

УСТОЙЧИВОСТЬ БАКТЕРИЙ РОДА *CITROBACTER* К АНТИБИОТИКАМ

Пульчеровская Л.П., Золотухин С.Н., Пульчеровская Е.О.
Научно-исследовательский инновационный центр
микробиологии и биотехнологии
ФГОУ ВПО «Ульяновская государственная академия»

In given article the sensitivity review to antibiotics of bacteria of stem Citrobacter to the antibiotics, secreted of different objects is presented.

В данной статье представлен обзор по антибиотикочувствительности бактерий рода Citrobacter, выделенных из разных объектов.

Еще в начале развития химиотерапии при изучении действия трипанового синего на трипаносомы П. Эрлих заметил появление резистентных форм микроорганизмов к данному красителю. По мере расширения арсенала химиопрепаратов увеличивалось число сообщений о таких наблюдениях. Так, после начала широкого применения сульфаниламидных препаратов было отмечено появление многочисленных штаммов бактерий, которые легко выдерживали терапевтические концентрации данных препаратов.

Антибиотикорезистентные бактерии возникли и стали распространяться сразу после внедрения антибиотиков в клиническую практику. Как тревожный сигнал прозвучали сообщения о появлении и распространении пенициллинрезистентных стафилококков. В настоящее время повсеместно возрастает число лекарственно-устойчивых форм бактерий.

Устойчивость к антибиотикам чаще возникает у бактерий, реже у спирохет, риккетсий, хламидий, микоплазм, дрожжеподобных грибов.

Антибактериальная терапия является ведущим, однако далеко не единственным компонентом комплексного лечения тяжелых инфекций. Поскольку течение тяжелых и крайне тяжелых форм инфекционных болезней в ряде случаев осложняется развитием синдрома системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточностью, то общий неблагоприятный исход лечения может наблюдаться даже при адекватной антибактериальной терапии (применении в необходимых дозах антибиотика активного в отношении этиологического агента инфекции). Однако важнейшей причиной неудач антибактериальной терапии является ее неадекватность - применение антибиотика, неактивного в отношении этиологического агента. Неадекватное назначение антибиотика может являться результатом недостатка информации об этиологическом агенте, врачебной ошибки, либо объективных трудностей в интерпретации результатов микробиологических исследований. В последнем случае речь идет о микроорганизмах с трудно выявляемыми механизмами резистентности. Важнейшими представителями этой группы являются микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующие беталактамазы расширенного спектра. Указанные ферменты способны гидролизовать цефалоспориновые антибиотики всех поколений за исключением группы цефамицинов. Еще одной объективной причиной неудач антибактериальной терапии является селекция в процессе лечения цефалоспоринами III поколения гиперпродуцентов хромосомных бетолактамаз среди микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* называется и род *Citrobacter*.

Соответственно, при инфекциях, вызванных названным микроорганизмом, необходимо с повышенной частотой проводить мониторинг его чувствительности на фоне лечения. (Сидоренко С.В., 1998)

Stathopoulos G., Vagiona-Arvanitidou Tania, Katsouylannopoulos V.(1991) проводили определение антибиотикоустойчивости микроорганизмов выделенных из грунтовой воды.

191 штамм из образцов грунтовой воды, содержащей колиформы, был идентифицирован и исследован на устойчивость к 15 антимикробным препаратам. 60 изолятов принадлежали к *Citrobacter* spp. 30 из 159 штаммов были чувствительны ко всем испытуемым препаратам, а 63 (39,6%) штамма показали устойчивость только к 1 препарату. Устойчивость к 2 препаратам показали 48 (30,2%) штаммов. Большинство изолятов было устойчиво к антибиотикам ампициллину и цефалотину (35,2 и 54,7%). Заключают, что питьевая грунтовая необработанная любым способом вода может играть роль в инфицировании человека потенциальным патогеном.

