

8. Окунева И.А. Характеристика течения поствакцинального периода при иммунизации детей против клещевого энцефалита. В кн.: *Сборник статей научной сессии молодых ученых Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера*. Пермь; 2014; т. 1: 55–6.
9. Фельдблюм И.В., Меньшикова М.Г., Данилина Т.В., Окунева И.А. и др. Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной вакцины «ЭнцеВир®» с уменьшенной антигенной нагрузкой при иммунизации детей 3–17 лет по экстренной схеме вакцинации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013; 4: 53–7.

Поступила 02.10.14

safety between two pediatric TBE vaccines. *Vaccine*. 2010; 28: 4680–5.

8. Okuneva I.A. Current characteristic of post-vaccination period for infant immunization against tick-borne encephalitis. In: *Sbornik statej nauchnoj sessii molodyh uchenyh Permskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. akad. E.A. Vagnera*. Perm'; 2014; vol. 1: 55–6. (in Russian)
9. Fel'dblyum I.V., Men'shikova M.G., Danilina T.V., Okuneva I.A. et al. Study of reactogenicity, safety and immunogenicity Russian vaccine «Encevir®» with the reduced antigenic load the immunization of children aged 3–17 on special vaccination scheme. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2013; 4: 53–7. (in Russian)

Received 02.10.14

REFERENCES

1. Korenberg E.I., Pomelova V.G., Osin N.S. *Infections with Natural Focality Transmitted by Ixodid Ticks [Prirodnoochagovye infektsii, peredayushchiesya iksovodnymi kleshchami]*. Moscow; 2013. (in Russian)
2. Onishchenko G.G., Fedorov Yu.M., Paskina N.D. Surveillance for tick-borne encephalitis virus and its prevention measures in the Russian Federation. *Voprosy virusologii*. 2007; 5: 8–10. (in Russian)
3. Poponnikova T.V., Galieva G.Yu., Novikov V.E., Galaganova L.G. Tick-borne encephalitis in children: characteristics of clinical picture and differential diagnostics under modern conditions. *Rossiyskiy zhurnal detskoy nevrologii*. 2011; 6 (2): 11–24. (in Russian)
4. Vorob'eva M.S., Rasshchepkina M.N., Ladyzhenskaya I.P. Vaccines, immunoglobulins and test systems for the diagnosis and prevention of tick-borne encephalitis. *Voprosy virusologii*. 2007; 6: 30–6. (in Russian)
5. Morozova O.V., Bakhvalova V.N., Potakova O.F. et al. Study of the immunogenic and protective effects of inactivated vaccines tick -borne encephalitis (TBE) in relation to modern strains of TBE virus. *Natsional'nye priority Rossii*. 2011; 2: 60–2. (in Russian)
6. Heinz F.X. et al. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2007; 25: 7559–67.
7. Pollabauer E.M. et al. Comparison of immunogenicity and

Сведения об авторах:

Окунева Ирина Александровна, ассистент каф. эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, 614000, г. Пермь, ул. Дзержинского, 16; **Данилина Татьяна Викторовна**, начальник отдела клинических исследований ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России, 127473, г. Москва, Волконский переулок, д. 10; **Меньшикова Марина Геннадьевна**, к.м.н., доцент каф. эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, 614000, г. Пермь, ул. Дзержинского, 16; **Павроз Ксения Андреевна**, к.м.н., ассистент каф. эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, 614000, г. Пермь, ул. Дзержинского, 16; **Трофимов Денис Михайлович**, зам. начальника Управления регистрации и медицинских исследований ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России, 127473, г. Москва, Волконский переулок, д. 10; **Еришов Алексей Евгеньевич**, начальник Управления регистрации и медицинских исследований ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России, 127473, г. Москва, Волконский переулок, д. 10.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 579.843.1:579.252.55].083.1

Селянская Н.А., Веркина Л.М., Березняк Е.А., Титова С.В., Железняк Н.Г., Архангельская И.В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ШТАММОВ *V. CHOLERAЕ NON O1/NON O139*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ЛЮДЕЙ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ В РАЗНЫЕ ГОДЫ

