

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А.
Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном

Антимикробные препараты

- 21 Зырянов С.К., Голуб А.В., Козлов Р.С.
Доксициклин в современной клинической практике
- 30 Багин В.А., Руднов В.А., Астафьева М.Н.
Применение хлоргексидина для профилактики госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии: современное состояние проблемы

Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Андреев В.А., Беккер Г.Г., Варганова А.Н., Гудкова Л.В., Ершова М.Г., Жолобова А.Ф., Зубарева Н.А., Исакова Л.М., Кириллова Г.Ш., Кречикова О.И., Лазарева А.В., Морозова О.А., Москвитина Е.Н., Наговицина С.Г., Петрова Т.А., Рахманова О.А., Сало Е.А., Чернявская Ю.Л., Яранцева Н.З.
- 40 Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017»
- 47 Резистентность продуцирующих карбапенемазы штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией
- Макаров Д.А., Карабанов С.Ю., Крылова Е.А., Поболелова Ю.И., Иванова О.Е., Гергель М.А., Куликовский А.В., Сухоедова А.В.
- 53 Опыт использования онлайн-платформы AMRcloud для ветеринарного мониторинга антибиотикорезистентности зоонозных бактерий

Опыт работы

- Борисов А.М., Галанкин Т.Л., Божкова С.А., Вербицкая Е.В., Касимова А.Р., Королёва Е.М.
- 60 Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у пациентов с инфекционными осложнениями в клинике травматологии и ортопедии: анализ клинической практики
- Кузнецова М.В., Паршаков А.А., Кузнецова М.П., Афанасьевская Е.В., Гаврилов В.А., Самарцев В.А.
- 67 Влияние хирургического гемостатического препарата «Гемоблок»™ на бактериальную колонизацию *in vitro*
- Лукашик С.П., Карпов И.А., Синявская М.В., Даниленко Н.Г., Анисько Л.А., Давыденко О.Г., Красько О.В.
- 71 Оценка эффективности и безопасности препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, и полиморфизмом UGT1A1*28

Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus ruogenes* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017»

Иванчик Н.В.¹, Сухорукова М.В.¹, Чагарян А.Н.¹, Дехнич А.В.¹, Козлов Р.С.¹, Андреев В.А.¹, Беккер Г.Г.², Варганова А.Н.³, Гудкова Л.В.⁴, Ершова М.Г.⁵, Жолобова А.Ф.⁶, Зубарева Н.А.⁷, Исхакова Л.М.⁸, Кириллова Г.Ш.⁹, Кречикова О.И.¹, Лазарева А.В.¹⁰, Морозова О.А.¹¹, Москвитина Е.Н.¹², Наговицина С.Г.¹³, Петрова Т.А.¹⁴, Рахманова О.А.¹⁵, Сало Е.А.¹⁶, Чернявская Ю.Л.¹⁷, Яранцева Н.З.¹⁸

¹ НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

² Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД», Новосибирск, Россия

³ Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

⁴ Томская областная клиническая больница, Томск, Россия

⁵ Центральная городская клиническая больница №1, Ярославль, Россия

⁶ Тольяттинская городская клиническая больница №5, Тольятти, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

⁸ Республиканская клиническая больница, Казань, Россия

⁹ Больница скорой медицинской помощи, Набережные Челны, Россия

¹⁰ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

¹¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

¹² ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр» ФМБА России, Северск, Россия

¹³ Клиническая больница №9, Ижевск, Россия

¹⁴ Клиническая больница №1, Смоленск, Россия

¹⁵ Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова, Казань, Россия

¹⁶ Центральная городская клиническая больница №23, Екатеринбург, Россия

¹⁷ Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина, Мурманск, Россия

¹⁸ Свердловская областная клиническая психиатрическая больница, Екатеринбург, Россия

Контактный адрес:

Натали Владимировна Иванчик
Эл. почта: natali.ivanchik@antibiotic.ru

Ключевые слова: *Streptococcus ruogenes*, БГСА, антибиотикорезистентность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучить профиль чувствительности к антимикробным препаратам клинических штаммов *Streptococcus ruogenes*, выделенных в различных регионах России в 2014–2017 гг.

