

## Динамика антибиотикорезистентности респираторных штаммов *Streptococcus pyogenes* в России за период 1999–2009 гг.

О.В. Азовскова<sup>1</sup>, Н.В. Иванчик<sup>2</sup>, А.В. Дехнич<sup>2</sup>, О.И. Кречикова<sup>2</sup>, Р.С. Козлов<sup>2</sup>, исследовательская группа «ПеГАС»

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск, Россия

**Цель.** Изучить уровень, структуру и фенотипы резистентности к антимикробным препаратам штаммов *Streptococcus pyogenes*, выделенных при инфекциях дыхательных путей в различных регионах России, и оценить их динамику за период 1999–2009 гг.

**Материал и методы.** В исследование включено 804 штамма *S. pyogenes*, выделенных от пациентов с инфекциями дыхательных путей в различных городах Центрального, Уральского, Сибирского, Приволжского, Северо-Западного, Южного и Дальневосточного федеральных округов России. Чувствительность к 18 антимикробным препаратам определялась методом микроразведений в бульоне в соответствии со стандартами Европейского Комитета по определению чувствительности (EUCAST 2012).

**Результаты.** Пенициллин сохранял активность в отношении всех исследованных штаммов *S. pyogenes*. Нечувствительностью к 14- и 15-членным макролидам характеризовались не более 11% штаммов, при этом в 2007–2009 гг. отмечалось некоторое снижение доли нечувствительных к ним по сравнению с 1999–2003 гг. (с 9,9 до 0,8% для эритромицина). Уровень резистентности к клиндамицину варьировал от

0 до 1%. Респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин) демонстрировали высокую активность: штаммов с высоким уровнем резистентности выявлено не было за весь период исследования. В течение 1999–2009 гг. сохранялся высокий уровень резистентности к тетрациклину (45,8% в 1999–2003 гг. и 33,9% в 2007–2009 гг.). Устойчивыми к хлорамфениколу были 9,9% в 1999–2003 гг. и 5,1% – в 2007–2009 гг., к ко-тримоксазолу – 0,8% в 1999–2003 гг., 0% – в 2004–2009 гг. Штаммов, нечувствительных к ванкомицину и линезолиду, выявлено не было.

**Выводы.** Пенициллины и макролиды сохраняют высокую активность против респираторных изолятов БГСА в РФ, в связи с чем могут быть рекомендованы в качестве стартовой эмпирической терапии стрептококковых инфекций верхних дыхательных путей. Респираторные хинолоны, линкозамиды и линезолид ввиду их высокой *in vitro* активности можно рассматривать в качестве альтернативы бета-лактамам и макролидам в отдельных случаях.

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

## Antimicrobial Resistance of the Respiratory Strains of *Streptococcus pyogenes* in Russia During 1999–2009

O.V. Azovskova<sup>1</sup>, N.V. Ivanchik<sup>2</sup>, A.V. Dekhnich<sup>2</sup>, O.I. Krechikova<sup>2</sup>, R.S. Kozlov<sup>2</sup>, and the PeGASus Study Group

<sup>1</sup> Department of Microbiology, Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

**Objectives.** To evaluate the level, structure and phenotypes of antimicrobial resistance in clinical respiratory strains of *Streptococcus pyogenes* in different regions of Russia during 1999–2009.

**Materials and Methods.** In total 804 respiratory strains of *S. pyogenes* from different regions of Russia were included in the study. Susceptibility to 18 antimicrobials was evaluated by the standard broth microdilution method according to EUCAST 2012 recommendations.

**Results.**  $\beta$ -Lactams remaine highly active against all tested strains. Non-susceptibility rate to 14- and 15-member macrolides according to the susceptibility testing results for erythromycin decreased from 9.9% in 2007–2009 to 0.8% in 1999–2003. Resistance to clindamycin varied from 0% to 1% depending on the study period. Respiratory quinolones (moxifloxacin and levofloxacin) demonstrated high activity with no resistant strains

detected during the study. In all study periods very high levels of tetracycline resistance were detected (45.8% in 1999–2003 and 33.9% – in 2007–2009). In 1999–2003 9.9% of strains were resistant to chloramphenicol, compare to 5.1% in 2007–2009. Majority of strains remain susceptible to co-trimoxazole (99.2% in 1999–2003 and 100% – in 2004–2009). There were no resistance noted for linezolid and vancomycin.

**Conclusion.**  $\beta$ -Lactams and macrolides remain highly activity against *S. pyogenes* in Russia and can be recommended for the empiric therapy of streptococcal respiratory infections. Taken into consideration high *in vitro* activity of fluoroquinolones, lincosamides and linezolid, these drugs in some selected cases can be considered as alternative agents.

**Key words:** *Streptococcus pyogenes*, antimicrobial resistance.

### Введение

*Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -гемолитический стрептококк серогруппы А – БГСА) является одним из наиболее распространенных возбудителей бактериальных инфекций человека, вызывающим различные заболевания от поверхностных до инвазивных, из которых наибольшее значение имеют стрептококковый тонзиллит/фарингит и инфекции кожи и мягких тканей. Причем именно стрептококковый тонзиллит/фарингит является причиной развития острой ревматической лихорадки, заболеваемость которой в России составляет 2,1 на 100 тыс. населения [1–6].

Стрептококковые инфекции распространены повсеместно. В районах умеренного и холодного климата они проявляются преимущественно в форме респираторных заболеваний, составляя 5–15 случаев на 100 человек в год. В южных районах с тропическим и субтропическим климатом ведущее значение приобретают кожные поражения (стрептодермии, импетиго), их частота, особенно среди детей, в определенные сезоны может достигать 20% и более [7].

Рост резистентности БГСА к антибиотикам во многих странах определяет необходимость получения достоверных данных об этом явлении в различных регионах России. В связи с этим целью исследования явилось изучение резистентности к

антимикробным препаратам штаммов *Streptococcus pyogenes*, выделенных при инфекциях дыхательных путей в различных регионах России, и оценка их динамики за период 1999–2009 гг. (исследование ПеГАС).

### Материал и методы исследования

ПеГАС – проспективное многоцентровое микробиологическое исследование, проводимое с 1999 г. в различных регионах России. Данный проект включал несколько временных этапов тестирования: ПеГАС-I (фаза «А», 1999–2000 гг.; фаза «Б» 2001–2003 гг.), ПеГАС-II (2004–2005 гг.) и ПеГАС-III (2006–2009 гг.).

В 1999–2003 гг. в ПеГАС-I (фаза «А» и фаза «Б») принимали участие 16 центров из 6 регионов России: Приволжский (Казань, Уфа), Северо-Западный (Санкт-Петербург, Ярославль), Сибирский (Иркутск, Томск, Тюмень, Якутск), Уральский (Екатеринбург, Челябинск), Южный (Краснодар), Центральный (Москва, Воронеж, Смоленск).

В 2004–2005 гг. (ПеГАС-II) в исследовании участвовали 11 центров из 6 регионов России: Москва, Воронеж, Смоленск (Центральный регион), Ярославль (Северо-Западный), Иркутск, Новосибирск, Томск (Сибирский), Екатеринбург (Уральский), Казань (Приволжский), Краснодар (Южный).

