

УДК 615.28.015.8+579.862.1.044

Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I

Р.С. Козлов¹, О.В. Сивая², К.В. Шпынев¹, Е.Д. Агапова³, С.М. Розанова⁴,
Е.Н. Гугуцидзе⁵, Л.В. Гудкова⁶, В.Н. Ильина⁷, Л.К. Катосова⁸, Н.Е. Марусина⁹,
И.Г. Мултых¹⁰, И.В. Молчанова¹¹, Г.И. Нехаева¹², Н.М. Нуртдинова¹³,
Ш.Х. Палютин¹⁴, Н.М. Фурлетова¹⁵, Г.Я. Ценева¹⁶, Е.В. Щетинин¹⁷, Л.С. Страчунский¹

¹ НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск

² Кафедра клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск

³ Областная детская клиническая больница, Иркутск

⁴ Диагностический центр лабораторной диагностики инфекционной патологии, ВИЧ и охраны здоровья матери и ребёнка, Екатеринбург

⁵ Центральная клиническая больница Управления делами Президента РФ, Москва

⁶ Областная клиническая больница, Томск

⁷ Областная клиническая больница, Новосибирск

⁸ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

⁹ Детский медицинский центр, Казань

¹⁰ Краснодарский краевой диагностический центр, Краснодар

¹¹ Областная клиническая больница, Челябинск

¹² Городская клиническая больница № 10, Воронеж

¹³ Республиканская клиническая больница № 2, Уфа

¹⁴ Кафедра клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии, Ярославль

¹⁵ Городская клиническая больница № 23, Москва

¹⁶ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

¹⁷ Кафедра клинической фармакологии Ставропольской государственной медицинской академии, Ставрополь

Проведено изучение уровня, структуры и фенотипов резистентности *Streptococcus pyogenes* к антимикробным препаратам в различных регионах России и оценена их динамика в период 1999–2003 гг. В фазу «А» проспективного исследования ПеГАС-I (1999–2000 гг.) были включены 103 штамма *S. pyogenes* из 8 городов, в фазу «Б» (2001–2003 гг.) – 683 штамма из 16 городов Центрального, Северо-Западного и Южного регионов России, Урала и Сибири.

Чувствительность к антимикробным препаратам определяли в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам США (NCCLS). Пенициллин сохранял 100% активность в отношении всей исследованной популяции *S. pyogenes* (1999–2003 гг.). Резистентность *S. pyogenes* к макролидам варьировала от 2 до 12% в 1999–2000 гг. и от 0,15% до 8% в 2001–2003 гг., к клиндамицину – соответственно 3 и 1% ($p < 0,05$). Резистентность к тетрациклину существенно не изменилась, составив 47% в 1999–2000 гг. и 45% в 2001–2003 гг., к хлорамфениколу также практически не изменилась, составив в 1999–

Контактный адрес:
Роман Сергеевич Козлов,
214019, г. Смоленск, а/я 57.

2000 гг. 12%, а в 2001–2003 гг. – 14%. Частота встречаемости полирезистентных *S. pyogenes* составила 3,9% в 1999–2000 гг. и 4,0% в 2001–2003 гг. Штаммов, резистентных к ванкомицину, линезолиду, левофлоксацину и телитромицину, выявлено не было.

Настоящее исследование показало, что пенициллин, ванкомицин, линезолид, левофлоксацин и телитромицин являются наиболее активными препаратами *in vitro* в отношении протестированных штаммов *S. pyogenes*. Резистентность к

макролидам и линкозамидам находится на низком уровне, вследствие чего их можно рассматривать в качестве альтернативных β -лактамам препаратов. Высокая резистентность к тетрациклину и хлорамфениколу диктует необходимость ограничения использования этих препаратов для лечения инфекций, вызванных *S. pyogenes*.

Ключевые слова: *Streptococcus pyogenes* (β -гемолитический стрептококк группы А), резистентность к антибиотикам.

Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pyogenes* in Russia: Results of Multicentre Prospective Study PeHAS-I

R.S. Kozlov¹, O.V. Sivaya², K.V. Shpinyov¹, E.D. Agapova³, S.M. Rozanova⁴, E.N. Gugutsidze⁵, L.V. Gudkova⁶, V.N. Ilyina⁷, L.K. Katsova⁸, N.E. Marusina⁹, I.G. Mulykh¹⁰, I.V. Molchanova¹¹, G.I. Nekhaeva¹², N.M. Nurtdinova¹³, Sh.H. Palyutin¹⁴, N.M. Furletova¹⁵, G.Ya. Tseneva¹⁶, E.V. Schetinina¹⁷, L.S. Strachounski¹

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk

² Department of Clinical Pharmacology of Smolensk State Medical Academy, Smolensk

³ Regional Children Clinical Hospital, Irkutsk

⁴ Diagnostic Centre of Laboratory Diagnosis of Infections, HIV & Health Safety of Mothers and Children, Ekaterinburg

⁵ Central Clinical Hospital of Management Department of President of Russian Federation, Moscow

⁶ Regional Clinical Hospital, Tomsk

⁷ Regional Clinical Hospital, Novosibirsk

⁸ Scientific Centre of Children Health of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

⁹ Children Medical Centre, Kazan

¹⁰ Krasnodar Regional Diagnostic Centre, Krasnodar

¹¹ Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk

¹² City Clinical Hospital No. 10, Voronezh

¹³ Republican Clinical Hospital No. 2, Ufa

¹⁴ Department of Clinical Pharmacology of Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

¹⁵ City Clinical Hospital No. 23, Moscow

¹⁶ Institute of Epidemiology & Microbiology named under L. Pasteur, Saint Petersburg

¹⁷ Department of Clinical Pharmacology of Stavropol State Medical Academy, Stavropol

The present analyzed study the level, structure and phenotypes of antimicrobial resistance of *Streptococcus pyogenes* in different regions of Russia and to evaluate their dynamics in period from 1999 to 2003.

A total of 103 *S. pyogenes* from 8 cities and 683 *S. pyogenes* from 16 cities of Central, North-Western, Southern regions of Russian, Urals and Siberia were included into the phase 'A' (1999–2000) and phase «B» (2001–2003) of prospective study PeHAS-I, respectively. Susceptibility to antimicrobials was determined in accordance with National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, USA).

Penicillin retained 100% activity against studied population of *S. pyogenes* (1999–2003). Resistance to macrolides varied from 2% to 12% in 1999–2000 and from 0.15 to 8% in 2001–2003. Proportion of resistance to clindamycin isolates in above specified periods of time was 3% and 1% ($p < 0,05$). Resistance to tetracycline did not

change significantly being 47% in 1999–2000 and 45% in 2001–2003. *In vitro* activity of chloramphenicol also did not change substantially being 88% in 1999–2000 and 86% in 2001–2003. Proportion of multiresistant *S. pyogenes* was 3.9% in 1999–2000 and 4.0% in 2001–2003. There were no strains resistant to vancomycin, linezolid, levofloxacin and telithromycin found.

Thus penicillin, vancomycin, linezolid, levofloxacin and telithromycin were the most active *in vitro* active against tested isolates. The level of resistance to macrolides and lincosamides was low, thus these antimicrobials can be considered as suitable alternatives to β -lactams. High resistance to tetracycline and chloramphenicol dictates the necessity to limit usage of these antimicrobials for treatment of infections caused by *S. pyogenes*.

Key words: *Streptococcus pyogenes* (β -hemolytic group A streptococci), antimicrobial resistance.

Введение

К распространенным заболеваниям, вызываемым *Streptococcus pyogenes* (β -гемолитическим стрептококком серогруппы А, БГСА), относятся фарингит, тонзиллит, скарлатина, импетиго и рожистое воспаление [1, 2]. Реже встречаются инвазивные инфекции, вызванные БГСА, например синдром стрептококкового токсического шока [3]. Тяжелыми иммунологически опосредованными осложнениями перечисленных инфекций являются острая ревматическая лихорадка и гломерулонефрит [4]. Эффективная антимикробная терапия основывается на учете достоверных региональных и локальных данных о резистентности возбудителей заболеваний к наиболее часто используемым антимикробным препаратам. Разработка национальных стандартов (протоколов) терапии обуславливает необходимость учёта уровня, структуры и механизмов резистентности.

В последние несколько десятилетий отмечается появление и распространение штаммов БГСА, резистентных к макролидам, линкозамидам, тетрациклам, хлорамфениколу и фторхинолонам [4, 5]. В то же время, принимая во внимание, что структура резистентности к антимикробным препаратам значительно варьирует в различных регионах, целесообразным является проведение мониторинга антибиотикорезистентности БГСА в России.

БГСА относится к «привередливым» микроорганизмам, и исследование его чувствительности к антимикробным препаратам является трудоемким и дорогостоящим процессом, так как требует специальных питательных сред и реагентов. Вследствие этого, наиболее обоснованным является проведение проспективных многоцентровых исследований с определением чувствительности в одной референтной лаборатории.