Snydman David R.,(1991) – рассказывает о проведении изучения чувствительности грамотрицательных бактерий, выделенных от больных отделений интенсивной терапии 10 клинических больниц Бостона. Из 1005 шт. 22% были штаммы группы бактерий, в которую входил *Citrobacter*. Для штаммов, продуцирующих β-лактамазы типа I, характерна перекрестная резистентность к β-лактамам и ингибиторам β-лактамазы ($P < 0,01$). Резистентность к имипенему не сопровождалась перекрестной резистентностью. Ципрофлоксацин и нетилмицин сохраняли свою активность. У четырех больных (два случая бактериемии и два раневой инфекции) наблюдали развитие перекрестной резистентности к β-лактамам у шт. *Citrobacter*; в одном случае наблюдение подтвердилось *in vitro*. Клиницистам следует ожидать возможную селекцию гиперпродуцентов типа I β-лактамазы при использовании цефалоспоринов II и III поколений и родственных β-лактамам агентов.

Martinez-Beltran J., Loza E., Bautista M. I., Canton R., Rodenas E., Polanco A., Shlescas S. (1991). В период 1988 - 1990 гг. наблюдали 1012 эпизодов бактериемии, вызванных грамотрицательными микроорганизмами среди которых был и - *Citrobacter* (1%). Чувствительность определяли методом разведений в агаре к 15 β-лактамам препаратам, 3 ингибиторам β-лактамаз и 3 аминогликозидам. Все штаммы были чувствительны к 4 мкг/мл имипенема и меропенема.

Ramteke P. W., Pathak S. P., Bhattacharjee J. W. (1991) Исследовали пробы питьевой воды в ряде районов Индии на наличие колиформных бактерий. Выделенные штаммы тестировали на чувствительность к 10-ти видам антибиотиков. В общей сложности, выделили 188 шт, 23,4% из которых принадлежали к роду *Citrobacter* и были чувствительны к гентамицину и канамицину.

Hof H., Ehrhard I. (1992) была рассмотрена реальность изменения устойчивости бактерий к цефотаксиму через 10 лет после начала его широкого использования. Заключают, что цефотаксим может использоваться для лечения инфекций, вызываемых представителями семейства *Enterobacteriaceae* в том числе и бактериями рода *Citrobacter*.

Baosalova M., Milosovic P. (1992) была изучена возможность передачи детерминанты устойчивости к цефалоспорином второй и третьей генерации. Доказано, что такая возможность существует и у *Citrobacter freundii*. Число таких штаммов достаточно велико. Феномен требует постоянного мониторинга.

Stein M. (1992) сообщает о представителях семейства *Enterobacteriaceae*, вызывающих заболевания свиней. Отмечает, что существует возможность обмена генетической информацией, в т. ч. об устойчивости к антибиотикам, между представителями разных родов семейства. Исследование устойчивости к 12 антибиотикам у этих бактерий, проведенные в течение ряда лет в ветеринарной высшей школе Ганновера (ФРГ), свидетельствует о выявлении постоянного увеличения количества устойчивых штаммов практически ко всем препаратам.

Gericke Bernd, Dinger Elce, Heuck Dagmar, Tschape Helmut, Voigt Wolfgang, Claus Hermann, Presch Cornelius (1993) были проведены эпидемиологические исследования распространения мультирезистентных шт. *Citrobacter freundii* в отделениях интенсивной терапии новорожденных. Отметим вероятность взаимосвязи между колонизацией новорожденных *C. freundii* и использованием искусственного питания через зонд. Плазмидный анализ, исследование белков внешней мембраны и липополисахаридов выделенных штаммов показал идентичность всех изолятов. Установили, что резистентность к антибиотикам этого мультирезистентного клона *C. freundii* определяется плазмидой, принадлежащей к группе несовместимости C, имеющей мол. массу 110 МД. Эта плазида выделялась также и при других вспышках внутрибольничных инфекций.

Doit Catherine, Bingen E. (1993) указывает на эффективность применения латамоксефа против инфекций вызываемых грамотрицательными палочками в том числе и бактериями рода *Citrobacter*.

Ismaeel N. A., Tayeb O. S. (1993) проводили изучение сравнительной антибактериальной активности ломефлоксацина, норфлоксацина, офлоксацина, цiproфлоксацина и энноксацина против более 500 бактериальных изолятов среди которых был *Citrobacter diversus*. Результаты этих исследований показали, что цiproфлоксацин и офлоксацин является очень действенными средствами против *Citrobacter diversus*.