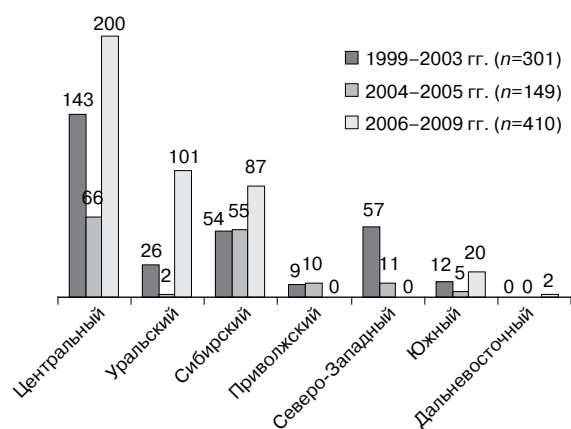


Рис. 1. Число включенных в исследование штаммов *S. pyogenes* из различных регионов России.

В 2006–2009 гг. (ПеГАС-III) в исследовании участвовали 12 центров Центрального (Москва, Смоленск, Ярославль, Калуга), Южного (Краснодар), Приволжского (Пермь), Уральского (Екатеринбург – 3 центра), Сибирского (Иркутск, Томск) и Дальневосточного (Хабаровск) федеральных округов России. Данные о центрах-участниках представлены на рис. 1.

В каждом центре проводился отбор последовательных клинически значимых штаммов БГСА, выделенных от пациентов с инфекциями дыхательных путей. Предварительная идентификация в центрах проводилась в соответствии с практикой, принятой в локальной лаборатории.

Центры-участники были обеспечены модифицированной средой Дорсэ (НИИИХ, Смоленск) для пересылки штаммов *S. pyogenes* в микробиологическую лабораторию НИИИХ.

В центральной лаборатории (НИИИХ, Смоленск) для субкультивирования *S. pyogenes* использовали колумбийский агар (bioMerieux, Франция) с добавлением 5% дефибрированной лошадиной крови. Инкубация проводилась в атмосфере с повышенным содержанием CO<sub>2</sub> (5%) при температуре 35 °С в течение 24 часов. Реидентификация БГСА осуществлялась на основе изучения морфологии колоний на кровяном агаре, наличия β-гемолиза, чувствительности к бацитрацину (0,04 ЕД), выявления группового антигена А с использованием набора «Slidex Strepto Plus» (bioMerieux, Франция).

После реидентификации штаммы хранили в пробирках с триптиказо-соевым бульоном (bioMerieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре –70 °С.

Исследование чувствительности *S. pyogenes* с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотиков проводили мето-

дом микроразведений в катион-сбалансированном бульоне Мюллера–Хинтона (BBL, США) с добавлением лизированной лошадиной крови (итоговая концентрация – 5%).

Для приготовления бактериальной суспензии чистую суточную культуру микроорганизмов разводили в стерильном 0,9% растворе натрия хлорида до мутности, эквивалентной 0,5 по стандарту МакФарланда (Den-1 McFarland Densitometr, BIOSAN, Латвия). Полученную взвесь микроорганизмов вносили в лунки микротитровальных планшетов с помощью многоканальной пипетки (Dynatech, Германия). Инкубация микротитровальных планшетов проводилась при температуре 35 °С в течение 18±2 ч в обычной атмосфере.

При тестировании использовали двойные серийные разведения химически чистых субстанций антибиотиков: пенициллина (Sigma, Германия), азитромицина (Pliva, Хорватия), мидекамицина ацетата (KRKA, Словения), спирамицина (Aventis Pharma, Франция), кларитромицина (KRKA, Словения), джозамицина (Астеллас Фарма, Франция), клиндамицина (Sigma, Германия), тетрациклина (Sigma, Германия), ципрофлоксацина (Sigma, Германия), левофлоксацина (Aventis Pharma, Франция), моксифлоксацина (Bayer, Германия), хлорамфеникола (Fluka, Германия), ванкомицина (Sigma, Германия), линезолида (Pfizer, США).

Контроль качества с использованием контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619 проводился при каждом определении чувствительности.

Для обеспечения сравнимости получаемых данных с результатами других, в первую очередь международных, исследований необходимо использовать соответствующие критерии интерпретации. В настоящее время наиболее часто используемыми являются стандарты Европейского Комитета по определению чувствительности (EUCAST 2012) [8] и рекомендации Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI 2012) [9]. В нашей стране официальным документом, регламентирующим определение чувствительности бактерий, являются Методические указания МУК 4.2.1890-2004, изданные в 2004 г. В табл. 1 представлены критерии интерпретации результатов определения чувствительности *S. pyogenes* на основании трех вышеуказанных документов. Из табл. 1 видно, что критерии интерпретации МУК 4.2.1890-04 полностью соответствуют критериям CLSI 2012. В то же время, в стандартах EUCAST 2012 имеются некоторые отличия в пограничных значениях для ряда антимикробных препаратов. В частности, в CLSI и МУК 4.2.1890-04 отсутствуют критерии для

Таблица 1. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности штаммов (МПК, мг/л) *S. pyogenes* к антибиотикам на основании EUCAST 2012, CLSI 2012 и МУК 4.2.1890-04

Антибиотик	EUCAST 2012		CLSI 2012			МУК 4.2.1890-04		
	«Ч»	«Р»	«Ч»	«УР»	«Р»	«Ч»	«УР»	«Р»
Пенициллин	≤0,25	>0,25	≤0,125	–	–	≤0,125	–	–
Эритромицин	≤0,25	>0,5	≤0,25	0,5	≥1	≤0,25	0,5	≥1
Кларитромицин	≤0,25	>0,5	≤0,25	0,5	≥1	≤0,25	0,5	≥1
Азитромицин	≤0,25	>0,5	≤0,5	1	≥2	≤0,5	1	≥2
Клиндамицин	≤0,5	>0,5	≤0,25	0,5	≥1	≤0,25	0,5	≥1
Линезолид	≤2	>4	≤2	–	–	≤2	–	–
Ванкомицин	≤2	>2	≤1	–	–	≤1	–	–
Моксифлоксацин	≤0,5	>1	–	–	–	–	–	–
Левифлоксацин	≤1	>2	≤2	4	≥8	≤2	4	≥8
Тетрациклин	≤1	>2	≤2	4	≥8	≤2	4	≥8
Хлорамфеникол	≤8	>8	≤4	8	≥16	≤4	8	≥16
Ко-тримоксазол	≤1	>2	–	–	–	–	–	–

Примечание. «Ч» – чувствительный, «УР» – умеренно резистентный, «Р» – резистентный.

Таблица 2. Критерии Французского общества микробиологов по интерпретации результатов определения чувствительности к препаратам (МПК, мг/л), отсутствующим в рекомендациях EUCAST 2012, CLSI 2012 и МУК 4.2.1890-04

Антибиотик	Чувствительный	Резистентный
Мидекамицин*	≤1	>4
Джозамицин*	≤1	>4
Спирамицин**	≤1	>4
Линкомицин**	≤2	>8

Примечание. \* – критерии Французского общества микробиологов CA SFM 2003 [11]; \*\* – критерии Французского общества микробиологов CA SFM 2010 [10].

ко-тримоксазола и моксифлоксацина, отличаются пороговые значения категорий чувствительности для пенициллина, азитромицина, клиндамицина, ванкомицина, левифлоксацина, тетрациклина и хлорамфеникола. В данной работе при интерпретации результатов определения чувствительности в первую очередь использовались критерии EUCAST 2012 как наиболее динамично обновляющиеся.