Материалы и методы. В исследование включено 792 штамма *S. ruogenes*, выделенных от пациентов с различными формами стрептококковых инфекций в 14 городах России в 2014–2017 гг. Определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводили с использованием метода микроразведений в бульоне в соответствии с ISO 20776-1:2006. Результаты тестирования интерпретировали на основании пограничных значений МПК в соответствии с EUCAST v.10.0.

Результаты. Пенициллин сохранял активность в отношении всех исследованных штаммов *S. ruogenes* (МПК₅₀₋₉₀ – 0,016 мг/л; максимальное значение МПК – 0,25 мг/л). Также не было выявлено штаммов, резистентных к линезолиду, тедизолиду и ванкомицину. Респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин) демонстрировали высокую активность – 0,3% и 0,8% резистентных штаммов соответственно. К ко-тримоксазолу были чувствительны 99,9% изолятов. Уровень резистентности к 14- и 15-членным макролидам варьировал от 12,1% до 17,2%. Резистентными к клиндамицину были 2,4% штаммов, к хлорамфениколу – 6,1% штаммов, к тетрациклину – 17,2% штаммов.

Выводы. При сравнении результатов этого исследования с ранее опубликованными данными можно сделать вывод об отсутствии в России значимых изменений чувствительности *S. ruogenes* к антимикробным препаратам, за исключением макролидов. В то же время возросшая частота устойчивости к 14- и 15-членным макролидам ставит вопрос о целесообразности их применения для эмпирической терапии стрептококковых инфекций в России.

Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pyogenes* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study «PEHASus 2014–2017»

Ivanchik N.V.¹, Sukhorukova M.V.¹, Chagaryan A.N.¹, Dekhnich A.V.¹, Kozlov R.S.¹, Andreev V.A.¹, Bekker G.G.², Varganova A.N.³, Gudkova L.V.⁴, Ershova M.G.⁵, Zholobova A.F.⁶, Zubareva N.A.⁷, Iskhakova L.M.⁸, Kirillova G.Sh.⁹, Krechikova O.I.¹, Lazareva A.V.¹⁰, Morozova O.A.¹¹, Moskvitina E.N.¹², Nagovitsyna S.G.¹³, Petrova T.A.¹⁴, Rakhmanova O.A.¹⁵, Salo E.A.¹⁶, Chernyavskaya Yu.L.¹⁷, Yarantseva N.Z.¹⁸

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

² Clinical Hospital at the Novosibirsk-Main Station, Novosibirsk, Russia

³ Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia

⁴ Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

⁵ Central City Clinical Hospital #1, Yaroslavl, Russia

⁶ Tolyatti City Clinical Hospital #5, Tolyatti, Russia

⁷ Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia

⁸ Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

⁹ Emergency Care Hospital, Naberezhnye Chelny, Russia

¹⁰ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

¹¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

¹² Siberian Federal Scientific Clinical Center, Seversk, Russia

¹³ Clinical Hospital #9, Izhevsk, Russia

¹⁴ Clinical Hospital #1, Smolensk, Russia

¹⁵ Republican Clinical Infectious Hospital named after A.F. Agafonov, Kazan, Russia

¹⁶ Central City Clinical Hospital #23, Yekaterinburg, Russia

¹⁷ Murmansk Regional Clinical Hospital named after P.A. Bayandin, Murmansk, Russia

¹⁸ Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital, Yekaterinburg, Russia

Contacts:

Natali V. Ivanchik

E-mail: Natali.Ivanchik@antibiotic.ru

Key words: *Streptococcus pyogenes*, group A streptococci, antimicrobial resistance.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To evaluate antimicrobial resistance patterns of clinical *Streptococcus pyogenes* isolates from different regions of Russia during 2014–2017.