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, д. 117

Цель – изучить антибиотикорезистентность штаммов *Vibrio cholerae* популяций O1/нон O139, выделенных от людей в Ростовской области в разные годы. **Материалы и методы.** 86 штаммов *V. cholerae* популяций O1/нон O139 (ctx-1cr-), выделенных от людей в Ростовской области в 1968–2014 гг. Антибиотикограммы штаммов определяли методом серийных разведений в плотной питательной среде. **Результаты.** В 2005–2014 гг. в сравнении с 1968–1975 гг. увеличилось число полиантибиотикорезистентных штаммов при снижении количества антибиотикочувствительных культур. Разнообразие спектра антибиотикочувствительности *V. cholerae* популяций O1/нон O139 согласуется с данными литературы о высокой пластичности генома и вариабельности свойств этих штаммов. **Заключение.** Для эффективной этиотропной терапии и предупреждения роста количества устойчивых штаммов необходимо определение антибиотикочувствительности каждой выделенной от больного культуры с своевременной заменой антибактериального препарата при его неэффективности.

Ключевые слова: антибиотикограмма; антибиотикорезистентность; *V. cholerae* популяций O1/нон O139.

Для цитирования: *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20 (3): 32–35.

Для корреспонденции: *Селянская Надежда Александровна*, e-mail: ppdn@inbox.ru

Purpose: to estimate the antibiotic resistance of Vibrio cholerae non O1/ non O139 strains isolated from humans in the Rostov Region over the last 45 years. Materials and methods. Eighty six strains of V. cholerae non O1/ non O139 (ctx- tcp-) were tested which had been isolated from humans in the Rostov region in 1968-2014. Antibiograms of strains tested were determined by the method of serial dilutions in solid medium. Results. In 2005-2014, as compared to 1968-1975, strains possessing multiple antibiotic resistance grew in number whereas the number of susceptible cultures decreased. The antimicrobial sensitivity spectrum of V. cholerae non O1/non O139 strains is consistent with previous records of high genome plasticity and variability of these strains. Conclusion. For successful etiologic therapy and prevention of resistant strains spread the monitoring of antibiotic sensitivity is needed of each isolated clinical culture with subsequent timely replacement of antimicrobial in case of its inefficiency.

Key words: antibiogram, antibiotic resistance, *V. cholerae non O1/ non O139*.

Citation: *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. 2015; 20(3): 32–35. (In Russ.)

Vibrio cholerae non O1/non O139 способны вызывать у людей заболевания, варьирующие по характеру клинических проявлений от диарей различной степени тяжести до системных заболеваний с внекишечной локализацией возбудителя, в том числе септицемии [1]. Вызванные этими микроорганизмами диареи в виде спорадических случаев или групповых вспышек токсикоинфекций зарегистрированы во многих странах мира и на территории России.

Вспышки острых кишечных инфекций (ОКИ), вызванные *V. cholerae non O1/non O139*, отмечались в Ростове-на-Дону и области более 40 лет назад (60–70-е годы XX века). При бактериологическом обследовании населения Ростовской области и Краснодарского края в 1966 – 1968 гг. с охватом 46 516 человек от больных ОКИ штаммы *V. cholerae non O1/non O139* выделялись в 0,6% случаев, у контактных лиц, реконвалесцентов и работников общественного питания – в 0,08–0,26% [2].

В последние годы в Ростовской области также зарегистрированы случаи ОКИ у людей, от которых были выделены культуры *V. cholerae non O1/non O139*. При микробиологическом мониторинге материала от 43 764 больных ОКИ, проведенном в Астраханской, Волгоградской, Ростовской областях в 2005–2007 гг., *V. cholerae non O1/non O139* были выделены в 0,07–0,14% случаев [3].

Обнаружение генов продукции холерного токсина и других факторов патогенности среди *V. cholerae non O1/non O139* [4] свидетельствует о существовании реальной угрозы образования новых вирулентных для человека штаммов, склонных к эпидемическому распространению [5], что вызывает повышенное внимание к этой группе микроорганизмов.

