

# Биологические свойства штаммов возбудителя брюшного тифа *Salmonella typhi*, выделенных в Российской Федерации в 2005–2017 гг.

Л.А.Кафтырева<sup>1,2</sup>, С.А.Егорова<sup>1</sup>, З.Н.Матвеева<sup>1</sup>, М.А.Макарова<sup>1</sup>, Е.В.Войтенкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В России более 70% случаев брюшного тифа являются «завозными» из стран ближнего и дальнего зарубежья. Популяция возбудителя гетерогенна по чувствительности к антибиотикам. 89,3% штаммов *S. typhi*, выделенных в 2005–2017 гг. в РФ, характеризуются устойчивостью к фторхинолонам, обусловленной мутациями в кодонах 83 и 87 гена *gyrA* (Asp87Asn, Ser83Tyr, Ser83Phe). Кроме того, популяция возбудителя включает штаммы с множественной устойчивостью (2,8%), которые сочетали резистентность к фторхинолонам, обусловленную хромосомными мутациями, и резистентность к другим антимикробным препаратам (АМП), детерминированную генами (*bla*<sub>TEM-1</sub>, *dfrA7*, *catA1*), расположенными на плазмиде IncHI1. В РФ не выявлены штаммы *S. typhi*, устойчивые к цефалоспорином расширенного спектра и азитромицину. Для того чтобы определить чувствительность штаммов *S. typhi* к фторхинолонам, необходимо определить минимальную подавляющую концентрацию (МПК) ципрофлоксацина (к категории «чувствительный» относят штаммы с МПК ≤0,06 мг/л) либо диаметр зоны задержки роста для диска с пefлоксацином (≥24 мм). Для повышения достоверности скрининга рекомендовано дополнительное использование диска с налидиксовой кислотой. Назначение АМП для эмпирической терапии брюшного тифа должно основываться на локальных данных о чувствительности возбудителя и сопровождаться обязательным определением чувствительности к препаратам выбора с последующей коррекцией тактики антимикробной терапии.

**Ключевые слова:** брюшной тиф, резистентность, *S. typhi*, фторхинолоны

**Для цитирования:** Кафтырева Л.А., Егорова С.А., Матвеева З.Н., Макарова М.А., Войтенкова Е.В. Биологические свойства штаммов возбудителя брюшного тифа *Salmonella typhi*, выделенных в Российской Федерации в 2005–2017 гг. Бактериология. 2017; 2(2): 7–13. DOI: 10.20953/2500-1027-2017-2-7-13

## Biological properties of strains of the causative agent of typhoid fever *Salmonella typhi*, isolated in the Russian Federation in 2005–2017

L.A.Kaftyreva<sup>1,2</sup>, S.A.Egorova<sup>1</sup>, Z.N.Matveeva<sup>1</sup>, M.A.Makarova<sup>1</sup>, E.V.Voitenkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St.-Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named by I.I.Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

More than 70% of typhoid fever cases, registered in Russian Federation, are «imported» from the foreign countries. *S. typhi* population is heterogeneous in antimicrobial susceptibility. 89,3% of *S. typhi*, isolated in 2005–2017 in Russian Federation, are resistant to fluoroquinolones due to mutations in 83 and 87 codons of the *gyrA* gene (Asp87Asn, Ser83Tyr, Ser83Phe). In addition, there are *S. typhi* with multidrug resistance (2.8%) that combine fluoroquinolones resistance due to chromosomal mutations and other antimicrobial resistance determined by the genes (*bla*<sub>TEM-1</sub>, *dfrA7*, *catA1*) located on the IncHI1 plasmid. In the Russian Federation *S. typhi* strains, resistant to expanded spectrum cephalosporins and azithromycin, are not revealed. To determine the fluoroquinolone susceptibility of *S. typhi*, it is necessary to determine the ciprofloxacin MIC or inhibition zone for the pefloxacin. To increase the reliability of screening, additional use of a nalidixic acid disk is recommended. Empiric therapy of typhoid fever should be based on local data of *S. typhi* antimicrobial susceptibility and be accompanied by antimicrobial susceptibility testing to the drugs of choice followed by correction of the therapy.

**Keywords:** typhoid fever, resistance, *S. typhi*, fluoroquinolones

**For citation:** Kaftyreva L.A., Egorova S.A., Matveeva Z.N., Makarova M.A., Voitenkova E.V. Biological properties of strains of the causative agent of typhoid fever *Salmonella typhi*, isolated in the Russian Federation in 2005–2017. Bacteriology. 2017; 2(2): 7–13. (In Russian) DOI: 10.20953/2500-1027-2017-2-7-13

### Для корреспонденции:

Кафтырева Лидия Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией кишечных инфекций ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Минздрава России

Адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14  
Телефон: (812) 232-4883; Факс: (812) 232-9217  
E-mail: kaffidia@mail.ru

Статья поступила 05.05.2017 г., принята к печати 30.06.2017 г.

### For correspondence:

Lidiia A. Kaftyreva, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Enteric Infections, St. Petersburg Pasteur Institute, Professor of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology "North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov"

Address: 14 Mira Str., St.Petersburg, 197101, Russian Federation  
Phone: (812) 232-4883; Fax: (812) 232-9217  
E-mail: kaffidia@mail.ru