Materials and methods. A total of 792 clinical *S. pyogenes* isolates from 14 Russian cities were included in the study. Susceptibility testing was performed using reference broth microdilution method (ISO 20776-1:2006). Susceptibility testing results were interpreted using EUCAST v.10.0 breakpoints.

Results. Penicillin G was active against all tested isolates with the MIC_{50–90} values of 0.016 mg/l and the highest MIC value of 0.25 mg/l. No resistance to linezolid, tedizolid and vancomycin were observed. Respiratory fluoroquinolones, moxifloxacin and levofloxacin, showed a high activity with the only 0.3% and 0.8% of resistant isolates, respectively. Almost all isolates (99.9%) were susceptible to trimethoprim/sulfamethoxazole. The resistance rates to 14- and 15-membered macrolides varied from 12.1% to 17.2%. The only 2.4% of isolates were resistant to clindamycin. Resistance to chloramphenicol was 6.1%, to tetracycline – 17.2%.

Conclusions. The comparison of this study results with the previously published Russian data on antimicrobial resistance of *S. pyogenes* shows there were no significant changes in the susceptibility of this pathogen over the past two decades, with the exception of macrolides. The growing resistance to 14- and 15-membered macrolides raises a question on the further use of this antibiotic class for the empiric treatment of streptococcal infections in Russia.

Введение

Streptococcus pyogenes (β-гемолитический стрептококк группы А – БГСА) — один из наиболее распространенных бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний у человека. Ежегодно он вызывает более 600 млн случаев неосложненного тонзиллофарингита, а также является причиной более тяжелых, угрожающих жизни инвазивных заболеваний, таких как некротизирующий фасциит и синдром стрептококкового токсического шока. В последние годы в мире отмечается рост резистентности БГСА к макролидам, линкозамидам, тетрациклину и фторхинолонам [1–5]. *S. pyogenes* относится к так называемым прихотливым микроорганизмам, поэтому определе-

ние его чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) имеет определенные методологические особенности и, как правило, практическими микробиологическими лабораториями не проводится. Терапия инфекций, вызванных *S. pyogenes*, в большинстве случаев носит эмпирический характер и должна основываться на результатах многоцентровых эпидемиологических исследований антибиотикорезистентности.

Целью настоящего исследования явилось изучение резистентности к АМП клинических штаммов *S. pyogenes*, выделенных в различных регионах России с 2014 по 2017 г. (исследование ПеГАС).

Материалы и методы исследования

Источники бактериальных изолятов

В исследование включены изоляты *S. pyogenes* ($n = 792$), собранные в рамках многоцентрового исследования антибиотикорезистентности клинических штаммов пневмококков, гемофил и группы А стрептококков (ПеГАС) в 24 ЛПУ 14 городов (Екатеринбург, Ижевск, Казань, Москва, Мурманск, Набережные Челны, Новосибирск, Пермь, Северск, Смоленск, Сургут, Тольятти, Томск, Ярославль) с января 2014 г. по декабрь 2017 г.

Выделение и первичная идентификация бактериальных изолятов проводились в локальных микробиологических лабораториях центров-участников исследования в рамках стандартной процедуры бактериологического исследования клинического материала, полученного от пациентов с инфекциями различной локализации. Все изоляты соответствовали клинико-лабораторным критериям этиологической значимости, т.е. были выделены у пациентов с симптомами инфекции из соответствующего клинического материала. Транспортировка изолятов в центральную лабораторию (НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск) осуществлялась на модифицированной среде Дорсэ [6]. Окончательная видовая идентификация изолятов и определение чувствительности к АМП проводились в центральной лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии.

Видовая идентификация и хранение изолятов

Все изоляты были идентифицированы повторно в центральной лаборатории с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии (Microflex-LT, Biotyper System, Bruker Daltonics, Германия) с учетом морфологии колоний на кровяном агаре (BioMedia, Россия) и наличия β -гемолита. До момента определения чувствительности к АМП все изоляты хранили в пробирках с триптиказо-соевым бульоном (bioMerieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре -70°C .