Многочисленные исследования свидетельствуют о широком распространении и нарастании в последние десятилетия антибиотикорезистентности среди штаммов холерных вибрионов [6].

Поэтому целью нашего исследования стало изучение антибиотикорезистентности *V. cholerae non O1/non O139*, выделенных от людей в Ростовской области в разные годы.

Материалы и методы

Штаммы: из музея живых культур ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» было взято 86 штаммов *V. cholerae non O1/non O139* (ctx⁻tcp⁻), выделенных от людей в Ростовской области: 57 штаммов в 1968 – 1975 гг. и 29 штаммов – в 2005 – 2014 гг. Антибиотикочувствительные штаммы *V. cholerae* O1 P-5879 ctx⁺tcpA⁺toxR⁺ (1972 г., г. Таганрог) и *V. cholerae non O1/non O139* P-9741 (KM 162) (ctx⁻tcp⁻) служили в качестве контроля.

Чувствительность/устойчивость штаммов холерного вибриона к 11 антибактериальным препаратам изучали методом серийных разведений в плотной питательной среде (агар Мюллера–Хинтона, pH 7,5, HIMEDIA, Индия). Посевная доза взвесей 16–18-часовых агаровых культур составляла $n \cdot 10^6$ м.к. по отраслевому стандарту мутности ГИСК им. Л.А. Тарасевича (ОСО-42-25-59-86 П).

Интерпретацию результатов проводили в соответствии с МУК 4.2.2495-09 (2009) [7].

Доверительные интервалы для частот и долей рассчитывали по методу Вальда с коррекцией по Агрести–Коуллу с вероятностью 95% [8].

Результаты и обсуждение

Установлено, что среди *V. cholerae non O1/non O139*, выделенных в 1968–1975 гг., 7% культур были устойчивы к ампициллину (МПК 128 мг/л), 17,8% – к канамицину (МПК 32 мг/л), 3,5% – к рифампицину (МПК 128 мг/л), 14% – к триметоприму/ сульфаметоксазолу (МПК 128/640 мг/л) (рис. 1).

Среди культур, выделенных в 2005–2014 гг., резистентность к канамицину (МПК 32 мг/л) составила 6,9%, к ампициллину – 69% (МПК 16 мг/л), к триметоприму/ сульфаметоксазолу – 10,3% (МПК 16/80 мг/л), к стрептомицину – 27,6% (МПК 64 мг/л), к фуразолидону – 79% (МПК 16 мг/л) (см. рис. 1).

Все изученные штаммы сохраняли чувствительность к тетрациклинам (МПК 0,5–1 мг/л), левомицетину (МПК 0,5–4 мг/л), ципрофлоксацину (МПК 0,01–0,05 мг/л).

У штаммов, выделенных в 2005–2012 гг., в срав-

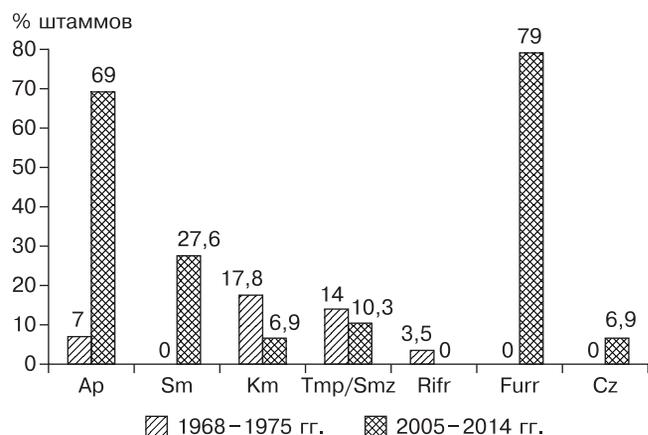


Рис. 1. Распределение штаммов *V. cholerae* non O1/non O139, выделенных от людей в Ростовской области, по устойчивости к антибактериальным препаратам (АБП), %.

Устойчивость: Ap – к ампициллину; Sm – к стрептомицину; Km – к канамицину; Rif^r – к рифампицину; Tmp/Smz – к триметоприму/сульфаметоксазолу; Fur^r – к фуразолидону; Cz – к цефтазидиму.