Martinez-Martinez Luis, Suarez Ana Isabel, Carranza Rafael, Perea Evelio I. (1993) изучали устойчивость к цiproфлоксацину у грамотрицательных бактерий (апрель 1990-март 1992 гг.) и определяли распространение устойчивых штаммов. Исследовали 7478 образцов. Идентификация и определение чувствительности были проведены с использованием системы PASCO (Difco). Было идентифицировано 481 устойчивых изолятов (6,4%). Наибольшей устойчивостью обладали ряд микроорганизмов среди которых был *Citrobacter freundii* (12,5%).

Toranzo A. E., Cutrin I. M., Roberson B., Nunez, Abell J. M., Netrick F. M., Baya A. M. (1994) провели сравнительное изучение 32 шт. *C. freundii*, высеянных от млекопитающих (человека и сельскохозяйственных животных) и холоднокровных организмов (рыб). Изоляты высеянные от рыб имели одну и более крупную плазмиду 25 - 110 MDa. Эти штаммы отличались устойчивостью к тетрацеклину и окситетрациклину - препаратам обычно используемым в аквакультуре. Показано, что 7 из 13 шт. имели передаваемые *E. coli* конъюгативные R-факторы, кодирующие устойчивость к тетрациклину, левомицетину и стрептомицину. Таким образом, вполне реальной является возможность передачи лекарственной устойчивости от возбудителей бактериальных инфекций рыб к возбудителям бактериальных инфекций человека.

Белоусов Ю.Б., Комарова В.П., Ефременкова О.В. (1998) пишут о амбулаторном обследовании 60 пожилых больных с инфекцией нижних дыхатель-

ных путей и о выделении в 10% случаев группы бактерий среди которых был *Citrobacter*. Больные получали ципрофлоксацин, цефаклор или амоксициллин/клавулановую кислоту. Наиболее эффективным был ципрофлоксацин.

De Medeiros Eduardo Alexandrino (1998) сообщает о появлении нового препарата группы цефалоспоринов - цефепим, который обладает в условиях парентерального введения расширенным спектром антибактериальной активности, включающим как грам (-), так и грам (+) бактерии. Он активен также против многих штаммов *Citrobacter*, устойчивы к цефтазидиму.

О' Hara Koji, Nakamura Akio, Sawai Tetsuo, Hosino Kazuo, Iwai Yuki, Nakamura Sadahiro, Seto Isamu (2000) сообщают о клинических штаммах бактерий, выделенных в Японии в 1998 г. и испытанных на чувствительность к пяти аминогликозидам: изепамицину, амикацину, гентамицину, тобрамицину и дибекацину; а также к трем β -лактамам: имипенему, цефтазидину и пиперациллину. Для испытания выбраны по 50 штаммов каждого исследуемого микроорганизма среди которых был и *Citrobacter freundii*. Установлено, что все исследуемые антимикробные препараты были активны против *Citrobacter freundii*.

Золотухин С.Н. с соавт.(2006) провели исследование по определению чувствительности к антибиотикам патогенных энтеробактерий, выделенных при диареях молодняка животных. Среди исследуемых культур были и бактерии, принадлежащие к роду *Citrobacter* (12 шт.). В результате проведенных исследований были получены следующие результаты: бактерии были наиболее чувствительны (50-83%) к тетрациклину, ампициллину, стрептомицину, неомицину, левомицетину и гентамицину. Названные бактерии были почти не чувствительны к пенициллину (8,3%) и не чувствительны совсем к эритромицину.

Массовой селекции и распространению антибиотикорезистентных бактериальных популяций способствуют многие факторы, например бесконтрольное и нерациональное применение антибиотиков для лечения и особенно для профилактики различных инфекционных заболеваний без достаточных для оснований, а также использование пищевых продуктов (мясо домашних птиц и др.), содержащих антибиотики (тетрациклин).

Особое значение приобретают мероприятия, рекомендованные ВОЗ для ограничения распространения лекарственно-устойчивых форм бактерий. Это прежде всего систематическое изучение типов лекарственной устойчивости патогенных и условно-патогенных бактерий, циркулирующих в пределах отдельных регионов.

Своевременная информация лечащих врачей о циркулирующих в данном регионе лекарственно-устойчивых бактериях помогает в выборе наиболее подходящего по спектру действия препарата без предварительного определения чувствительности выделенных бактерий. Это позволяет избежать «слепого» использования большого числа антибиотических средств.