Определение чувствительности к АМП

Определение чувствительности к АМП проводилось методом последовательных разведений в катион-сбалансированном бульоне Мюллера – Хинтона (OXOID, Великобритания) с добавлением лизированной лошадиной крови (итоговая концентрация 5%) (E&O Laboratories Ltd, Шотландия) и β -никотинамидадениндинуклеотида (20 мг/л) (Fluka, BioChemika, Швейцария) в соответствии с требованиями Европейского комитета по определению чувствительности к АМП (EUCAST, www.eucast.org) и стандартов ISO 20776-1:2006/ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 [7–9]. Категории чувствительности изолятов к АМП определяли на основании пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) в соответствии со стандартами EUCAST v.10.0 [7]. Для контроля качества определения чувствительности использовали контрольный штамм *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619.

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 792 клинических изолята *S. pyogenes*, большинство из которых было выделено при инфекциях верхних дыхательных путей (66%) и инфекциях кожи и мягких тканей (21%). Распределение изолятов *S. pyogenes* в зависимости от вида клинического материала представлено на Рисунке 1.

Обобщенные результаты оценки чувствительности к АМП изолятов *S. pyogenes* представлены в Таблице 1.

Бета-лактамы

Пенициллины и другие бета-лактамы антибиотики на протяжении многих десятилетий составляют основу терапии стрептококковых инфекций. Несмотря на столь длительное их использование, во всем мире сохраняется 100% чувствительность *S. pyogenes* к этому классу АМП [7].

На данном этапе исследования ПеГАС (2014–2017 гг.) чувствительность к пенициллину выявлена *in vitro* у 100% изолятов БГСА, что, согласно рекомендациям EUCAST, позволяет рассматривать их как чувствительные к аминопенициллинам, большинству цефалоспоринов (за исключением цефиксима, цефтазидима, цефтазида/авибактама, цефтобипрола и цефтолозана/тазобактама) и карбапенемам [10] и рекомендовать бета-лактамы как препараты выбора для эмпирической и этиотропной терапии инфекций, вызванных *S. pyogenes*. Динамика распределения МПК пеницилина с 2006 по 2017 г., значения его МПК₅₀ и МПК₉₀, расположенные в зоне высокой чувствительности, свидетельствуют о стабильности популяции БГСА с точки зрения чувствительности к бета-лактамам (Рисунок 2). Исходя из распределения МПК (Таблица 1) и значений МПК_{50–90} (0,004 мг/л), цеftarолин был существенно активнее пеницилина в отношении протестированных штаммов *S. pyogenes*.

Макролиды и линкозамиды

Альтернативой бета-лактамам антибиотикам при лечении инфекций, вызванных БГСА, традиционно считаются макролиды и линкозамиды. Это связано как с фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями данного класса препаратов, так и с хорошим профилем безопасности. В то же время растущий объем потребления макролидов обусловил появление и



Рисунок 1. Распределение штаммов *S. pyogenes* в зависимости от вида клинического материала