нении со штаммами, выделенными в 1968–1975 гг., увеличилось количество культур, устойчивых к ампициллину, появилась устойчивость к стрептомицину, фуразолидону, цефтазидиму при некотором снижении процента резистентности к триметоприму/сульфаметоксазолу и канамицину. В 2005–2014 гг. все штаммы холерных вибрионов оказались чувствительны к рифампицину.

Распределение штаммов *V. cholerae* non O1/non

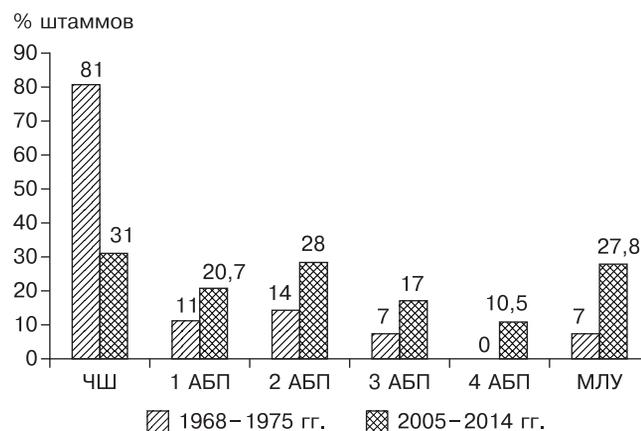


Рис. 2. Распределение штаммов *V. cholerae* non O1/non O139, выделенных от людей в Ростовской области, по количеству маркеров антибиотикорезистентности.

ЧШ – чувствительные штаммы; АБП – устойчивость к соответствующему числу антибактериальных препаратов; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость.

O139, выделенных от людей в Ростовской области, по количеству маркеров антибиотикорезистентности представлено на рис. 2.

Количество антибиотикочувствительных культур, выделенных в 2005–2014 гг., уменьшилось в 2,6 раза в сравнении с 1968–1975 гг. Произошло увеличение в 2 раза числа штаммов, имеющих устойчивость одновременно к одному, двум и трем антибактериальным препаратам, а также появились культуры,

Антибиотикорезистентные фенотипы штаммов *V. cholerae* non O1/non O139, выделенных от людей в Ростовской области

Годы выделения	Число маркеров устойчивости	Km*	Ap	Cz	Rif ^r	Tmp/Smz	Fur ^r	Sm	Количество выявленных фенотипов	
									абс.	% (ДИ)
1968–1975	0	+	+	+	+	+	+	+	46	81,0 (68,5–89,0)
	1	-	+	+	+	+	+	+	1	1,75 (< 0,01–10,2)
	1	+	-	+	+	+	+	+	1	1,75 (< 0,01–10,2)
	1	+	+	+	-	+	+	+	1	1,75 (< 0,01–10,2)
	1	+	+	+	+	-	+	+	3	5,25 (1,2–15,0)
	2	+	-	+	-	+	+	+	1	1,75 (< 0,01–10,2)
	2	+	+	+	-	-	+	+	2	3,5 (0,3–12,6)
	2	+	-	+	+	-	+	+	1	1,75 (< 0,01–10,2)
	2	-	+	+	+	-	+	+	4	7,0 (2,3–17,2)
	3	-	-	+	+	-	+	+	4	7,0 (2,3–17,2)
2005–2014	0	+	+	+	+	+	+	+	9	31 (17–49)
	1	+	-	+	+	+	+	+	6	20,7 (9,5–38,7)
	2	+	-	+	+	+	-	+	4	13,8 (4,9–31,2)
	2	+	-	+	+	+	+	-	1	3,5 (< 0,01–18,6)
	2	-	+	+	+	-	+	+	1	3,5 (< 0,01–18,6)
	2	+	-	-	+	+	+	+	2	6,9 (0,85–23)
	3	+	-	-	+	+	-	-	5	17,2 (7,1–35)
	4	-	-	-	+	+	-	-	1	3,5 (< 0,01–18,6)
	4	+	-	-	+	-	-	-	2	6,9 (0,85–23)

Примечание. Устойчивость: Ap – к ампициллину; Sm – к стрептомицину; Km – к канамицину; Rif^r – к рифампицину; Tmp/Smz – к триметоприму/сульфаметоксазолу; Fur^r – к фуразолидону; + – чувствительность; - – устойчивость к АБП; ДИ – доверительный интервал.