В связи с отсутствием в стандартах EUCAST 2012 и CLSI 2012 критериев интерпретации чувствительность в отношении ряда антибиотиков (мидекамицина, джозамицина, спирамицина и линкомицина), для интерпретации полученных результатов были использованы стандарты комитета по антибиотикограммам Французского общества микробиологов (CA SFM-2003, CA SFM-2010)

[10–11]. Эти критерии представлены в табл. 2. Однако следует понимать, что сравнение разных препаратов, в данном случае макролидов, по результатам определения чувствительности, интерпретированным с применением разных стандартов, является неприемлемым.

В международных и отечественных рекомендациях по определению чувствительности отсутствуют критерии интерпретации для разграничения категорий чувствительности *S. pyogenes* к ципрофлоксацину, поэтому мы приводим только данные по распределению МПК.

Ввод, статистическую обработку и анализ полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft® Office Excel 2005, SAS версия 6.12 (SAS Institute, США) и M-Lab (НИИАХ, Смоленск).

Категория «нечувствительный» объединяла штаммы, обладавшие умеренным и высоким уровнем резистентности. К полирезистентным относили штаммы, устойчивые к трем и более представителям классов (групп) антимикробных препаратов.

### Результаты исследований

В исследование было включено 860 штаммов *S. pyogenes*, полученных за период с 1999 по 2009 гг.: 301 штамм в 1999–2003 гг. (ПеГАС-I), 149 штаммов в 2004–2005 гг. (ПеГАС-II) и 410 штаммов в 2006–2009 гг. (ПеГАС-III) (табл. 3). Большинство БГСА во все периоды времени было выделено из ротоглотки: в период 1999–2003 гг. – 240 штаммов (79,7%), в 2004–2005 гг. – 122 штамма (81,8%), в

Таблица 3. Штаммы *S. pyogenes*, полученные из различных регионов России

Регионы (центры)	1999–2003 гг. (n=301)	2004–2005 гг. (n=149)	2006–2009 гг. (n=410)
<b>Центральный</b>	<b>n=143</b>	<b>n=66</b>	<b>n=200</b>
Москва	66	50	53
Воронеж	32	7	0
Смоленск	45	9	110
Калуга	0	0	37
<b>Уральский</b>	<b>n=26</b>	<b>n=2</b>	<b>n=101</b>
Екатеринбург	23	2	25
Пермь	0	0	76
Тюмень	3	0	0
<b>Сибирский</b>	<b>n=54</b>	<b>n=55</b>	<b>n=87</b>
Иркутск	32	40	65
Новосибирск	0	2	0
Томск	21	11	22
Якутск	1	2	0
<b>Приволжский</b>	<b>n=9</b>	<b>n=10</b>	<b>n=0</b>
Казань	4	10	0
Уфа	5	0	0
<b>Южный</b>	<b>n=12</b>	<b>n=5</b>	<b>n=20</b>
Краснодар	12	5	20
<b>Северо-Западный</b>	<b>n=57</b>	<b>n=11</b>	<b>n=0</b>
Санкт-Петербург	52	0	0
Ярославль	5	11	0
<b>Дальневосточный</b>	<b>n=0</b>	<b>n=0</b>	<b>n=2</b>
Хабаровск	0	0	2

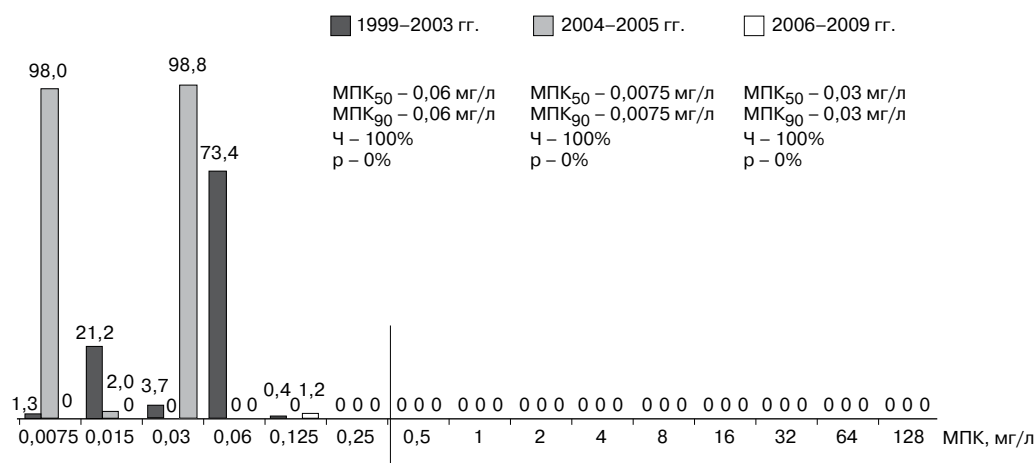


Рис. 2. Распределение (%) штаммов БГСА по МПК пенициллина.

2006–2009 гг. – 377 штаммов (92%). Из нижних дыхательных путей (мокрота, плевральный выпот, лаважная жидкость) был выделен 61 штамм (21,3%) – в 1999–2003 гг., 27 штаммов (18,2%) – в 2004–2005 гг., 33 штамма (8%) – в 2006–2009 гг.

**Чувствительность к антимикробным препаратам**

**Бета-лактамы.** Согласно представленным в табл. 1 критериям, все штаммы *S. pyogenes*, включенные в исследование, были чувствительны к пенициллину (рис. 2).

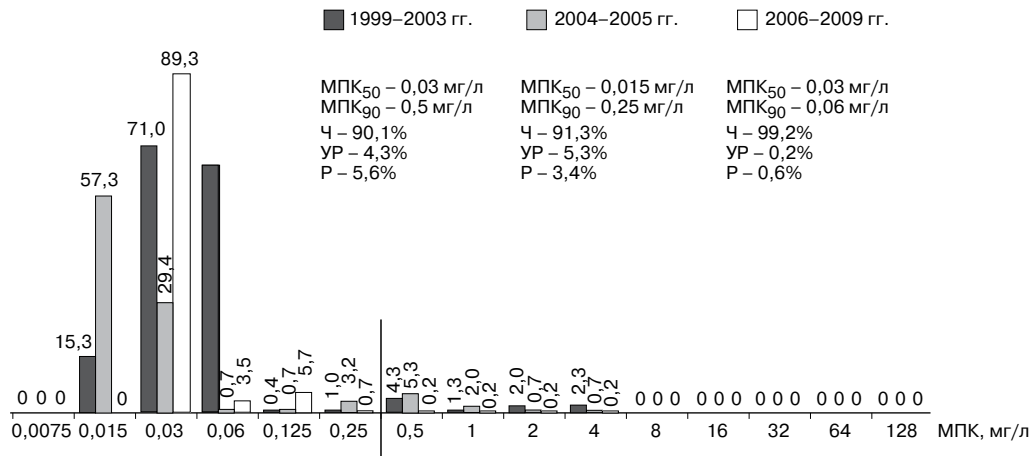


Рис. 3. Распределение (в %) штаммов БГСА по МПК эритромицина.

