M., Willem S.A., Yusuf E.S. Characterization of extended-spectrum beta-lactamases in Salmonella spp. at a tertiary hospital in Durban, South Africa // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2008 — Vol. 62, N. 1. — P. 86–91.