устойчивые к 4 (10,5%) антибиотикам. Множественная лекарственная устойчивость штаммов возросла с 7 до 27,8% (см. рис. 2).

Анализ профилей антибиотикорезистентности штаммов *V. cholerae* non O1/non O139, выделенных в Ростовской области в разные периоды времени, показал вариабельность фенотипов устойчивости к антибактериальным препаратам. Штаммы имели до 10 различных профилей антибиотикорезистентности, включающие как чувствительные, так и с множественной (более 3 АБП) антибиотикоустойчивостью (см. таблицу).

Разнообразие спектра антибиотикочувствительности изученных *V. cholerae* non O1/non O139 согласуется с данными ретроспективного ПЦР и VNTR-анализа этих штаммов, который выявил вариабельность серотипических и генотипических свойств и отсутствие корреляции между ними [9]. Данные, полученные В.Д. Кругликовым и соавт. [10], указывают на высокую пластичность генома холерных вибрионов.

Заключение

Таким образом, у *V. cholerae* non O1/non O139, выделенных от людей в Ростовской области в 2005 – 2014 гг., наблюдается уменьшение количества антибиотикочувствительных культур, нарастание числа штаммов, имеющих множественную антибиотикоустойчивость, а также расширение спектра устойчивости к антибактериальным препаратам в сравнении со штаммами, выделенными ранее.

Выбор средства для этиотропной терапии ОКИ, вызванных этими микроорганизмами, должен основываться на данных антибиотикограммы каждой выделенной культуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиотрочев В.Л., Ривкус Ю.З. Классификация заболеваний, вызываемых микроорганизмами рода *Vibrio*. *Здоровье населения и среда обитания*. 2012; 2 (227): 32–6.
2. Онищенко Г.Г., Ганин И.С., Голубинский Е.П. *Вибрионы не O1 серологической группы и их значение в патологии человека*. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2001.
3. Куличенко А.Н., Савельев В.Н., Грижебовский Г.М., Таран А.В., Ефременко В.И. Актуальные вопросы микробиологического мониторинга холеры на территории Южного Федерального округа. В кн.: *Материалы IX Межгосударственной научно-практической конференции государств-участников СНГ «Современные технологии в реализации глобальной стратегии борьбы с инфекционными болезнями на территории государств-участников содружества независимых государств»*. Волгоград; 2008; 234–6.
4. Монахова Е.В., Смоликова Л.М., Божко Н.В. ПЦР-детекция генов системы секреции третьего типа (TTSS) и других факторов патогенности/персистенции у холерных вибрионов различных серогрупп. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2010; 6: 20–5.
5. Ерошенко Г.А., Куклева Л.М., Шавина Н.Ю., Кутырев В.В. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика и возможное происхождение *V. cholerae* не O1/не O139 с полным и ограниченным набором генов вирулентности. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2007; 5: 24–8.
6. Селянская Н.А., Рыжко И.В., Веркина Л.М., Тришина А.В., Миронова А.В., Акулова М.В. Антибиотикограммы штаммов

- V. cholerae* не O1/не O139, выделенных от людей в 1968–2009 гг. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011; 1–2: 18–21.
7. *Определение чувствительности возбудителей опасных бактериальных инфекций (чума, сибирская язва, холера, туляремия, бруцеллез, сар, мелиоидоз) к антибактериальным препаратам. Методические указания. МУ 4.2.2495-09*. М.; 2009.
8. Гржибовский А.М. Доверительные интервалы для частот и долей. *Экология человека*. 2008; 5: 57–60.
9. Архангельская И.В., Водопьянов А.С., Водопьянов С.О., Непомнящая Н.Б., Кругликов В.Д., Ускова Н.Н. и др. Сравнительный анализ свойств штаммов холерных вибрионов не O1/не O139 серогрупп, циркулирующих на территории Ростовской области. В кн.: *Материалы проблемной комиссии Координационного научного совета по санитарно-эпидемиологической охране территории Российской Федерации «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Ростов-н/Д; 2012: 124–9.
10. Кругликов В.Д., Монахова Е.В., Архангельская И.В., Водопьянов А.С., Водопьянов С.О., Авдеева Е.П. и др. Характеристика штаммов холерных вибрионов не O1/не O139 серогрупп, вызвавших заболевания людей в Ростовской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2011; 5: 18–22.