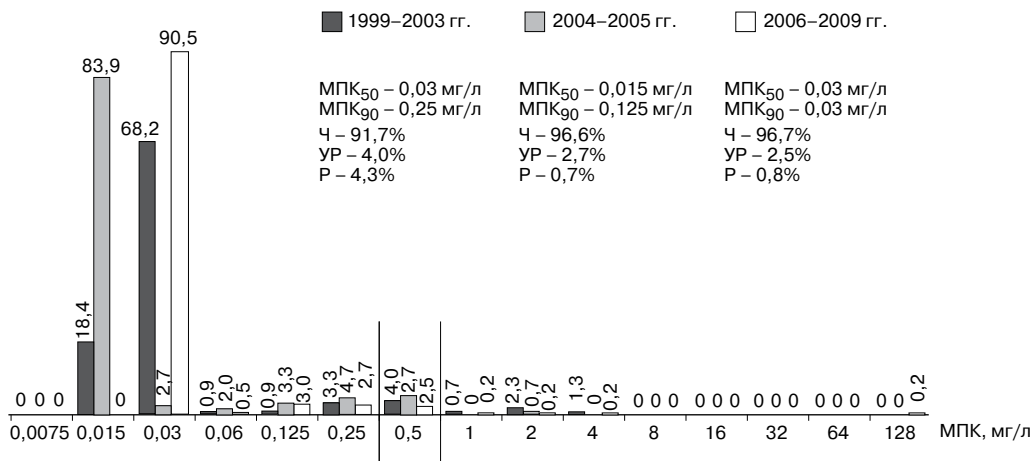


Рис. 4. Распределение (в %) штаммов БГСА по МПК кларитромицина.

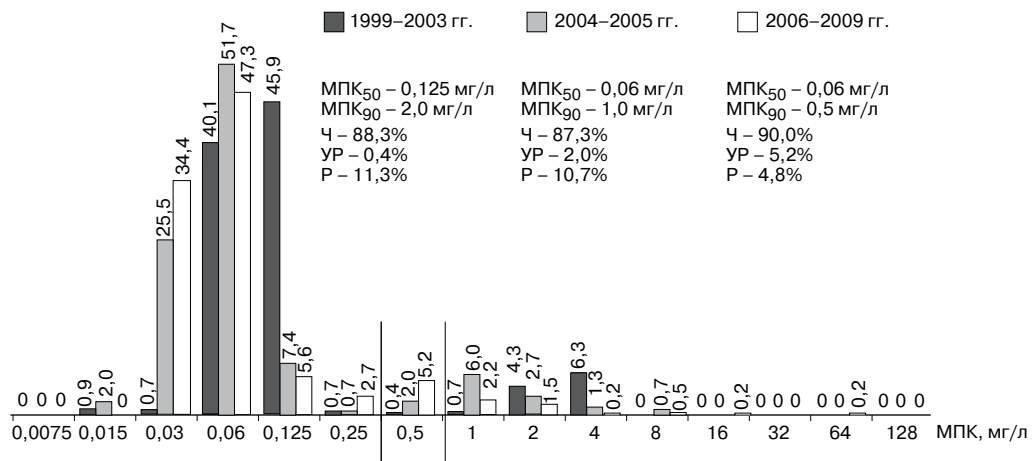


Рис. 5. Распределение (в %) штаммов БГСА по МПК азитромицина.

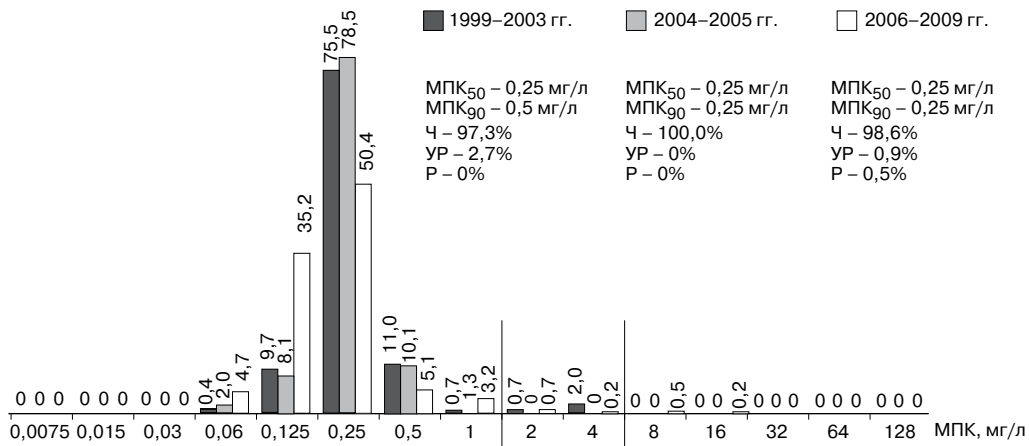


Рис. 6. Распределение (в %) штаммов БГСА по МПК спирамицина.

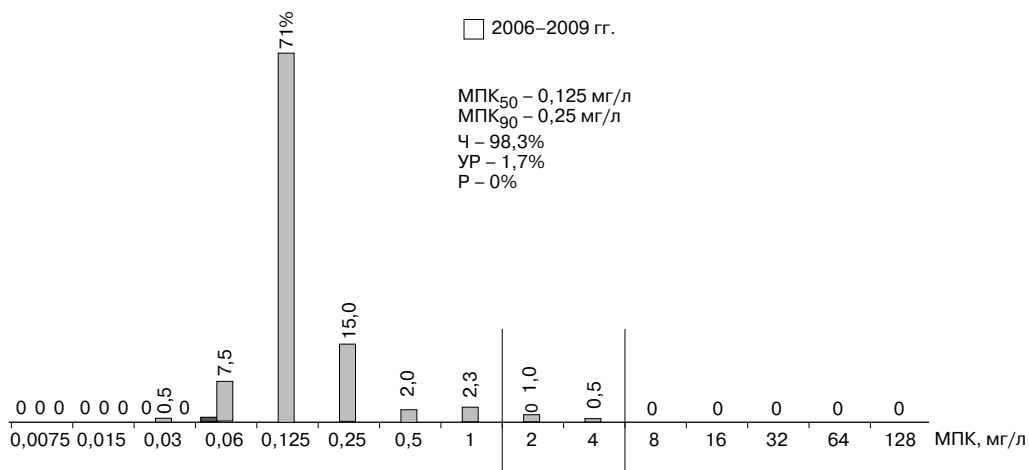


Рис. 7. Распределение (в %) штаммов БГСА по МПК джозамицина.

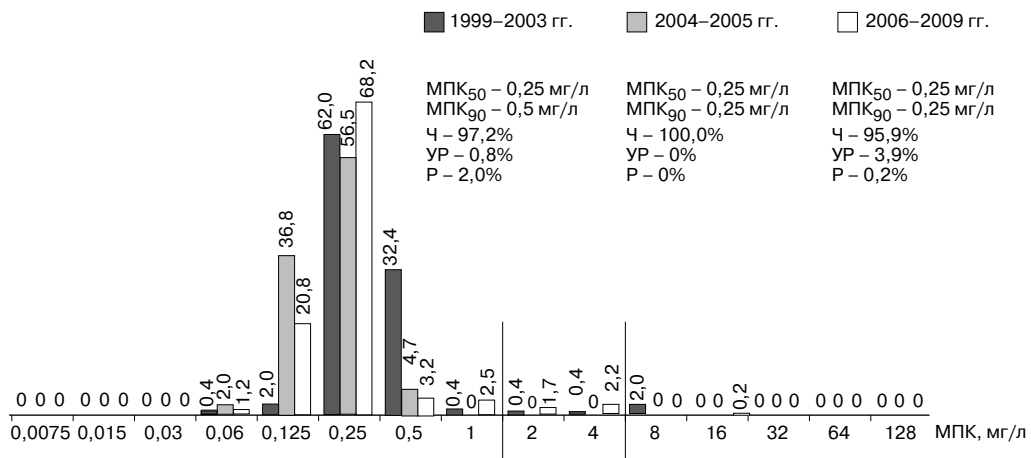


Рис. 8. Распределение (в %) штаммов БГСА по МПК midecamycin.