Литература:

1. Причины неудач антибактериальной терапии тяжелых инфекций / Сидоренко С.В. // 5-й Рос. нац. контр. «Человек и лекарство», Москва, 21 - 25 апр., 1998; Тез. докл.- М., 1998. - С. 192 - 193.
2. Выбор антибактериальной терапии при лечении инфекций у лиц пожилого возраста / Белоусов Ю.Б., Комарова В.П., Ефременкова О.В. // Антибиотики и химиотерапия. - 1998. - 43, №10. - С. 19 - 23.

3. О высеваемости условнопатогенных бактерий, относящихся к семейству энтеробактерий, от больных острыми кишечными инфекциями (ОКИ) / Садыкова М. Ш., Якубова М. Я., Рахимова А. Х., Абдухалилова Ф.Р., //Микробиол., иммунол., эпидемиол., профилактик. инфекц. заболеваний. /Ташк. НИИ вакцин и сывороток НПО «Вакцинь».- Ташкент,1991 .- С. 26-27 .

4. Чувствительность патогенных энтеробактерий, выделенных при диареех молодняка животных к антибиотикам и специфическим бактериофагам./ Золотухин С.Н., Мелехин А.С., Васильев Д.А., Каврук Л.С., Молофеева Н.И., Пульчеровская Л.П., Коритняк Б.М., Бульканова Е.А., Феоктистова Н.А., Пожарникова Е.Н.// Профилактика, диагностика и лечение инфекционных болезней, общих для людей и животных/ Международная научная конференция. 21-23 июня 2006 г. Сборник материалов. – Ульяновск, УГСХА, 2006. – 508с. – С.233-236.

5. Устойчивость свежeweделенных клинических штаммов (бактерий) к изепамицину, другим аминогликозидам и ииъекционным β-лактамам / O' Hara Koji, Nakamura Akio, Sawai Tetsuo, Hosino Kazuo, Iwai Yuki, Nakamura Sadahiro, Seto Isamu // Jap. J. Antibiot. - 2000. - 53, № 1. - С. 46-59.

6. Clinical implications of multidrug resistance in the intensive care unit /Snyderman David R. //Scand. J. Infec. Diseases. Suppl.. 1991 .- №78 .- С. 54 - 63 .

7. Cefalosporinas de quarta geracao: Qual o verdadeiro progresso? / De Me-deiros Eduardo Alexandrino // Arq. bras. med. - 1998. - 72, № 3. – С.111 - 116.

8. Comparison of the taxonomy, serology, drug resistance transfer, and virulence of *Citrobacter freundii* strains from mammals and poikilothermic hosts /Toranzo A. E., Cutrin I. M., Roberson B. 5., Nunez 5., Abell J. M., Hetrick F. M., Baya A. M. //Appl. anб Environ. Microbiol.- 1994 .- 60, №6 .- С. 1789 - 1797 .

9. Resistencia a ciprofloxacino en bacilos gramnegativos. Aspectos epidemiologicos /Martinez-Martinez Luis, Suarez Ana Isabel, Carranza Rafael, Perea Evelio I. //Enferm. infecc. y microbiol. clin..- 1993 .- 11,№ 9 .- С. 474 – 478.

10. Isolation of antibiotic resistant coliform sp. from rural drinking wafer /Ramteke P. W., Pathak 5. P., Bhattacharjee J. W. //J. Environ. Biol.- 1991 .- 12, № 2 .- С. 1012 – 1053.

11. Identification and drug resistance of bacteria isolated from ground water /Stathopoulos G., Vagiona-Arvanitidou Tania, Katsouylan- nopoulos V. //5th Eur. Congr. Clin. Microbiol. and Infect. Diseases, Oslo, Sept. 9 - 11, 1991:Abstr.-[Oslo],[1991] .- С. 124.

12. Zunehmende Resistenzen bei Coli-Bakterien im Schweinebereich /Stein M. //Schweinewelt .- 1992 .- 17, №2 .- С. 7 - 8 .