Таблица 1. Чувствительность *S. ruogenes* (n = 792) к АМП

Антибиотик	% изолятов со значением МПК, мг/л										% изолятов по категориям						МПК, мг/л			
	0,004	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	Ч	У	Р	50%	90%
Азитромицин					71,0	9,0	2,0	0,9	2,0	0,5	2,3	3,0	9,3		81,9	0,9	17,2		0,06	8
Бензилпенициллин	16,5	80,8		1,5	0,9	0,1	0,1								100,0	0	0		0,016	0,016
Ванкомицин					0,3	5,8	49,6	43,8		0,5					100,0	0	0		0,25	0,5
Джозамицин*				0,4	1,6	4,2	53,5	30,9	1,1	0,5	0,8	1,5	5,4		–	–	–		0,25	0,5
Кларитромицин					80,9	1,8	2,4	1,8	1,3	0,1	0,5	2,5	8,7		85,1	1,8	13,1		0,06	8
Клиндамицин					91,3	3,4	2,5	0,4	0,3	0,1	0,1	0,1	1,8		97,6	0	2,4		0,06	0,06
Ко-тримоксазол					88,5	8,6	2,4	0,1	0,3	0,1					99,9	0,1	0		0,06	0,125
Левофлоксацин					0,1	1,4	45,5	46,0	6,3	0,6	0,6	0,1			0	99,2	0,8		1	1
Линезолид					0,3	0,6	5,7	62,5	30,9						100,0	0	0		1	2
Моксифлоксацин					1,6	46,3	42,3	9,2	0,3	0,3					99,8	0	0,3		0,125	0,125
Тедизолид					1,1	5,3	85,9	7,7							100,0	0	0		0,125	0,125
Тетрацилин					0,3	80,2	0,5	0,4	0,6	0,9	0,6	3,0	7,3	6,2	81,9	0,9	17,2		0,125	16
Хлорамфеникол					0,1	0,9	12,1	79,9	0,6	0,3	0,1	3,4	2,5		93,9	0	6,1		2	2
Цефтаролин**	96,5	2,5	0,5	0,1	0,3	0,1									–	–	–		0,004	0,004
Эритромицин					83,2	2,0	2,2	0,5	0,8	0,9	2,0	1,0	7,5		87,4	0,5	12,1		0,06	4

* Отсутствуют критерии интерпретации и значения эпидемиологических точек отсечения (ЕСOFF) [7].

** Чувствительность стрептококков групп А, В, С и G к цефалоспоринам оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину [10].

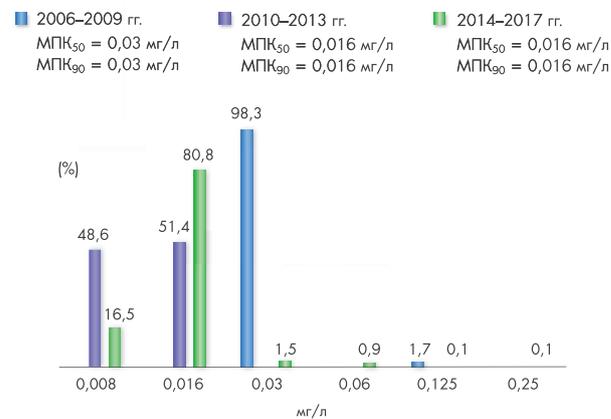


Рисунок 2. Динамика распределения штаммов *S. ruogenes* по МПК пенициллина

широкое распространение устойчивости *S. ruogenes* к этой группе антибиотиков [11].

По результатам данного этапа исследования ПеГАС (2014–2017 гг.), уровень резистентности штаммов БГСА к различным макролидам варьировал от 12,1% для эритромицина до 17,2% для азитромицина. Значения МПК₅₀ для 14-, 15- и 16-членных макролидов составили 0,06 мг/л и располагались в диапазоне чувствительности. Значения МПК₉₀ располагались в диапазоне резистентности и составили для эритромицина 4 мг/л, для кларитромицина и азитромицина – 8 мг/л. В рекомендациях EUCAST для джозамицина отсутствуют пограничные значения для определения категории чувствительности, но оценка распределения МПК джозамицина позволяет сделать вывод о сопоставимости его *in vitro* активности в отношении протестированных штаммов с активностью 14- и 15-членных макролидов (Рисунок 3).