Поступила 01.04.15

REFERENCES

1. Semiotrochev V.L., Rivkus Yu.Z. The Classification of diseases evoke microbes by genus of *Vibrio*. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2012; 2 (227): 32–6. (in Russian)
2. Onishchenko G.G., Ganin I.S., Golubinskiy E.P. *Vibrio non O1 Serogroup and their Significance in Human Pathology [Vibriony ne O1 serologicheskoy gruppy i ikh znachenie v patologii cheloveka]*. Moscow: GOU VUNMTs MZ RF; 2001. (in Russian)
3. Kulichenko A.N., Savel'ev V.N., Grizhebovskiy G.M., Taran A.V., Efremento V.I. Current issues of microbiological monitoring of cholera in the southern federal district. In: *Materials IX Interstate Scient. Conference CIS Member SNG "Sovremennyye tekhnologii v realizatsii global'noy strategii bor'by s infektsionnymi boleznyami na territorii gosudarstv-uchastnikov sodruzhestva nezavisimyykh gosudarstv"*. Volgograd; 2008; 234–6. (in Russian)
4. Monakhova E.V., Smolikova L.M., Bozhko N.V. PCR detection of the type III secretion system (TTSS) genes and other pathogenicity/ persistence factors in *Vibrio cholerae* of different serogroups. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2010; 6: 20–5. (in Russian)
5. Eroshenko G.A., Kukleva L.M., Shavina N.Yu., Kutyrev V.V. Molecular-epidemiological characteristic and possible origin of *Vibrio cholerae* non O1/non O139 with complete and limited set of virulence genes. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2007; 5: 24–8. (in Russian)
6. Selyanskaya N.A., Ryzhko I.V., Verkina L.M., Trishina A.V., Mironova A.V., Akulova M.V. Antibigrams of *Vibrio cholerae* non-O1/non O139 strains isolated from humans within 1968–2009. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2011; 1–2: 18–21. (in Russian)
7. *Identification of the Pathogens of Dangerous Bacterial Infections (Plague, Anthrax, Cholera, Tularemia, Brucellosis, Glanders, Melioidoz) to Antibacterial Medicines. Methodical the Decree [Opredelenie chuvstvitel'nosti vozbyditeley opasnykh bakterialnykh infektsiy (chuma, sibirskaya yazva, kholera, tylyaremiya, brutsel'ez, sap, melioidoz) k antibakterialnym preparatam]* MU 4.2.2495-09. Moscow; 2009 (in Russian)
8. Grzhibovskiy A.M. Confidence intervals for proportions. *Ekologiya cheloveka*. 2008; 5: 57–60 (in Russian).
9. Arkhangel'skaya I.V., Vodop'yanov A.S., Vodop'yanov S.O., Nepomnyashchaya N.B., Kruglikov V.D., Uskova N.N. et al. *Comparative analysis of properties of strains of Vibrio cholerae non O1/non O139 serogroup, circulating in the Rostov region*. In: *[Materialy problemnoy komissii Koordinatsionnogo nauchnogo soveta po sanitarno-epidemiologicheskoy okhrane territorii Rossiyskoy Federatsii "Kholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony"]*. Rostov-n/D; 2012: 124–9. (in Russian)
10. Kruglikov V.D., Monakhova E.V., Arkhangel'skaya I.V., Vodop'yanov A.S., Vodop'yanov S.O., Avdeeva E.P. et al. Characteristics of *Vibrio cholerae* nonO1/nonO139 serogroup strains that caused diseases in population of Rostov region. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011; 5: 18–22. (in Russian)

Received 01.04.15