13. Selektionierung der physiologischen Keim fora durch Chemotherapeutika /Guggenbichler 3. P., Allerberger F., Ausserer B, Fink F M. // FAC: Fortsch. antimikrob. und antineoplast. Chemother - 1990 - 9, № 3 .- С. 315 – 322.

14. Observations of ransferable resistance to cephalosporines: [Pap.] Conf. Young Microbio I. Dep. Microbiol., Med. Fac., Masaryk Univ., Brno, June 9th, 1992 /Baolova M., Milosovic P. //Scr. med.- 1992 .- 55, № 7 - 8 .- С. 433 - 434 .

15. GRAM-negative bacteremia 1988 — 1990: distribution and antibiotic sensitivity profiles /Martinez-Beltran J., Loza E., Bautista M. I., Canton R., Rodenas E., Polanco A., Illescas S. //5th Eur. Congr. Clin. Microbiol. and Infec. Diseases, Oslo, Sept. 9 - 11, 1991:Abstr.- [Oslo],[1991] .- С. 168 .

16. Gibt es nach zehn tahren breiter klinischer Anwendung relevante

Bakterienresistenzen gegen Cefotaxim? /Hof H., Ehrhard I. //Fac: Fort schr. antimikrob. und antineoplast. Chemother.. 1992 .- 11, № 15 .

17. Latamoxef et infections nosocomiales en milieu hospitalier pédiatrique /Doit Catherine, Bingen E. //Sem. hop. Paris .- 1993 .-69, № 13 .- C. 392 - 396 .

18. Comparative antimicrobial activity of lomefloxacin, norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin and enoxacin against 500 bacterial isolates /Ismael N. A., Tayeb O. S. //Microbios.- 1993 .- 74, № 300 .- C. 147 - 154 .

19. Untersuchungen zur klonalen Verbreitung eines multiresistenten *Citrobacter freundii*-Strammes auf einer neonatologischen Intensivtherapiestation: Abstr. Pap. Congr. Dtsch. Ges. Hyg. und Mikrobiol., Leipzig, 28 - 30. Sept., 1992 / Gericke Bernd, Dinger Elce, Heuck Dagmar, Tschape Helmut, Voigt Wolfgang, Claus Hermann, Presch Cornelius //Lentralbl. Hyg. und Umweltmed..- 1993 .- 194, № 5 - 6.- C. 340 - 552 .

МЕТОДЫ ИНДИКАЦИИ И ИДЕНТИФИКАЦИИ БАКТЕРИЙ РОДА *CITROBACTER* В ВОДЕ ОТКРЫТЫХ ВОДОЕМОВ

*Пулчеровская Л.П., Васильев Д.А., Золотухин С.Н., Алексеев М.
Научно-исследовательский инновационный центр
микробиологии и биотехнологии
ФГОУ ВПО «Ульяновская государственная академия»*

*In article methods of indication and identification of bacteria of stem *Citrobacter* in water of open reservoirs are presented.*

*В статье представлены методы индикации и идентификации бактерий рода *Citrobacter* в воде открытых водоемов.*

Вода крайне необходима для нормального функционирования организма человека, животных и растений, поскольку составляет основу их внутренней среды. Она также является и источником распространения возбудителей заболеваний человека, животных и рыб.

Так, например, в зоне Северного Кавказа и других регионах циркулирует ряд инфекционных болезней рыб, в том числе и цитробактериоз, что тормозит производство и снижает товарные и санитарные качества рыбных продуктов. Пораженная *C. freundii* рыба опасна для употребления в пищу людям, а рыбные продукты способны вызывать у человека пищевые токсикоинфекции, воспаленные моче- и желчевыводящих путей, отиты, остеомиелиты и менингиты (В.П. Рагинская, 1973).

Nimbargi Pradhakar M., Hiremath Annapurna B., et al в (1985) в Индии провели исследование поверхности тела и внутренней полости рыб, живущих в загрязненных хозяйственно-бытовыми стоками водоемах, с использованием общепринятых методических приёмов. Потенциально-патогенные для человека бактерии выделялись с поверхности тела, из жабр и пищеварительного тракта рыб. Всего на различных частях тела рыб было обнаружено 12 видов микроорганизмов, среди которых были бактерии рода *Citrobacter*.

Karunasagar I., et al (1992) сообщают о гибели породных групп карпа