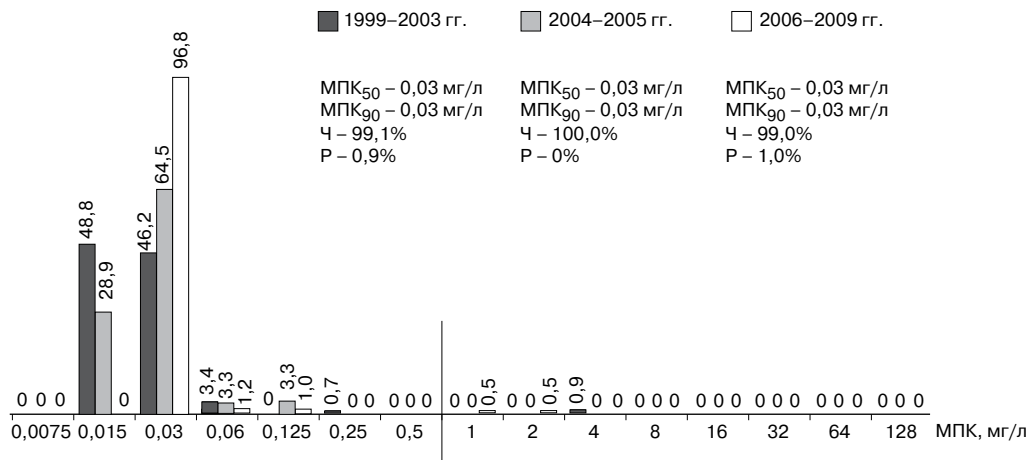


Рис. 9. Распределение (в %) штаммов БГСА по МПК клиндамицина.

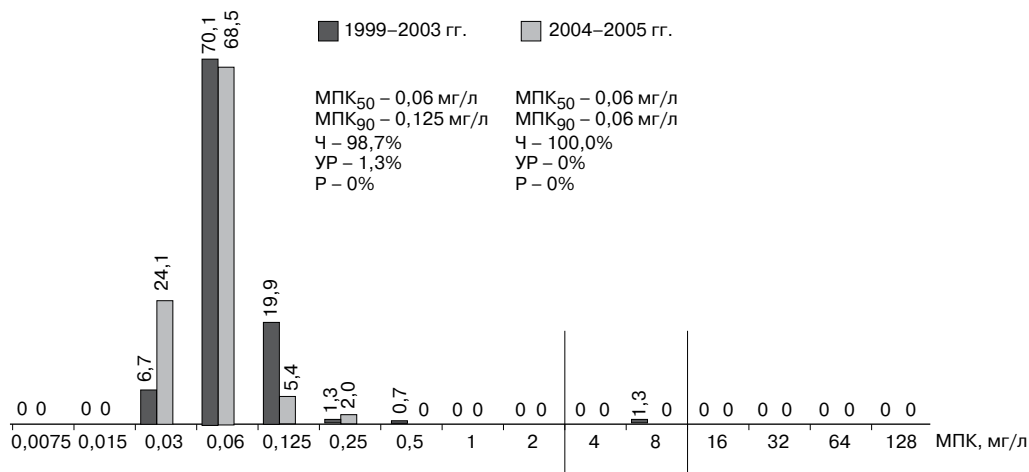


Рис. 10. Распределение (в %) штаммов БГСА по МПК линкомицина.

**Макролиды и линкозамиды.** В соответствии с рекомендациями EUCAST оценка чувствительности к 14- и 15-членным макролидам (эритромицину, кларитромицину и азитромицину) проводилась на основании результатов определения чувствительности к эритромицину.

По данным проведенных исследований, было выявлено, что на протяжении 3 временных интервалов частота встречаемости штаммов БГСА, нечувствительных к 14- и 15-членным макролидам, несколько различалась (рис. 3, 4). Так, в период 1999–2003 гг. данный показатель для эритромицина составил 9,9%, в период 2004–2006 гг. – 8,7%, тогда как в период 2007–2009 гг. было обнаружено 0,8% нечувствительных штаммов БГСА. При этом МПК<sub>90</sub> эритромицина снизилась с 0,5 мг/л в 1999–2003 гг. до 0,06 мг/л к 2009 гг. (см. рис. 3).

Частота распространения штаммов БГСА, резистентных к 14- и 15-членным макролидам, различалась в разных регионах. Так, в период 1999–2003 гг.

наибольшее количество резистентных к 14- и 15-членным макролидам штаммов обнаружено в Уральском (37,5%), Приволжском (22,2%) и Северо-Западном (17,8%) округах, в 2004–2009 гг. – в Сибирском регионе, в 2007–2009 гг. – в Центральном регионе.

Частота выделения нечувствительных к 16-членному макролиду (спирамицину) штаммов составила 2,7% в 1999–2003 гг. и 1,4% в 2007–2009 гг. Значения МПК<sub>90</sub> 16-членных макролидов для протестированных за десятилетний период штаммов оставались в пределах 0,25–0,5 мг/л, располагаясь в диапазоне чувствительности (рис. 6–8).

Уровень резистентности к линкозамидам в России остался низким для клиндамицина и составлял 0,9% в 1999–2003 гг., 0% – в 2004–2006 гг. и 1,0% – в 2007–2009 гг. Распределение МПК клиндамицина и линкомицина представлено на рис. 9 и 10 соответственно.

**Фторхинолоны** характеризовались высоким уровнем активности в отношении исследован-



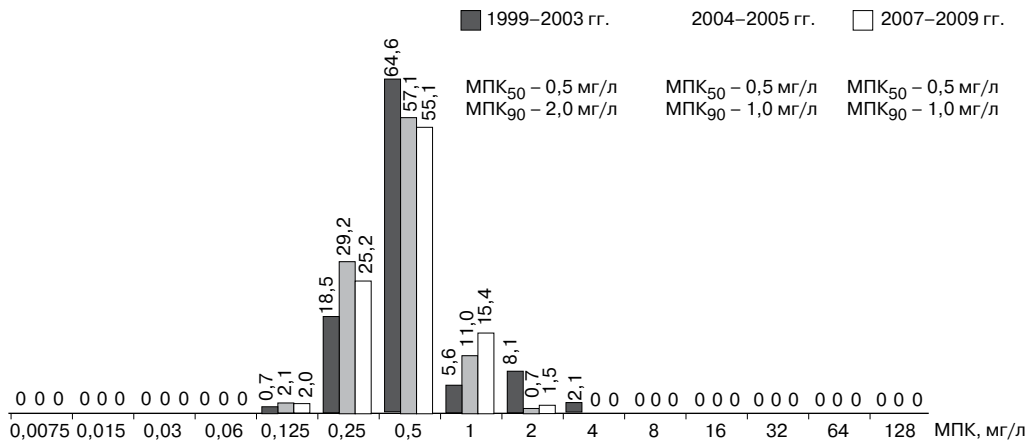


Рис. 11. Распределение (в %) штаммов БГСА по МПК ципрофлоксацина.

\* Критерии интерпретации CLSI, EUCAST отсутствуют.