The article was received 05.05.2017, accepted for publication 30.06.2017

**В** настоящее время брюшной тиф как острое инфекционное заболевание и как хроническое носительство возбудителя брюшного тифа (согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра относятся в классы A01.0 и Z22.0 соответственно) регистрируется на всех континентах и на глобальном уровне пока не искоренен. Заболевание продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения в развивающихся странах, где доброкачественные в эпидемиологическом отношении питьевая вода и продукты питания не всегда доступны для населения. В индустриально развитых странах основным фактором риска заражения является географический – пребывание в «эндемичных» регионах по брюшному тифу. В Европе, США, Израиле более 50% всех случаев связаны с туризмом и «завезены» из стран Южной и Юго-восточной Азии: Индии, Непала, Пакистана, Бангладеш, Индонезии и др. [1]. Нередко брюшной тиф завозится рабочими-мигрантами. Исследования, проведенные ВОЗ, показали, что ежегодно регистрируют от 16 до 33 млн новых случаев брюшного тифа и до 500 тыс. летальных исходов. В Российской Федерации в 2008–2017 гг. более 70% зарегистрированных случаев брюшного тифа являлись «завозными» из стран ближнего и дальнего зарубежья [2]. РФ относится к странам с низким уровнем заболеваемости и низким риском инфицирования возбудителем брюшного тифа при посещении туристами. По официальным статистическим данным, динамика заболеваемости брюшным тифом в РФ на протяжении многих десятилетий характеризуется устойчивой тенденцией к снижению. Число случаев заболеваний уменьшилось с 6976 (1970 г.) до 13 (2016 г.). Неблагополучную эпидемическую ситуацию определяли, как правило, социально дезадаптированные группы населения, трудовые мигранты и жители РФ, выезжавшие в регионы с высоким уровнем заболеваемости. Клиническая картина современного брюшного тифа характеризовалась типичными классическими проявлениями болезни: бактериемией, лихорадкой, язвенным поражением лимфатической системы тонкой кишки, циклическим клиническим течением с выраженной интоксикацией, розеолезной сыпью на кожных покровах туловища, гепато- и спленомегалией. Поздняя госпитализация больных служила потенциальной угрозой развития тяжелых осложнений, требующих хирургического вмешательства, и ухудшения прогноза брюшного тифа. Недооценка эпидемиологических и клинических данных затрудняла догоспитальную клиническую диагностику у пациентов с лихорадкой неясного генеза, посещавших страны с теплым и жарким климатом, а также у лиц без определенного места жительства [2, 3].

Не во всех странах имеются национальные системы надзора за брюшным тифом, основанные на целенаправленном бактериологическом обследовании лихорадящих пациентов. Ограниченные возможности лабораторной диагностики в эндемичных странах приводят к неполному выявлению случаев брюшного тифа. Исследования, проведенные на популяционном уровне, демонстрируют широкую вариацию показателей заболеваемости брюшным тифом как на глобальном уровне, так и в пределах отдельных стран [4].

В целях совершенствования организации мониторинга за возбудителями инфекционных и паразитарных болезней и реализации на территории РФ Международных медико-

санитарных правил с 2008 г. на базе лаборатории кишечных инфекций ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера функционирует референс-центр по мониторингу за брюшным тифом, который был организован согласно приказу №88 Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О мерах по совершенствованию мониторинга за возбудителями инфекционных и паразитарных болезней».

Цель исследования – изучить чувствительность штаммов *S. typhi*, выделенных на территориях РФ в 2005–2017 гг., к антимикробным препаратам и выявить механизмы резистентности.

## Материалы и методы

В референс-центр в 2005–2017 гг. поступили для реидентификации 290 штаммов *S. typhi*, выделенных от заболевших брюшным тифом. Случаи заболевания были зарегистрированы на 19 территориях РФ: в Санкт-Петербурге, Архангельской, Воронежской, Иркутской, Калининградской, Кемеровской, Кировской, Ленинградской, Московской, Новгородской, Орловской, Рязанской, Смоленской, Тульской, Томской, Ульяновской областях, Хабаровске и Еврейской АО, Ханты-Мансийском АО. Культурально-морфологические и ферментативные свойства изучали на отечественных селективных и дифференциально-диагностических питательных средах согласно действующим нормативным документам [5]. Родовую и видовую реидентификацию проводили с использованием бактериологического анализатора Vitek 2 Compact (карта GN, BioMérieux, Франция), рутинных пробирочных тестов, планшетных тест-систем MIKROLATEST (Эрба Рус, РФ). Антигенную структуру определяли в реакции агглютинации на стекле в моновалентных адсорбированных сальмонеллезных сыворотках к O-, H- и Vi-антигенам *S. typhi*, согласно инструкции производителя (СПбНИИВС, Россия). Чувствительность к антимикробным препаратам (АМП) разных групп изучали методами диско-диффузионным (ДДМ) (агар Мюллер-Хинтон, НИЦФ, РФ; диски Oxoid) и градиентной диффузии (E-тесты, BioMérieux, Франция; M.I.C. Evaluator, Oxoid, Великобритания): к ампициллину, цефалоспорином расширенного спектра (ЦРС), хинолонам, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу, азитромицину – согласно Клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2015 г. (далее – Клинические рекомендации) [6]. Детекцию генов резистентности и плазмид, а также мутаций в генах *gyrA*, *gyrB*, *parC* и *parE* провели у 58 штаммов на основе анализа генетических последовательностей, полученных методом полногеномного секвенирования на приборе MiSeq с набором реагентов MiSeq Reagent Kit v2 и Nextera XT (Illumina, США). Геномы анализировали с помощью CLC Genomics Workbench 8.0 (QIAGEN, США). Оценку генетического родства штаммов методом электрофореза в пульсирующем поле (PFGE) проводили по стандартному международному протоколу PulseNet [7].

## Результаты и обсуждение

Диагноз брюшного тифа у абсолютного большинства пациентов был подтвержден выделением чистой культуры возбудителя – *S. typhi* из проб биологического материала: крови

(47,4%), испражнений (49,5%), мочи (1,7%) и других (1,4% – секционный материал, выпот из брюшной полости).

Штаммы *S. typhi* хорошо росли на применяемых для *Enterobacteriaceae* простых, селективных и дифференциально-диагностических питательных средах отечественных и зарубежных производителей, представленных на рынке РФ, давая характерные для возбудителя брюшного тифа колонии; имели типичные культурально-ферментативные свойства, отличие от *Salmonella* spp. других сероваров ферментировали с образованием кислоты глюкозу, маннит, мальтозу, сорбит. Отсутствие на перечисленных субстратах газообразования и продукции сероводорода на полиуглеводных средах, а также неспособность утилизировать цитрат в среде Симмонса являются характерными признаками *S. typhi* – возбудителя брюшного тифа. Все штаммы принадлежали к ферментативному биовару 1 (ферментировали ксилозу и не ферментировали арабинозу), за исключением двух, выделенных в Санкт-Петербурге в 2007 и 2014 гг., которые относились к биовару 2 (отрицательная реакция на средах с арабинозой и ксилозой). Ферментативные свойства штаммов *S. typhi*, выделенных на территории РФ, представлены в таблице 1.

Определение серологической группы и сероварианта у штаммов *S. typhi* по наличию O-антигенного комплекса (1, 9, 12), H-d- и Vi-антигенов не вызывало затруднений. Все штаммы (100%) обладали хорошо развитым Vi-антигеном, при этом 16 штаммов (5,5%) содержали Vi-антиген в большом количестве (являлись O-инагглютинабельными – V-форма). В VW-форме находились 94,5% штаммов (агглютинировались в адсорбированных моновалентных сальмонеллезных O 9, 12 сыворотках). Все изученные штаммы были подвижны и имели Hd-антиген. Перечисленные особенности ферментативной характеристики и антигенной структуры не вызывали затруднений при отнесении штаммов к серологическому варианту – *S. typhi*.