Динамика распределения МПК эритромицина с 2006 по 2017 г. (Рисунок 4) свидетельствует о росте резистентности к макролидам в России. Доля штаммов, устойчивых к кларитромицину, увеличилась с 0,8% в 2006–2009 гг. до 13,1% в 2014–2017 гг.; доля штам-

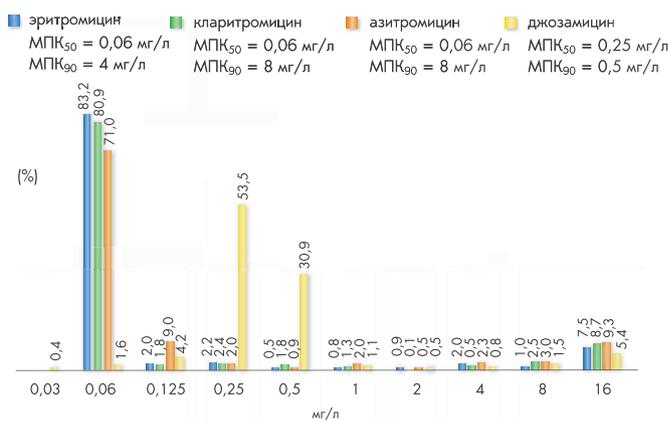


Рисунок 3. Динамика распределения штаммов *S. ruogenes* по МПК макролидов

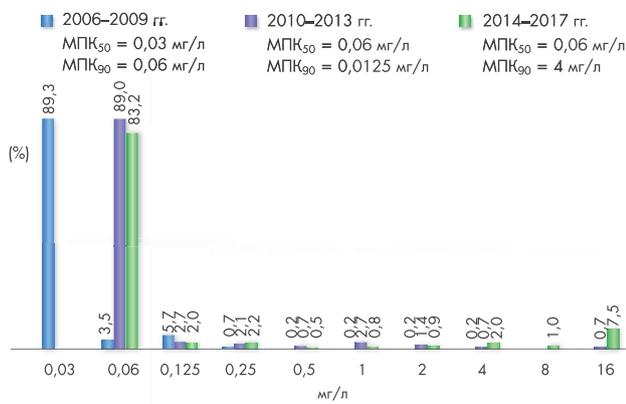


Рисунок 4. Динамика распределения штаммов *S. ruogenes* по МПК эритромицина

мов, резистентных к азитромицину, увеличилась с 4,8% в 2006–2009 гг. до 17,2% в 2014–2017 гг. [1].

Рост устойчивости БГСА к макролидам в России коррелирует с распространением макролидорезистентных штаммов в мире, однако уровень резистентности *S. ruogenes* к макролидам в разных странах и регионах варьирует в широких пределах. Так, низкие показатели отмечают в Финляндии (1,5%), Норвегии (3,4%), Германии (4%). Высокие уровни устойчивости к макролидам в Европе были выявлены в Испании (17–32,8%) и Италии (38–40%) [4–5, 11–12].

Уровень резистентности к представителю линкозамидов клиндамицину был равен 2,4%, значения МПК₅₀ и МПК₉₀ составляли 0,06 мг/л и находились в чувствительном диапазоне. Несмотря на то что в мире в последние годы все большее распространение получает MLSb-фенотип, обуславливающий устойчивость *S. ruogenes* не только к макролидам, но и к линкозамидам [4–5, 11–12], в России отмечается незначительный рост резистентности БГСА к линкозамидам (с 1% в 2006–2009 гг. до 2,4% в 2014–2017 гг.) [1].

Фторхинолоны

В 2019 г. EUCAST представил пограничные значения для левофлоксацина в отношении *S. ruogenes*, в соответствии с которыми микроорганизмы «дикого типа» (микроорганизмы, не имеющие приобретенных механизмов резистентности к данному препарату, выявляемых фенотипическими методами) оцениваются как «чувствительные при увеличенной экспозиции» вместо «чувствительный при стандартном режиме дозирования». Таким образом, в соответствии с критериями EUCAST, начиная с версии 9.0, категория «чувствительный при стандартном режиме дозирования» для левофлоксацина в отношении *S. ruogenes* отсутствует.