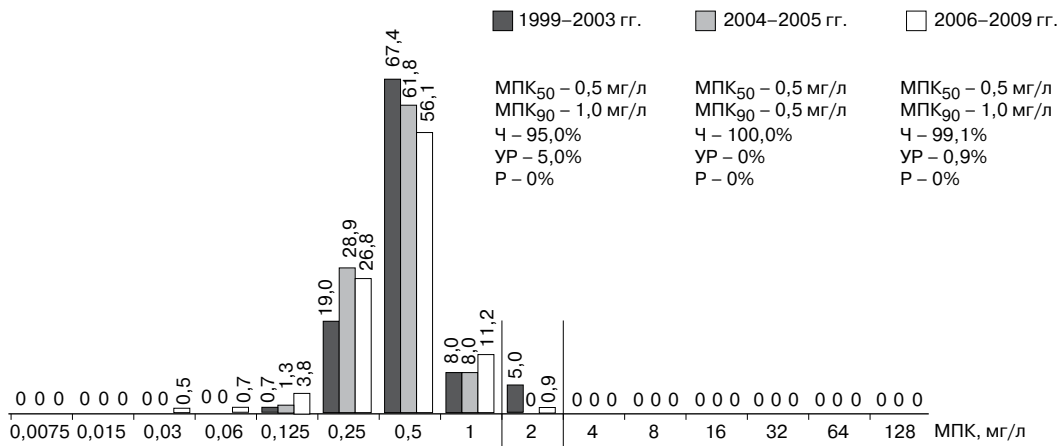


Рис. 12. Распределение (в %) штаммов БГСА по МПК левофлоксацина.

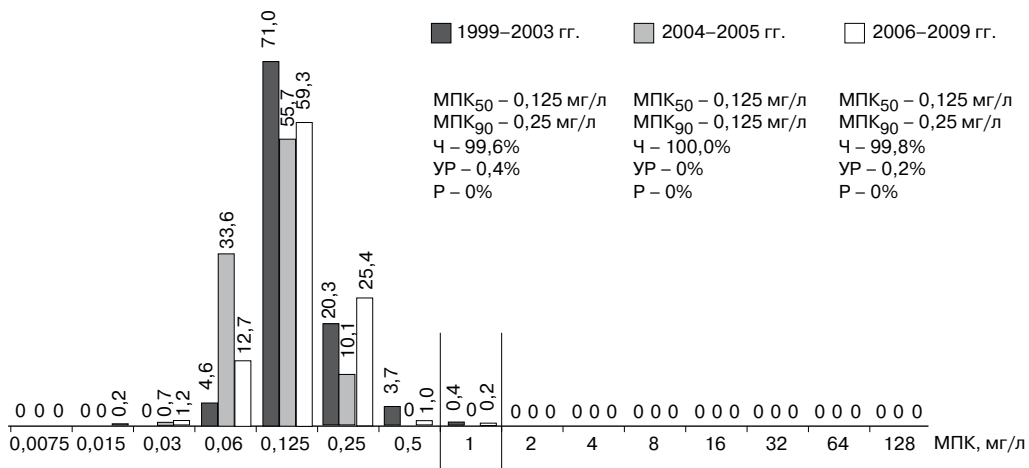


Рис. 13. Распределение (в %) штаммов БГСА по МПК моксифлоксацина.

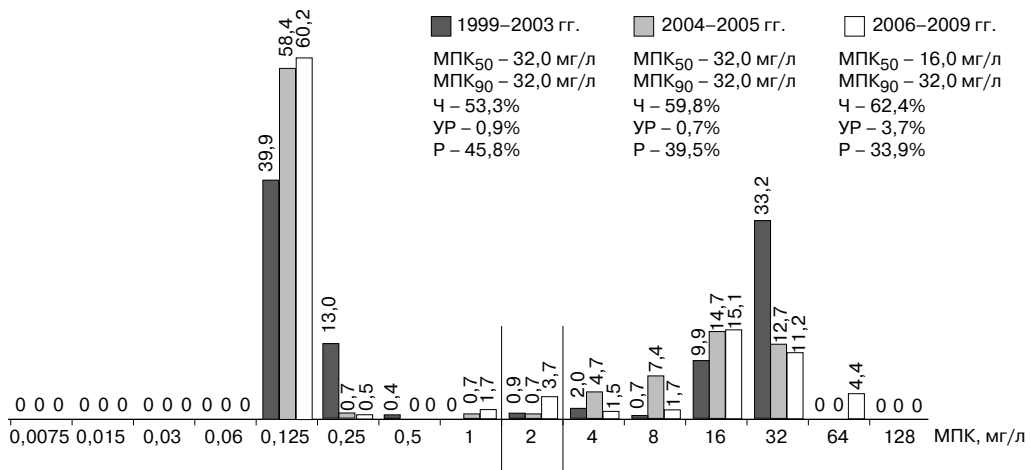


Рис. 14. Распределение (в %) штаммов БГСА по МПК тетрациклина.

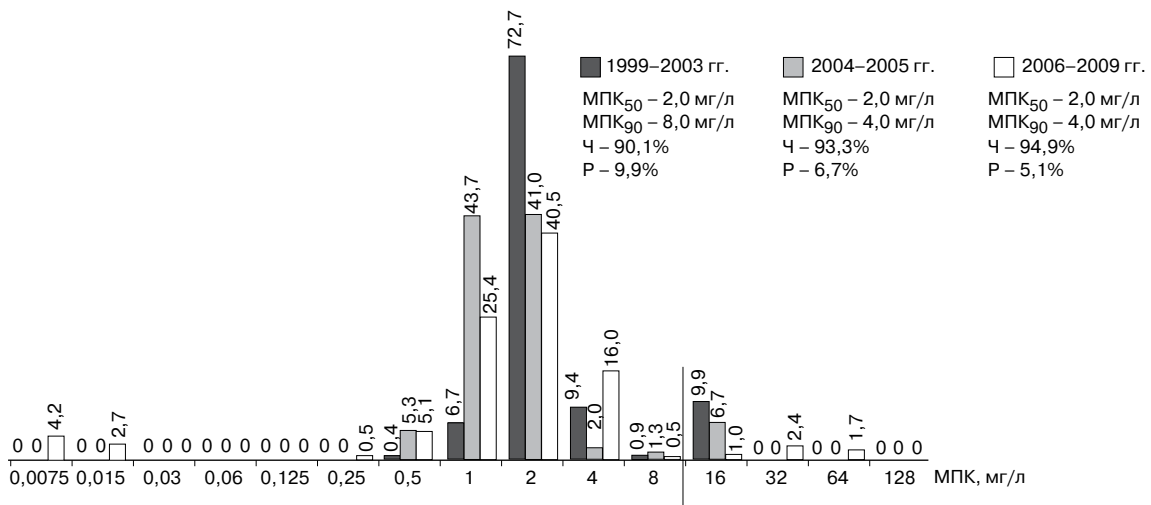


Рис. 15. Распределение (в %) штаммов БГСА по МПК хлорамфеникола.

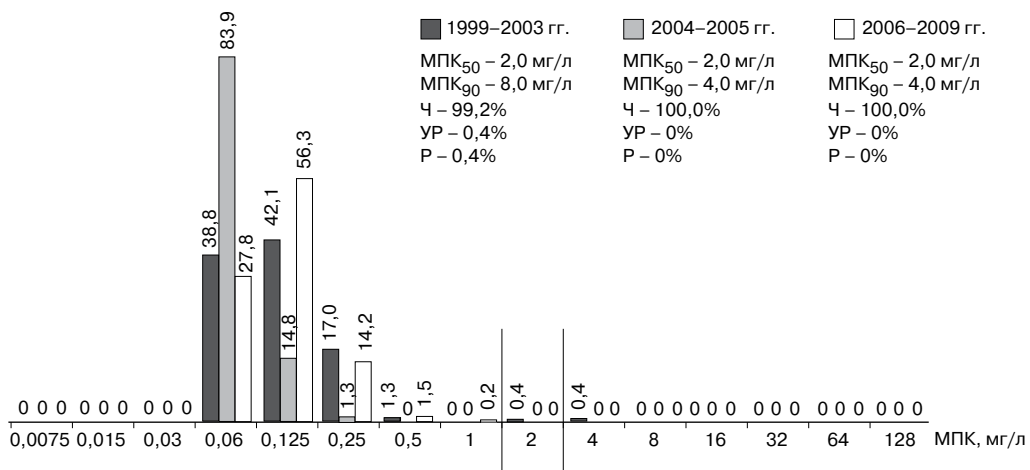


Рис. 16. Распределение (в %) штаммов БГСА по МПК ко-тримоксазола.