Анализ чувствительности/резистентности штаммов к АМП показал, что популяция возбудителя брюшного тифа, зарегистрированного в РФ в 2005–2017 гг., представлена штаммами *S. typhi*, чувствительными к АМП (9,7%) и устойчивыми к различным группам, включая препараты выбора для лечения брюшного тифа (90,3%). Резистентность отмечена к фторхинолонам (89,3%), ко-тримоксазолу (7,6%), ампициллину (2,8%) и хлорамфениколу (2,8%). Устойчивость к цефалоспорином 3–4-го поколения и азитромицину не выявлена.

Штаммы *S. typhi*, чувствительные к АМП, выделены на 9 территориях РФ: в Санкт-Петербурге (2005–2012 гг., 2014 г.), Ленинградской (2009 г., 2014 г.), Московской (2011 г.), Иркутской (2005 г., 2012 г.), Орловской (2009 г.), Воронежской (2015 г.), Новгородской (2009 г.), Ульяновской (2010 г.), Кемеровской (2012 г.) областях.

Устойчивые штаммы представлены несколькими фенотипами резистентности. Большая часть штаммов (82,7%) характеризовалась устойчивостью только к фторхинолонам: низкого (77,2%) и высокого (5,5%) уровня, оставаясь чувствительными к другим АМП. Восемь штаммов (2,8%) были резистентны к ампициллину, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу и фторхинолонам, так называемый фенотип MDR (multidrug resistance). В последние два года (2016–2017 гг.) выделены 14 штаммов (4,8%), устойчивых только к ко-тримоксазолу или сочетающих устойчивость к ко-тримоксазолу

Таблица 1. Ферментативные свойства штаммов *S. typhi*, входящих в коллекцию референс-центра (n = 290)

Субстрат	Реакция штаммов	Субстрат	Реакция штаммов
Глюкоза (газ)	–	Цитрат Симмонса	–
Лактоза	–	Ацетат натрия	–
Маннит	+	Адонит	–
Сахароза	–	Раффиноза	–
Продукция индола	–	Салицин	–
Продукция H <sub>2</sub> S	–*	Реакция Фогеса-Проскауэра	–
Мочевина	–	Метилрот	+
Рамноза	+	Желатин	–
Ксилоза	+99,4%	Малонат натрия	–
Мальтоза	+	Фенилаланин	–
Сорбит	+	β-Галактозидаза	–
Арабиноза	–	d-Тартрат	+
Дульцит	–	Рост с KCN	–
Инозит	–	Мукат	+
Лизин	+	Трегалоза	+
Орнитин	–	Галактуронат	–
Аргинин	+	β-Глюкуронидаза	+

Реакция: положительная «+»; отрицательная «–»;  
\*на некоторых сериях полиуглеводных сред может отмечаться слабая продукция H<sub>2</sub>S.

Таблица 2. Характеристика резистентности к антимикробным препаратам штаммов *S. typhi* (n = 290)

Антимикробные препараты фенотипы резистентности	Резистентные штаммы		
	абс.	%	95% ДИ
1. Фторхинолоны:	240	82,7	78,0–86,7
устойчивость низкого уровня	224	77,2	72,1–81,7
устойчивость высокого уровня	16	5,5	3,4–8,8
2. MDR: ампициллин, хлорамфеникол, ко-тримоксазол, фторхинолоны	8	2,8	1,4–5,3
3. Ко-тримоксазол	3	1,0	0,4–3,0
4. Ко-тримоксазол + фторхинолоны	11	3,8	2,1–6,7
5. Чувствительные	28	9,7	3,8–9,3

и фторхинолонам, в Санкт-Петербурге, Иркутской, Архангельской, Томской областях, Ханты-Мансийском АО (табл. 2).

В популяции возбудителя брюшного тифа, выделенного в 2005–2017 гг. на 19 территориях РФ, 89,3% штаммов характеризовались устойчивостью к фторхинолонам, в том числе 3,8% – в сочетании с устойчивостью к ко-тримоксазолу, 2,8% – в сочетании с MDR-фенотипом.

Для штаммов *Salmonella*, относящихся к «дикий» популяции, минимальная подавляющая концентрация (МПК) ципрофлоксацина не превышает 0,06 мг/л. Устойчивость у штаммов *Enterobacteriaceae*, как правило, развивается в результате мутаций в хромосомных генах *gyrA*, *gyrB*, *parC* и *parE*, уровень устойчивости зависит от количества приобретенных мутаций. Первая мутация в кодоне 83 (248-й нуклеотид) или 87 (259-й нуклеотид) гена *gyrA* приводит к повышению МПК ципрофлоксацина до 0,12–0,5 мг/л (так называемая устойчивость низкого уровня). Возникновение последующих мутаций в перечисленных генах повышает МПК ципрофлоксацина до 1,0 мг/л и более (устойчивость высокого уровня). Большая часть штаммов (239; 82,4%) из нашей коллекции характеризовалась устойчивостью низкого уровня к ципрофлоксацину (МПК составляла ряд 0,12; 0,25; 0,5 мг/л), 20 штаммов (6,9%) – устойчивостью высокого уровня (МПК 8,0; 16,0; 32,0 мг/л и более). Анализ данных полногеномного секвенирования 58 устойчивых к фторхинолонам штаммов *S. typhi* выявил различные однонуклеотидные замены в кодонах 83 и 87 гена *gyrA*. Из них у 51 штамма с устойчивостью низкого уровня к фторхиноло-

Таблица 3. Мутации в хромосомном гене *gyrA* штаммов *S. typhi* (n = 58)

МПК ципрофлоксацина	Однонуклеотидные замены			
	G259A	C248A	C248T	G259A+ C248T
Соответствующие аминокислотные замены				
	Asp87Asn	Ser83Tyr	Ser83Phe	Asp87Asn + Ser83Phe
0,12; 0,25; 0,5 мг/л (n = 51)	44 (75,9%)	6 (10,3%)	1 (1,7%)	0
8,0; 16,0; 32,0 мг/л и более (n = 7)	0	0	0	7 (12,1%)

G – гуанин, C – цитозин, A – аденин, T – тимин, Asp – аспарагиновая кислота, Asn – аспарагин, Ser – серин, Tyr – тирозин, Phe – фенилаланин.