По результатам данного этапа исследования ПеГАС (2014–2017 гг.), к моксифлоксацину были чувствительны 99,8% исследованных штаммов БГСА, 99,2% исследованных изолятов относились к категории «чувствительные при увеличенной экспозиции» к левофлоксацину. Динамика распределения МПК моксифлоксацина и левофлоксацина с 2006 по 2017 г. (Рисунки 5 и 6) свидетельствует о сохранении высокой активности ре-

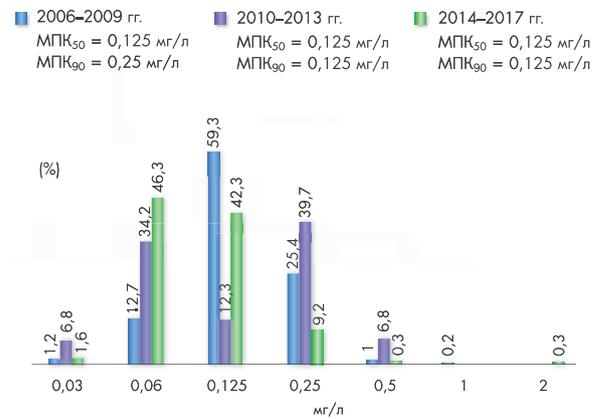


Рисунок 5. Динамика распределения штаммов *S. ruogenes* по МПК моксифлоксацина

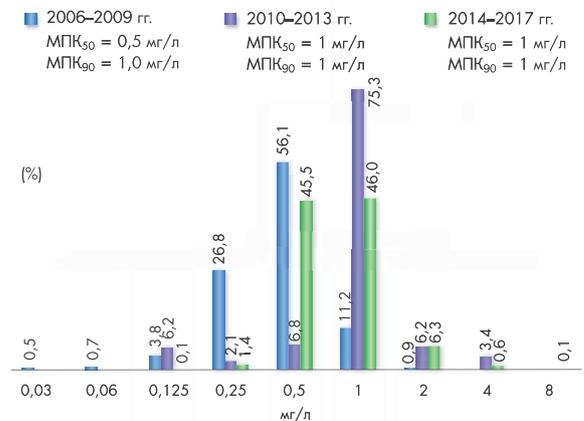


Рисунок 6. Динамика распределения штаммов *S. ruogenes* по МПК левофлоксацина

спираторных фторхинолонов в отношении *S. ruogenes*. Однако появление в мире штаммов БГСА со сниженной чувствительностью к фторхинолонам [4, 13] обосновывает необходимость мониторинга чувствительности БГСА к данному классу АМП.

Другие препараты

Тетрациклин на протяжении последних лет характеризуется невысокой активностью в отношении БГСА (37,6% резистентных изолятов в 2006–2009 гг., 25,3% в 2010–2013 гг., 17,2% в 2014–2017 гг.), что является отражением общемировой тенденции. В связи с этим, а также учитывая перекрестную резистентность *S. ruogenes* ко всем представителям данной группы препаратов, тетрациклины не должны использоваться при лечении инфекций, вызванных БГСА.

Несмотря на то что хлорамфеникол по-прежнему сохраняет достаточно высокую активность в отношении *S. ruogenes* (5,1% резистентных штаммов в 2006–2009 гг.; 8,9% в 2010–2013 гг.; 6,1% в 2014–2017 гг.), данный препарат не может быть рекомендован для эмпирической терапии стрептококковых инфекций в связи

с возможностью развития серьезных нежелательных лекарственных реакций.

Ко-тримоксазол характеризовался высокой активностью в отношении *S. pyogenes* (99,9% чувствительных штаммов; 0,1% штаммов, чувствительных при увеличенной экспозиции). Но поскольку данный препарат по профилю безопасности уступает бета-лактамам и макролидам, а также создает невысокие концентрации в тканях миндалин при применении стандартных доз [14–15], для терапии стрептококковых тонзиллофарингитов он применяется редко.

Линезолид, тедизолид и ванкомицин продемонстрировали 100% активность в отношении всех исследованных штаммов.

Заключение

В настоящее время большинство классов АМП сохраняют высокую активность в отношении *S. pyogenes*. Однако, принимая во внимание 100% активность бета-лактамов, данные антибиотики остаются препаратами выбора для терапии инфекций, вызванных БГСА. Альтернативами являются макролиды, линкозамиды и в ряде случаев респираторные фторхинолоны.