ных штаммов *S. pyogenes* на протяжении всего исследуемого периода, из них наибольшей активностью характеризовался моксифлоксацин (рис. 11–13).

**Тетрациклины.** Тетрациклин характеризовался низким уровнем активности в отношении изученных штаммов. Так, в период 1999–2003 гг. уровень нечувствительности составил 46,7%, причем данный показатель существенно не изменялся на протяжении 10 лет (в 2007–2009 гг. – 37,6%). Показатели МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> тетрациклина с 1999 по 2009 гг. также существенно не изменились (рис. 14). Наибольшее распространение тетрациклинорезистентные респираторные штаммы *S. pyogenes* получили в Сибирском регионе, где к периоду 2007–2009 гг. частота их встречаемости увеличилась, в отличие от других регионов, где показатели резистентности либо снизились, либо остались на прежнем уровне.

**Хлорамфеникол.** Чувствительность к хлорамфениколу штаммов БГСА, выделенных из дыхательных путей за исследуемый десятилетний период, оставалась относительно стабильной – 90,1% в 1999–2003 гг. и 94,9% – в 2007–2009 гг. соответственно (рис. 15).

**Ко-тримоксазол.** В 1999–2003 гг. доля нечувствительных к ко-тримоксазолу штаммов *S. pyogenes* составила 0,8%; нечувствительные штаммы были обнаружены только в Центральном регионе. В 2004–2009 гг. устойчивых штаммов выделено не было (рис. 16).

**Другие препараты.** Линезолид и ванкомицин продемонстрировали высокую активность в отношении всех исследованных штаммов БГСА, независимо от наличия резистентности к макролидам, линкозамидам и фторхинолонам. Все штаммы были чувствительны к данным препаратам, МПК<sub>90</sub> были стабильными на протяжении 10 лет и составляли для линезолида соответственно 1, 0, 0,5 и 1 мг/л, для ванкомицина – 0,5 мг/л.

**Полирезистентность.** В 1999–2003 гг. 6,4% (18 штаммов) исследованных БГСА были устойчивы к 3 группам антибиотиков (макролидам, тетрациклину и хлорамфениколу). В 2007–2009 гг. было выделено только 0,8% таких штаммов. Все полирезистентные штаммы сохраняли чувствительность к  $\beta$ -лактамам, респираторным фторхинолонам (левофлоксацину и моксифлоксацину), линезолиду и ванкомицину.

### Обсуждение результатов

Эффективная антибактериальная терапия должна основываться на учете достоверных данных о резистентности возбудителей заболеваний к наиболее часто используемым антимикробным

препаратам. В последние десятилетия отмечается появление и распространение штаммов БГСА, резистентных к макролидам, линкозамидам, тетрациклинам, фторхинолонам и хлорамфениколу [12–15]. В то же время структура резистентности к антимикробным препаратам может существенно варьировать в различных регионах, что обуславливает необходимость получения локальных и региональных данных о чувствительности *S. pyogenes* к антимикробным препаратам.

Пенициллины и другие бета-лактамы антибиотиков на протяжении многих десятилетий составляют основу терапии стрептококковых инфекций. Несмотря на столь длительное их использование, на сегодняшний день во всем мире сохраняется 100% чувствительность БГСА к данному классу антибиотиков. По результатам наших исследований на протяжении десятилетнего периода, также не было выявлено ни одного штамма, резистентного к пенициллину, при этом значения его МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> сохраняются на уровне 0,03–0,06 мг/л.

Альтернативой бета-лактамам антибиотикам при лечении инфекций, вызванных БГСА, являются макролиды. Это связано с их фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами, а также хорошим профилем безопасности. В то же время, растущий объем потребления макролидов обусловил появление и распространение макролидорезистентных штаммов *S. pyogenes* в мире. Распространенность макролидорезистентных штаммов варьирует в широких пределах в разных странах и регионах. Так, высокие уровни резистентности к макролидам отмечаются в Италии (38–40%) и Испании (32,8%). Низкие показатели характерны для Франции (3,2%), Мексики (4,9%) и США (5,2%) [16–21]. Выявлена взаимосвязь между уровнем потребления макролидов в популяции и уровнем резистентности к ним. Так, сокращение потребления макролидов в Тайване на 52% привело к достоверному снижению резистентности *S. pyogenes* к эритромицину (46% в 1999 г. против 17% в 2003 г.) [22].

Несмотря на то что за период с 2001 по 2007 гг. потребление макролидов в России возросло на 50% (с 0,98 DID до 1,51 DID) [23], уровни резистентности *S. pyogenes* к макролидам в России за эти годы оставались низкими. Более того, за исследуемый период частота нечувствительности к 14- и 15-членным макролидам даже снизилась (при использовании эритромицина в качестве основного маркера) с 9,9% в 1999–2003 гг. до 0,8% в 2007–2009 гг. В этой связи не вызывает сомнения сохранение актуальности этой группы препаратов, особенно азитромицина, ввиду его фармакокинетиче-

ческих преимуществ, для терапии стрептококковых респираторных инфекций.

Хотя 16-членные макролиды и проявляли высокую активность в отношении БГСА на протяжении всех 3 периодов исследования, необходимо обратить внимание на то, что в 2009 г. были впервые выявлены штаммы, устойчивые к ним. Кроме того, следует учитывать, что в современных европейских и американских рекомендациях нет критериев интерпретации ни для одного из 16-членных макролидов, а критерии Французского общества микробиологов выглядят несколько завышенными. Причем, если спирамицин присутствует в последней редакции данного документа (2010 г.), то джозамицин и мидекамицин последний раз упоминались в издании 2003 г. [10–11].

В целом же вопрос об особенностях селекции устойчивости БГСА к макролидам требует дальнейшего, более детального, изучения [24].

Незначительный уровень резистентности к клиндамицину позволяет предположить, что это обусловлено циркуляцией штаммов, имеющих ген *mefA*, отвечающий за активный выброс (эффлюкс) из микробной клетки 14- и 15-членных макролидов (эритромицин, азитромицин, кларитромицин), но не обеспечивает резистентность к 16-членным макролидам (спирамицин, мидекамицина ацетат, джозамицин) и линкозамидам (так называемый М-фенотип). По данным отчетов международных исследовательских проектов, М-фенотип резистентности наиболее распространен в США (60% штаммов БГСА), в то время как в большинстве стран Европы чаще встречается  $MLS_B$ -фенотип, обуславливающий устойчивость *S. pyogenes* не только ко всем макролидам (14, 15, 16-членным), но и к линкозамидам. За последние годы уровень макролидо-резистентных штаммов БГСА с  $MLS_B$ -фенотипом в европейских странах увеличился с 29,7 до 45,7%. Наибольшее количество таких штаммов обнаружено в Испании (30,5%) [25]. Распространение штаммов *S. pyogenes* с  $MLS_B$ -фенотипом в Европе привело к тому, что резко возросла устойчивость к телитромицину: в Италии – 10,1%, Греции – 11,8%, Словении – 12,3%, Словакии – 36,4% – по сравнению с 2002–2003 гг., когда показатель телитромицинорезистентности в этих странах не превышал 4% [25, 26].