нам идентифицированы три точечные мутации: Asp87Asn (44 штамма), Ser83Tyr (6 штаммов), Ser83Phe (1 штамм). У семи штаммов с устойчивостью высокого уровня выявлено сочетание двух мутаций в гене *gyrA* (Asp87Asn + Ser83Phe) (табл. 3). Нуклеотидная последовательность гена *gyrA* одного штамма депонирована в GenBank (№ KT955017). Мутации в генах *gyrB*, *parC* и *parE* не обнаружены.

Штаммы *S. typhi* с устойчивостью низкого уровня, имевшие одну из мутаций (Asp87Asn, Ser83Tyr, Ser83Phe), вызывали заболевания брюшным тифом в разные годы на всех перечисленных территориях РФ.

Штаммы с устойчивостью высокого уровня, имевшие одновременно две мутации (Asp87Asn + Ser83Phe), были выделены на семи территориях РФ: в Санкт-Петербурге (2007 г., 2013 г.), Калининградской (2011 г., 2012 г.), Смоленской (2012 г.), Воронежской (2014 г., 2017 г.), Кировской (2015 г.), Архангельской (2015 г.) областях и Ханты-Мансийском АО (2016 г.). В четырех случаях установлено, что заболевшие были инфицированы во время поездок в Индию (туристы, иностранные студенты российских ВУЗов).

При выборе фторхинолонов для лечения брюшного тифа основным критерием предполагаемой эффективности является значение МПК цiproфлоксацина. С 2014 г. оценка чувствительности к фторхинолонам штаммов *Salmonella*, вызывающих внекишечные генерализованные инфекции (в том числе *S. typhi*), основана на особых критериях интерпретации, отличающихся от критериев для других *Enterobacteriaceae*. Этот подход отражен в современных рекомендациях Европейского комитета по определению чувствительности микроорганизмов к АМП (EUCAST), Института клинических лабораторных стандартов (CLSI), а также Клинических рекомендациях «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Выбор критериев подтвержден многочисленными клиническими данными, свидетельствующими о низкой эффективности фторхинолонов при лечении системных инфекций, вызванных штаммами *Salmonella* с МПК цiproфлоксацина >0,06 мг/л [6, 8, 9]. К категории «чувствительный» относятся штаммы, для которых МПК цiproфлоксацина составляет ≤0,06 мг/л. ДДМ не позволяет достоверно выявлять штаммы *Salmonella* с устойчивостью низкого уровня. По нашим данным, у 20,0% штаммов *Salmonella* с МПК цiproфлоксацина 0,12–0,25 мг/л зона задержки роста превышала 30 мм, и такие штаммы могли быть ошибочно отнесены к категории «чувствительный».

Согласно рекомендациям EUCAST и Клиническим рекомендациям, допускается определять чувствительность штам-

мов *Salmonella* к фторхинолонам ДДМ, используя в качестве индикаторного диска пefлоксацин (5,0 мкг): штамм расценивают как устойчивый ко всем фторхинолонам, если зона задержки роста менее 24 мм. По данным EUCAST, тестирование дисков пefлоксацина (5,0 мкг) различных производителей показало, что не все диски обеспечивали достоверные результаты. Эксперты EUCAST рекомендуют использовать диски, которые дают зону задержки роста для контрольного штамма *E. coli* ATCC 25922 диаметром 29–31 мм [10]. Тем не менее, интерпретация результатов для пefлоксацина несколько затруднена в связи с отсутствием «буферной зоны» (2–3 мм), когда разница в диаметре может быть связана с техническими погрешностями исследования. Хинолоном, наиболее чувствительным к появлению мутаций в генах *gyrA* и *gyrB*, является налидиксовая кислота: даже при единичных мутациях зона задержки роста практически отсутствует, что повышает достоверность скрининга штаммов с устойчивостью низкого уровня. В то же время использование только диска с налидиксовой кислотой (без пefлоксацина) не позволяет выявить редкие плазмидные механизмы резистентности, которые в последнее время встречаются в штаммах *Salmonella* [6, 9].

Многочисленные исследования, проведенные в странах Юго-Восточной и Южной Азии, свидетельствуют о неуклонном росте устойчивости к фторхинолонам в популяции штаммов *S. typhi*. По данным ряда исследователей, в Пакистане в период с 1998 по 2006 гг. доля таких штаммов выросла с 1,6% до 64,1%, а в 2012–2014 гг. 94,4% штаммов *S. typhi* характеризовались устойчивостью высокого уровня к фторхинолонам [11, 12]. Исследования, проведенные в Индии, показали, что в период с 2010 по 2015 гг. более 90% штаммов были резистентны к фторхинолонам, доля штаммов с высоким уровнем резистентности составляла от 25 до 80% [13–17]. В Бангладеш среди штаммов, выделенных в 2005–2014 гг., доля устойчивых к фторхинолонам достигала 94% [18]. В индустриально развитых странах такие штаммы выделяли относительно редко: в США в 2011 г. они составляли 7,3%, в России в 2005–2011 гг. – 2,2% [4, 19–21].

В нашей коллекции в популяции *S. typhi* доля штаммов с MDR-фенотипом (ампициллин, хлорамфеникол, ко-тримоксазол, фторхинолоны) составляла 2,8%. Такие штаммы выделяли на трех территориях: в Санкт-Петербурге (2005, 2006, 2013, 2015 гг.), Ленинградской (2005, 2006 гг.) и Иркутской (2005, 2006 гг.) областях. Устойчивость к ампициллину (МПК 64,0–>256,0 мг/л) была обусловлена продукцией β-лактамазы широкого спектра TEM-1, МПК ко-тримоксазола и хлорамфеникола превышала 32 мг/л, цiproфлоксацина составляла ряд от 0,12 до 0,5 мг/л (устойчивость низкого уровня). Штаммы с MDR-фенотипом сочетали устойчивость к фторхинолонам, обусловленную хромосомными механизмами (мутациями Asp87Asn и Ser83Tyr в гене *gyrA*), и устойчивость к другим АМП, детерминированную генами (*bla<sub>TEM-1</sub>*, *dfrA7*, *catA1*), расположенными на плазмиде IncHI1. Появление таких штаммов в Российской Федерации связано с их «завозом» трудовыми мигрантами из стран Средней Азии (Таджикистана и Узбекистана). В 1980–90-х гг. в эндемичных по брюшному тифу странах Юго-Восточной и Южной Азии доля таких штаммов превышала 50,0% [18, 22]. В последние годы на фоне роста устойчивости к фторхинолонам доля MDR-штаммов падает. По данным многоцентрового исследования ВОЗ, про-

веденного в пяти азиатских странах (Китай, Индия, Пакистан, Индонезия, Вьетнам), в 2001–2003 гг. доля штаммов с фенотипом MDR составила 23,0% [23]. Значительное снижение отмечено в Бангладеш и Индии (3,0%) [13, 14, 17, 18]. Высокой остается доля MDR-штаммов в странах Африки: в Нигерии в 2015 г. – около 50%, в Южной Африке – более 20% [24, 25].