Снижение чувствительности БГСА к макролидам, линкозамидам и появление отдельных штаммов, резистентных к респираторным фторхинолонам, обосновывают необходимость дальнейшего мониторинга антибиотикорезистентности *S. pyogenes*.

Литература

1. Azovskova O.V, Ivanchik N.V., Dekhnich A.V., Krechikova O.I., Kozlov R.S., and the PeGASus Study Group. Antimicrobial Resistance of the Respiratory Strains of *Streptococcus pyogenes* in Russia During 1999-2009. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2012;14(4):309-321. Russian. (Азовскова О.В., Иванчик Н.В., Дехнич А.В., Кречикова О.И., Козлов Р.С., исследовательская группа «ПеГАС». Динамика антибиотикорезистентности респираторных штаммов *Streptococcus pyogenes* в России за период 1999-2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012;14(4):309-321.).
2. Kim S., Lee S. Park H., Kim S. Predominance of emm4 and antibiotic resistance of *Streptococcus pyogenes* in acute pharyngitis in a southern region of Korea. *J Med Microbiol*. 2019;68(7):1053-1058. DOI: 10.1099/jmm.0.001005
3. Van Heirstraeten L., Leten G., Lammens C., Goossens H., Malhotra-Kumar S. Increase in fluoroquinolone non-susceptibility among clinical *Streptococcus pyogenes* in Belgium during 2007-10. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(11):2602-2605. DOI: 10.1093/jac/dks281
4. Imöhl M., van der Linden M. Antimicrobial Susceptibility of Invasive *Streptococcus pyogenes* Isolates in Germany during 2003-2013. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137313. DOI: 10.1371/journal.pone.0137313
5. Siljander T., Lyytikäinen O., Vahakuopus S., Snellman M., Jalava J., Vuopio J. Epidemiology, outcome and emm types of invasive group A streptococcal infections in Finland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(10):1229-1235. DOI: 10.1007/s10096-010-0989-9
6. Handbook of microbiological media. Roland M. Atlas. 2nd ed.: CRS Press; 1997. 1946 p.
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 10.0, 2020. Available at: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf.
8. GOST R ISO 20776-1-2010. Clinical laboratory testing and *in vitro* diagnostic test systems. Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices. Part 1. Reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. Russian. (Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни.)
9. ISO 20776-1:2006 "Clinical laboratory testing and *in vitro* diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases".
10. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Version 2.0 valid until Sept 10, 2016. Available at: www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/.
11. Silva-Costa C., Friaes A., Ramirez M., Melo-Cristino J. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes*: prevalence and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(5):615-628. DOI: 10.1586/14787210.2015.1023292
12. Meisal R., Andreasson I.K., Hoiby E.A., Aaberge I.S., Michaelsen T.E., Caugant D.A. *Streptococcus pyogenes* isolates causing severe infections in Norway in 2006 to 2007: emm types, multilocus sequence types, and superantigen profiles. *J Clin Microbiol*. 2010;48(3):842-851. DOI: 10.1128/JCM.01312-09
13. Friaes A., Lopes J.P., Melo-Cristino J., Ramirez M., Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections. Changes in *Streptococcus pyogenes* causing invasive disease in Portugal: evidence for superantigen gene loss and acquisition. *Int J Med Microbiol*. 2013;303(8):505-513. DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.07.004
14. Bowen A.C., Lilliebridge R.A., Tong S.Y., Baird R.W., Ward P., McDonald M.I., et al. Is *Streptococcus pyogenes* resistant or susceptible to trimethoprim-sulfamethoxazole? *J Clin Microbiol*. 2012;50(12):4067-4072. DOI: 10.1128/JCM.02195-12PMID:23052313
15. Roujeau J.C., Kelly J.P., Naldi L., Rzany B., Stern R.S., Anderson T., et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995;333:1600-1608. DOI: 10.1056/NEJM199512143332404