Таким образом, учитывая относительно низкую частоту резистентности БГСА к макролидам и линкозамидам в России, эти препараты можно рекомендовать для эмпирической терапии в амбулаторной практике в качестве альтернативы бета-лактамам.

Респираторные фторхинолоны характеризовались высоким уровнем активности в отношении исследованных штаммов *S. pyogenes* на протяжении всего исследуемого периода, что позволяет использовать эти препараты для терапии стрептококковых инфекций у взрослых пациентов.

Несмотря на то что хлорамфеникол обладал достаточно высокой активностью в отношении *S. pyogenes*, данный препарат не может быть рекомендован для эмпирической терапии инфекций, вызванных БГСА, в связи с возможностью развития серьезных нежелательных реакций, а также возможностью формирования множественной устойчивости возбудителя к антибиотикам, включая бета-лактамы и фторхинолоны. Это связано с активацией *MAR* (*multiple antibiotic resistance*) системы, приводящей к одновременному снижению количества одного из пориновых белков (OmpF) и повышению активности одной из систем активного выброса [27].

Изучение динамики устойчивости *S. pyogenes* к тетрациклину в России показало невысокую активность данного препарата в отношении протестированных штаммов. Так, доля нечувствительных штаммов составила 46,7% в 1999–2003 гг., 40,2% в 2004–2006 гг., 37,6% в 2007–2009 гг. Среди нечувствительных штаммов преобладали микроорганизмы с высоким уровнем резистентности (МПК 8–64 мг/л), при постоянном на протяжении всего периода исследования высоком значении МПК<sub>90</sub> (32 мг/л). Высокий уровень резистентности БГСА к тетрациклину является отражением общей, отмечающейся в мире тенденции. Учитывая это, а также относительно неблагоприятный профиль безопасности, тетрациклины не могут рассматриваться в качестве препаратов выбора при терапии инфекций, вызванных *S. pyogenes*. Следует обратить внимание на то, что резистентность к тетрациклину среди эритромицинорезистентных штаммов была значительно выше, чем среди эритромицин-чувствительных БГСА, и составила в 1999–2003 гг. – 86%, 2007–2009 гг. – 94%. Подобная тенденция в отношении эритромицинорезистентных штаммов наблюдается и в других странах [27].

Ко-тримоксазол в исследуемый период сохранял высокий уровень активности в отношении *S. pyogenes*. Однако данный препарат по профилю безопасности уступает бета-лактамам и макролидам, а также создает относительно невысокие концентрации в тканях миндалин при применении стандартных доз [28].

## Литература

1. Белов Б.С. Гришаева Т.П. А-стрептококковый тонзиллит: современные аспекты антибиотикотерапии. Педиатр фармакол 2007; 4(3):57-66.
2. Белов Б.С. Диагностика и рациональная фармакотерапия А стрептококкового тонзиллита – как основа первичной профилактики ревматической лихорадки. Трудный пациент 2009; (1):40-5.
3. Богданов Ю. Возвращение бета-гемолитического стрептококка. Arch Pediat 2005; (12):1065-7.
4. Таточенко В. К., Бакрадзе М.Д., Дарманец А.С. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение. НИЦЗД. Москва 2009.
5. Пискунов Г.З., Анготовева И.Б. Острый тонзиллофарингит. Лечащий врач 2007; (2):70-5.
6. Щербакова М.Ю., Белов Б.С. А-стрептококковый тонзиллит; современные аспекты. Практ мед 2009; (1):64-8.
7. Lamangni T. Neal S., Keshishian C., et al. Severe Streptococcal pyogenes infections, United Kingdom, 2003-2004. Emerg Infect Dis 2008; 14:202-9.
8. EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, version 2.0, valid from 2012-01-01.
9. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second Informational Supplement. CLSI 2012 M100 – S22 Vol. 32 No. 3 Replaces M100-S21 Vol. 31 No.1, p. 108-12.
10. Comité de L'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Statement 2010. CA-SFM. Zone sizes and MIC breakpoints for non fastidious organisms.
11. Comité de L'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Statement 2003. CA-SFM. Zone sizes and MIC breakpoints for non fastidious organisms.
12. Felmingham D., Feldman C., Hryniewicz W., et al. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect 2002; 8 (Suppl 2):12-42.
13. Drugeon H.D., Juvin M., Janus C. Antibacterial resistance among *Streptococcus pyogenes* isolated in Europe, Turkey, Middle East, Africa and Asia (eBASKETT 2). Proc 44<sup>th</sup> ICAAC; Washington, USA; 2004. Abstract. C2-800.
14. 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; 67:2602-5.
15. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС-I. Клин фармакол тер 2007; 9(2):104-20.
16. Bingen E., Leclercq R., Fitoussi F., et al. Emergence of group A *Streptococcus* strains with different mechanisms of macrolide resistance. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46(5):1199-203.
17. d'Humières C., Cohen R., Levy C., et al. Decline in macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* isolates from French children. Int J Med Microbiol 2012; 302:300-3.
18. Bassetti M., Manno G., Collida A., et al. Erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Italy. Emerg Infect Dis 2000; 6:180-3.
19. Rubio-López V., Valdezate S., Alvarez D., et al. Molecular epidemiology, antimicrobial susceptibilities and resistance mechanisms of *Streptococcus pyogenes* isolates resistant to erythromycin and tetracycline in Spain (1994-2006). BMC Microbiol 2012; 12:215.
20. Tamayo J. Resistance to macrolides, clindamycin and telithromycin in *Streptococcus pyogenes* isolated in Spain during 2004. J Antimicrob Chemother 2005; 56:780-2.
21. Villaserior-Sierra A., Katahira E., Jaramillo-Valdivia A., et al. Phenotypes and genotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* strains isolated from invasive and non-invasive infections from Mexico and the USA during 1999-2010. Int J Infect Dis 2012; 16:178-81.
22. Hsueh P.R., Shyr J.M., Wu J.J. Changes in macrolide resistance among respiratory pathogens after decreased erythromycin consumption in Taiwan. Clin Microbiol Infect 2006; 12:296-8.
23. Фокин А.А., Рачина С.А., Козлов С.Н. Исследования использования лекарственных средств: методология проведения и перспективы практического применения в России. Клин фармакол тер 2009; 18(1):7с.
24. Андреева И.В., Стецок О. У. О селекции устойчивости к макролидам. Клин микроб антимикроб химиотер 2010; 12:255-8.
25. Richter S.S., Heilmann K.R., Dohin C.L., Beekmann S.E.. Increasing telithromycin resistance among *Streptococcus pyogenes* in Europe. J Antimicrob Chemother 2008; 61:603-11.
26. Surbhi, M.-K. Macrolide- and telithromycin resistant *Streptococcus pyogenes* in Belgium, 1999–2003. Emerg Infect Dis 2005; 11:939-42.
27. Sauermann R., Gartringer R., Graninger W., Buxbaum A., Georgopoulos A. Phenotypes of macrolide resistance of group A streptococci isolated from outpatients in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics. J Antimicrob Chemother 2003; 51:53-7.
28. Roujeau J.-C., Kelly J.P., Naldi L., et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 1995; 333:1600-8.