Цефалоспорины расширенного спектра (ЦРС) (цефтриаксон, цефотаксим, цефиксим) показали высокую эффективность при лечении сальмонеллезной инфекции. В то же время появление штаммов *Salmonella*, устойчивых к этой группе препаратов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), ограничивает эмпирическое назначение ЦРС. В России частота выделения таких штаммов среди сероваров *S. Virchow*, *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. newport* по данным различных исследователей составляет 0,2–10,0%, выявлена продукция БЛРС генетической группы СТХ-М и цефалоспориноз AmpC [26–30]. В 2006–2008 гг. устойчивость к цефалоспоринозам 3–4-го поколения отмечена у штаммов *S. typhi* [31–34]. Определение чувствительности штаммов *S. typhi* к ЦРС не вызывает методических затруднений при условии тестирования двух препаратов из этой группы – цефтазидима и цефотаксима (цефтриаксона) и подтверждения продукции БЛРС. Интерпретация результатов проводится согласно Клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2015.

В последние годы для лечения инвазивных форм ОКИ, включая брюшной тиф, нередко используют азитромицин – препарат из группы макролидов. Из-за отсутствия в действующих международных рекомендациях критериев интерпретации для азитромицина чувствительность штаммов *S. typhi* к этому препарату можно оценить только ориентировочно, используя «эпидемиологические точки отсечения» (ECOFF – Epidemiological cut-off values) – значения МПК, разделяющие «дикую» популяцию *Salmonella* от штаммов с приобретенными механизмами резистентности. По данным EUCAST, для «диких» штаммов *Salmonella* МПК азитромицина колеблется в диапазоне от 4,0 до 16,0 мг/л (<http://mic.eucast.org/Eucast> 2). Клинические рекомендации предлагают считать чувствительными к азитромицину штаммы, для которых МПК не превышает 16,0 мг/л. Для штаммов *S. typhi* нашей коллекции МПК<sub>90</sub> азитромицина составляла 4 мг/л, штаммов с МПК выше 16 мг/л не выявлено.

Изучение филогенетического родства штаммов, выделенных на различных территориях РФ, методом PFGE позволило выявить 11 кластеров, объединяющих близкородственные PFGE-профили. 78,5% штаммов, характеризующихся ведущим фенотипом резистентности (устойчивость низкого уровня к ципрофлоксацину, обусловленная мутацией Asp87Asn), относились к одному кластеру. Такие штаммы ежегодно выделяли от заболевших брюшным тифом на различных территориях РФ. Штаммы с другими фенотипами резистентности, включая чувствительные к АМП, обладали индивидуальными PFGE-профилями.

### Заключение

Проведенные исследования показали, что в популяции штаммов *S. typhi*, выделенных в 2005–2017 гг. в Санкт-Петербурге и на 18 других территориях РФ, 89,3% характеризуются

устойчивостью к фторхинолонам – препаратам, активно используемым в последние годы для лечения брюшного тифа, что делает невозможным применение их для эмпирической терапии в нашей стране. В настоящее время для того, чтобы определить чувствительность штаммов *Salmonella*, включая возбудителя брюшного тифа, к фторхинолонам необходимо определить МПК ципрофлоксацина либо диаметр зоны задержки роста, используя диск с пепфлоксацином. Возможно дополнительное использование диска с налидиксовой кислотой. Кроме того, популяция возбудителя включает штаммы с множественной устойчивостью к АМП (2,8%), что также осложняет выбор адекватной этиотропной терапии.

Таким образом, назначение АМП для эмпирической терапии брюшного тифа должно основываться на локальных данных о чувствительности возбудителя и сопровождаться обязательным определением чувствительности к препаратам выбора (с учетом методических особенностей тестирования) с последующей коррекцией тактики антимикробной терапии в зависимости от полученных результатов.

### Литература

- Weill F.-X. La fièvre typhoïde n'est plus aussi simple à soigner. *Med. Sci.* 2010; 26:969-75.
- Жебрун АБ, Парков ОВ, Чхинджерия ИГ, Щербак ЛЛ, Пацюк НА, Афанасьева АН, и др. Эпидемиологические особенности брюшного тифа в современных социально-экономических условиях мегаполиса. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2009;1:27-30.
- Яковлев АА, Коноваленко АН, Федуняк ИП, Сорокина МД, Першин СС. Клинические проявления брюшного тифа в Санкт-Петербурге. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2009;1:37-41.
- Kothari A, Pruthi A, Chugh TD. The burden of enteric fever. *J Infect Dev Ctries.* 2008 Aug 30;2(4):253-9. DOI: <https://DOI.org/10.3855/jidc.218>
- Методические рекомендации. Бактериологическая диагностика брюшного тифа и паратифов А, В и С. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/1200065159>.
- Клинические Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Доступно по: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2015.pdf>.
- Standard operating procedure for Pulsenet PFGE of *Escherichia coli* O157:H7, *Escherichia coli* non-O157 (STEC), *Salmonella* serotypes, *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri*. Available at: [http://www.pulsenetinternational.org/assets/PulseNet/uploads/pfge/PNL05\\_Ec-Sal-ShigPFGEprotocol.pdf](http://www.pulsenetinternational.org/assets/PulseNet/uploads/pfge/PNL05_Ec-Sal-ShigPFGEprotocol.pdf).
- Clinical Laboratory Standards Institute. Available at: <http://shop.clsi.org/microbiology-documents>
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 7.1, valid from 2017-03-10. Available at: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_7.1\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_7.1_Breakpoint_Tables.pdf).
- Matuschek E, Skov R, Åhman J, Karlsson M, Petersen A, Torpdahl M, Kahlmeter G. EUCAST disk diffusion with pefloxacin 5 µg as screen for fluoroquinolone resistance in *Salmonella* spp. Variation between media, disks and testing sites. Available at: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/EUCAST\\_Presentations/2014/EUCAST\\_posters\\_ECCMID\\_2014.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_Presentations/2014/EUCAST_posters_ECCMID_2014.pdf)
- Ali A, Ali HA, Shah FH, Zahid A, Aslam H, Javed B. Pattern of antimicrobial drug resistance of *Salmonella Typhi* and *Paratyphi A* in a Teaching Hospital in Islamabad. *J Pak Med Assoc.* 2017 Mar;67(3):375-379.
- Hasan R, Zafar A, Abbas Z, Mahraj V, Malik F, Zaidi A. Antibiotic resistance among *Salmonella enterica* serovars Typhi and Paratyphi A in Pakistan (2001–2006). *J Infect Dev Ctries.* 2008 Aug 30;2(4):289-94.

13. Dahiya S, Sharma P, Kumari B, Pandey S, Malik R, Manral N, et al. Characterisation of antimicrobial resistance in *Salmonellae* during 2014–2015 from four centres across India: An ICMR antimicrobial resistance surveillance network report. *Indian J Med Microbiol.* 2017 Jan-Mar;35(1):61-68. DOI: 10.4103/ijmm.IJMM\_16\_382
14. Das S, Samajpati S, Ray U, Roy I, Dutta S. Antimicrobial resistance and molecular subtypes of *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates from Kolkata, India over a 15 years period 1998-2012. *Int J Med Microbiol.* 2017 Jan;307(1):28-36. DOI: 10.1016/j.ijmm.2016.11.006
15. Gandra S, Mojica N, Klein EY, Ashok A, Nerurkar V, Kumari M, et al. Trends in antibiotic resistance among major bacterial pathogens isolated from blood cultures tested at a large private laboratory network in India, 2008–2014. *Int J Infect Dis.* 2016 Sep;50:75-82. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.08.002
16. Gopal M, Elumalai S, Arumugam S, Durairajpandian V, Kannan MA, Selvam E, Seetharaman S. *GyrA* ser83 and *ParC* trp106 Mutations in *Salmonella enterica* Serovar Typhi Isolated from Typhoid Fever Patients. *J Clin Diagn Res.* 2016 Jul; 10(7):DC14-8. DOI: 10.7860/JCDR/2016/17677.8153
17. Sharma P, Dahiya S, Balaji V, Kanga A, Panda P, Das R, et al. Typhoidal *Salmonellae*: Use of Multi-Locus Sequence Typing to Determine Population Structure. *PLoS One.* 2016 Sep 12;11(9):e0162530. DOI: 10.1371/journal.pone.0162530
18. Ahmed D, Nahid MA, Sami AB, Halim F, Akter N, Sadique T, et al. Bacterial etiology of bloodstream infections and antimicrobial resistance in Dhaka, Bangladesh, 2005–2014. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017 Jan 5;6:2. DOI: 10.1186/s13756-016-0162-z
19. Кафтырева ЛА, Егорова СА, Макарова МА, Матвеева ЗН, Яковлев АА, Шестакова ТИ, и др. Характеристика биологических свойств возбудителя брюшного тифа, зарегистрированного на ряде территорий Российской Федерации в 2005-2007 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2009;1:35-6.
20. Кафтырева ЛА, Егорова СА, Макарова МА, Козырева ВК, Войтенкова ЕВ, Матвеева ЗН, и др. Особенности брюшного тифа в Российской Федерации. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* 2012;21:101-8.
21. National Antimicrobial resistance Monitoring System. 2014 Human Isolates Surveillance Report. Available at: <https://www.cdc.gov/narms/pdf/2014-annual-report-narms-508c.pdf>
22. Karamat K, Butt T, Hannan A, Islam N, Hussain T, Qureshi A, et al. Problem of multi-drug resistant typhoid fever in Rawalpindi/Islamabad area. *Pak Arm Forces Med. J.* 1996;46:48-54.
23. Ochiai RL, Acosta CJ, Danovaro-Holliday MC, Baiqing D, Bhattacharya SK, Agtini MD, et al. A study of typhoid fever in five Asian countries: disease burden and implications for controls. *Bull World Health Organ.* 2008;86(4):260-8.
24. Wong VK, Holt KE, Okoro C, Baker S, Pickard DJ, et al.; International Typhoid Consortium. Molecular Surveillance Identifies Multiple Transmissions of Typhoid in West Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(9):e0004781. DOI:10.1371/journal.pntd.0004781
25. Keddy KH, Sooka A, Smith AM, Musekiwa A, Tau NP, Klugman KP, et al. Typhoid Fever in South Africa in an Endemic HIV Setting. *PLoS ONE.* 2016;11(10):e0164939. DOI:10.1371/journal.pone.0164939
26. Егорова СА, Макарова МА, Забровская АВ, Матвеева ЗН, Сужаева ЛВ, Войтенкова ЕВ, Кафтырева ЛА. Многообразие механизмов антибиотикорезистентности сальмонелл. *Инфекция и иммунитет.* 2011;1(4):303-10.
27. Кафтырева ЛА, Егорова СА, Кожухова ЕА, Макарова МА, Козлова НС, Матвеева ЗН, и др. Резистентность энтеробактерий к антимикробным препаратам выбора при лечении острых кишечных инфекций. *Казанский медицинский журнал.* 2009;90(5):699-704.
28. Кафтырева ЛА, Егорова СА, Макарова МА, Колосовская ЕН, Дарьина МГ. Распространенность и характеристика БЛРС-продуцирующих энтеробактерий – возбудителей различных инфекционных заболеваний. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* 2010;17:124-9.
29. Козлова НС, Гладин ДП, Баранцевич ЕП. Характеристика бета-лактамаз антибиотикорезистентных штаммов некоторых патогенных бактерий. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2011;3:365-9.
30. Козырева ВК, Эйдельштейн МВ, Тапальский ДВ, Азизов ИС, Романов АВ, Козлов РС. Клональное распространение CTX-M-5-продуцирующих нозокоммиальных штаммов *Salmonella Typhimurium* в России, Беларуси и Казахстане. *KMAX.* 2012;14(1):38-50.
31. Akinyemi KO, Iwalokun BA, Alafe OO, Mudashiru SA, Fakorede C. bla CTX-M-I group extended spectrum beta lactamase-producing *Salmonella typhi* from hospitalized patients in Lagos, Nigeria. *Infect Drug Resist.* 2015 May 11;8:99-106. DOI: 10.2147/IDR.S78876
32. González-López J, Piedra-Carrasco N, Salvador F, Rodríguez V, Sánchez-Montalvá A, Planes AM, et al. ESBL-producing *Salmonella enterica* serovar Typhi in traveler returning from Guatemala to Spain. *Emerg Infect Dis.* 2014 Nov; 20(11):1918-20. DOI: 10.3201/eid2011.140525
33. Hendriksen RS, Leekitcharoenphon P, Mikoleit M, Jensen JD, Kaas RS, Roer L, et al. Genomic dissection of travel-associated extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Salmonella enterica* serovar typhi isolates originating from the Philippines: a one-off occurrence or a threat to effective treatment of typhoid fever? *J Clin Microbiol.* 2015 Feb;53(2):677-80. DOI: 10.1128/JCM.03104-14
34. Pokharel BM, Koirala J, Dahal RK, Mishra SK, Khadga PK, Tuladhar NR. Multidrug-resistant and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Salmonella enterica* (serotypes Typhi and Paratyphi A) from blood isolates in Nepal: surveillance of resistance and a search for newer alternatives. *Int J Infect Dis.* 2006 Nov;10(6):434-8. DOI: 10.1016/j.ijid.2006.07.001

## References

1. Weill F.-X. La fièvre typhoïde n'est plus aussi simple à soigner. *Med. Sci.* 2010;26:969-75.
2. Zhebrun AB, Parkov OV, Chkhidzheria IG, Shcherbak LL, Patsyuk NA, Afanasyeva AN, et al. The epidemiological features of typhoid under the present socioeconomic conditions of a megapolis. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2009;1:27-30. (In Russian).
3. Yakovlev AA, Kovakenko AN, Fedunyak IP, Sorokina MD, Pershin SS. The clinical manifestations of typhoid in Saint Petersburg. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2009;1:37-41. (In Russian).
4. Kothari A, Pruthi A, Chugh TD. The burden of enteric fever. *J Infect Dev Ctries.* 2008 Aug 30;2(4):253-9. DOI: <https://doi.org/10.3855/jidc.218>
5. Methodical recommendations. Bacteriological diagnosis of typhoid and paratyphoid A, b and C. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200065159>. (In Russian).
6. Clinical Guidelines "Definition of sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents". Available at: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrecdsma2015.pdf>. (In Russian).
7. Standard operating procedure for Pulsenet PFGE of *Escherichia coli* O157:H7, *Escherichia coli* non-O157 (STEC), *Salmonella* serotypes, *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri*. Available at: [http://www.pulsenetinternational.org/assets/PulseNet/uploads/pfge/PNL05\\_Ec-Sal-ShigPFGEprotocol.pdf](http://www.pulsenetinternational.org/assets/PulseNet/uploads/pfge/PNL05_Ec-Sal-ShigPFGEprotocol.pdf).
8. Clinical Laboratory Standards Institute. Available at: <http://shop.clsi.org/microbiology-documents>
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 7.1, valid from 2017-03-10. Available at: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_7.1\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_7.1_Breakpoint_Tables.pdf).
10. Matuschek E, Skov R, Åhman J, Karlsson M, Petersen A, Torpdahl M, Kahlmeter G. EUCAST disk diffusion with pefloxacin 5 µg as screen for fluoroquinolone resistance in *Salmonella* spp. Variation between media, disks and testing sites. Available at: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/EUCAST\\_Presentations/2014/EUCAST\\_posters\\_ECCMID\\_2014.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_Presentations/2014/EUCAST_posters_ECCMID_2014.pdf)
11. Ali A, Ali HA, Shah FH, Zahid A, Aslam H, Javed B. Pattern of antimicrobial drug resistance of *Salmonella Typhi* and *Paratyphi A* in a Teaching Hospital in Islamabad. *J Pak Med Assoc.* 2017 Mar;67(3):375-379.

12. Hasan R, Zafar A, Abbas Z, Mahraj V, Malik F, Zaidi A. Antibiotic resistance among *Salmonella enterica* serovars Typhi and Paratyphi A in Pakistan (2001–2006). *J Infect Dev Ctries*. 2008 Aug 30;2(4):289-94.
13. Dahiya S, Sharma P, Kumari B, Pandey S, Malik R, Manral N, et al. Characterisation of antimicrobial resistance in *Salmonellae* during 2014–2015 from four centres across India: An ICMR antimicrobial resistance surveillance network report. *Indian J Med Microbiol*. 2017 Jan-Mar;35(1):61-68. DOI: 10.4103/ijmm.IJMM\_16\_382
14. Das S, Samajpati S, Ray U, Roy I, Dutta S. Antimicrobial resistance and molecular subtypes of *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates from Kolkata, India over a 15 years period 1998-2012. *Int J Med Microbiol*. 2017 Jan;307(1):28-36. DOI: 10.1016/j.ijmm.2016.11.006
15. Gandra S, Mojica N, Klein EY, Ashok A, Nerurkar V, Kumari M, et al. Trends in antibiotic resistance among major bacterial pathogens isolated from blood cultures tested at a large private laboratory network in India, 2008–2014. *Int J Infect Dis*. 2016 Sep;50:75-82. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.08.002
16. Gopal M, Elumalai S, Arumugam S, Durairajpandian V, Kannan MA, Selvam E, Seetharaman S. GyrA ser83 and ParC trp106 Mutations in *Salmonella enterica* Serovar Typhi Isolated from Typhoid Fever Patients. *J Clin Diagn Res*. 2016 Jul;10(7):DC14-8. DOI: 10.7860/JCDR/2016/17677.8153
17. Sharma P, Dahiya S, Balaji V, Kanga A, Panda P, Das R, et al. Typhoidal *Salmonellae*: Use of Multi-Locus Sequence Typing to Determine Population Structure. *PLoS One*. 2016 Sep 12;11(9):e0162530. DOI: 10.1371/journal.pone.0162530
18. Ahmed D, Nahid MA, Sami AB, Halim F, Akter N, Sadique T, et al. Bacterial etiology of bloodstream infections and antimicrobial resistance in Dhaka, Bangladesh, 2005–2014. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017 Jan 5;6:2. DOI: 10.1186/s13756-016-0162-z
19. Kaftyreva LA, Yegorova SS, Makarova MA, Matveyeva ZN, Yakovlev AA, Shestakova TI, et al. Characteristics of the biological properties of the typhoid causative organism registered in a number of areas of the Russian Federation in 2005-2007. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2009;1:35-6. (In Russian).
20. Kaftyreva LA, Egorova SA, Kozireva VK, Makarova MA, Voitenkova EV, Matveeva ZN, et al. Features of typhoid fever in the Russian Federation. *Dal'nevostochnyi zhurnal infektsionnoi patologii*. 2012;21:101-8. (In Russian).
21. National Antimicrobial resistance Monitoring System. 2014 Human Isolates Surveillance Report. Available at: <https://www.cdc.gov/narms/pdf/2014-annual-report-narms-508c.pdf>
22. Karamat K, Butt T, Hannan A, Islam N, Hussain T, Qureshi A, et al. Problem of multi-drug resistant typhoid fever in Rawalpindi/Islamabad area. *Pak Arm Forces Med J*. 1996;46:48-54.
23. Ochiai RL, Acosta CJ, Danovaro-Holliday MC, Baiqing D, Bhattacharya SK, Agtini MD, et al. A study of typhoid fever in five Asian countries: disease burden and implications for controls. *Bull World Health Organ*. 2008;86(4):260-8.
24. Wong VK, Holt KE, Okoro C, Baker S, Pickard DJ, et al.; International Typhoid Consortium. Molecular Surveillance Identifies Multiple Transmissions of Typhoid in West Africa. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(9):e0004781. DOI:10.1371/journal.pntd.0004781
25. Keddy KH, Sooka A, Smith AM, Musekiwa A, Tau NP, Klugman KP, et al. Typhoid Fever in South Africa in an Endemic HIV Setting. *PLoS ONE*. 2016;11(10):e0164939. DOI:10.1371/journal.pone.0164939
26. Egorova SA, Makarova MA, Zbrovskaya AV, Matveeva ZN, Suzhaeva LV, Voitenkova EV, Kaftyreva LA. Mnogoobrazie mekhanizmov antibiotikorezistentnosti sal'monell. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2011;1(4):303-10. (In Russian).
27. Koftyreva LA, Egorova SA, Kozhukhova EA, Makarova MA, Kozlova NS, Matveeva ZN, et al. Resistance of enterobacteria to antimicrobial drugs of choice in the treatment of acute intestinal infections. *Kazan Medical Journal*. 2009; 90(5):699-704. (In Russian).
28. Kaftyreva LA, Egorova SA, Makarova MA, Kolosovskaya EN, Dariena MG. Prevalence and characterization of ESBL-producing enterobacteriaceae causing different infection diseases. *Dal'nevostochnyi zhurnal infektsionnoi patologii*. 2010;17:124-9. (In Russian).
29. Kozlova NS, Gladin DP, Barantsevich EP. Kharakteristika beta-laktamaz antibiotikorezistentnykh shtammov nekotorykh patogennykh bakterii. *Preventive and Clinical Medicine*. 2011;3:365-9. (In Russian).
30. Kozyreva VK, Edelstein MV, Tapalski DV, Azizov IS, Romanov AV, Kozlov RS. Clonal dissemination of CTX-M-5-producing nosocomial strains of *Salmonella* Typhimurium in Russia, Belarus, and Kazakhstan. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;14(1):38-50. (In Russian).
31. Akinyemi KO, Iwalokun BA, Alafe OO, Mudashiru SA, Fakorede C. bla CTX-M-I group extended spectrum beta lactamase-producing *Salmonella typhi* from hospitalized patients in Lagos, Nigeria. *Infect Drug Resist*. 2015 May 11;8:99-106. DOI: 10.2147/IDR.S78876
32. González-López J, Piedra-Carrasco N, Salvador F, Rodríguez V, Sánchez-Montalvá A, Planes AM, et al. ESBL-producing *Salmonella enterica* serovar Typhi in traveler returning from Guatemala to Spain. *Emerg Infect Dis*. 2014 Nov; 20(11):1918-20. DOI: 10.3201/eid2011.140525
33. Hendriksen RS, Leekitcharoenphon P, Mikoleit M, Jensen JD, Kaas RS, Roer L, et al. Genomic dissection of travel-associated extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Salmonella enterica* serovar typhi isolates originating from the Philippines: a one-off occurrence or a threat to effective treatment of typhoid fever? *J Clin Microbiol*. 2015 Feb;53(2):677-80. DOI: 10.1128/JCM.03104-14
34. Pokharel BM, Koirala J, Dahal RK, Mishra SK, Khadga PK, Tuladhar NR. Multidrug-resistant and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Salmonella enterica* (serotypes Typhi and Paratyphi A) from blood isolates in Nepal: surveillance of resistance and a search for newer alternatives. *Int J Infect Dis*. 2006 Nov;10(6):434-8. DOI: 10.1016/j.ijid.2006.07.001

---

#### Информация об авторах:

Егорова Светлана Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории кишечных инфекций ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»  
Адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14  
Телефон/факс: (812) 232-4883  
E-mail: egorova72@mail.ru

Матвеева Зоя Николаевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории кишечных инфекций ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»  
Адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14  
Телефон/факс: 8(812) 232-4883  
E-mail: Pasteur@LK14290.spb.edu

Макарова Мария Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории кишечных инфекций ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»  
Адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14  
Телефон/факс: (812) 232-4883  
E-mail: makmaria@mail.ru

Войтенкова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории кишечных инфекций ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»  
Адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14  
Телефон/факс: (812) 232-4883  
E-mail: makmaria@mail.ru

---

#### Information about authors:

Svetlana A. Egorova, PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Enteric Infections, St. Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology  
Address: 14 Mira Str., St. Petersburg, 197101, Russian Federation  
Phone: (812) 232-4883  
E-mail: Egorova72@mail.ru

Zoya N. Matveeva, PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Enteric Infections, St. Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology  
Address: 14 Mira Str., St. Petersburg, 197101, Russian Federation  
Phone: (812) 232-4883  
E-mail: Pasteur@LK14290.spb.edu

Maria A. Makarova, PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Enteric Infections, St. Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology  
Address: 14 Mira Str., St. Petersburg, 197101, Russian Federation  
Phone: (812) 232-4883  
E-mail: Makmaria@mail.ru

Elena V. Voitenkova, PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Enteric Infections, St. Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology  
Address: 14 Mira Str., St. Petersburg, 197101, Russian Federation  
Phone: (812) 232-4883