Для обеспечения сравнимости получаемых данных с результатами международных исследований важным является использование общепринятых рекомендаций и критериев определения чувствительности.

Цель данного исследования – изучение уровня, структуры и фенотипов резистентности *S. pyogenes* к антимикробным препаратам в различных регионах России и оценка их динамики в период 1999–2003 гг.

Материал и методы исследования

Данная работа является проспективным многоцентровым микробиологическим исследованием (ПеГАС-I), проводимым в две фазы («А» и «Б»). В каждом из 11 центров в 1999–2000 гг. и 16 цен-

тров в 2001–2003 гг. проводился отбор последовательных клинически значимых штаммов БГСА, выделенных от пациентов с инфекциями различной локализации.

Центры-участники были обеспечены питательными средами (колумбийский агар, bioMerieux, Франция), дисками с 0,02 МЕ бацитрацина (bioMerieux, Франция) для предварительной идентификации микроорганизмов и средой для транспортировки (модифицированная среда Дорсэ, НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск) для пересылки штаммов в центральную микробиологическую лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ).

Предварительная идентификация в центрах проводилась в соответствии с протоколами, принятыми в каждой из лабораторий.

В центральной лаборатории НИИАХ для субкультивирования *S. pyogenes* использовали колумбийский агар (bioMerieux, Франция) с добавлением 5% дефибринированной бараньей крови. Инкубация проводилась в атмосфере с повышенным (3–10%) содержанием CO_2 при температуре 35 °С в течение 20–24 ч. Реидентификация проводилась на основе изучения особенностей морфологии колоний, наличия β -гемолиза, результатов окраски по Граму, чувствительности к 0,02 МЕ бацитрацина, положительных результатов латекс-агглютинации с использованием Slidex Strepto-Kit (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* в 1999–2000 гг. с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотиков проводили методом разведений в агаре Мюллера–Хинтона (bioMerieux, Франция) с добавлением бараньей крови (5%). В 2001–2003 гг. использовался метод микроразведений в катион-сбалансированном бульоне Мюллера–Хинтона (Becton Dickinson, США) с добавлением лизированной лошадиной крови в конечной концентрации 5%. При тестировании использовали двойные серийные разведения химически чистых субстанций антибиотиков: пенициллина (Sigma, Германия), эритромицина (Sigma, Германия), азитромицина (Pliva, Хорватия), кларитромицина (KRKA, Словения), мидекамицина ацетата (KRKA, Словения), спирамицина (Aventis Pharma, Франция), клиндамицина (Sigma, Германия), телитромицина (Aventis Pharma, Франция), тетрациклина (Sigma, Германия), ципрофлоксацина (Sigma, Германия), левофлокса-

Таблица 1. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *S. pyogenes* к анти-микробным препаратам (МПК, мг/л) и диапазоны МПК (в мг/л) для контрольного штамма [6, 7]

Антибиотик	Чувствительный	Умеренно-резистентный	Резистентный	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619
Пенициллин	≤0,12	–	–	0,25–1
Эритромицин	≤0,25	0,5	≥1	0,03–0,12
Азитромицин	≤0,5	1	≥2	0,06–0,25
Кларитромицин	≤0,25	0,5	≥1	0,03–0,12
Мидекамицина ацетат*	≤1	–	>4	0,03–128
Спирамицин*	≤1	–	≥4	0,03–64
Клиндамицин	≤0,25	0,5	≥1	0,03–0,12
Телитромицин	≤1	2	≥4	0,004–0,03
Тетрациклин	≤2	4	≥8	0,12–0,5
Ко–тримоксазол*	≤2	–	≥8*	0,12–1
Ципрофлоксацин	–	–	–	–
Левифлоксацин	≤2	4	≥8	0,5–2
Хлорамфеникол	≤4	8	≥16	2–8
Линезолид	≤2	–	–	0,5–2
Ванкомицин	≤1	–	–	0,12–0,5

Примечание: * – критерии Французского общества микробиологов 2003 г. [7].

цина (Aventis Pharma, Франция), хлорамфеникола (Fluka, Германия), ванкомицина (Eli Lilly, США), линезолида (Pfizer, США) в микротитровальных планшетах (Медполимер, Санкт-Петербург). Из чистой суточной культуры готовили бактериальную суспензию, соответствующую по мутности 0,5 стандарта МакФарланда. Суспензию вносили в лунки микротитровальных планшетов с помощью многоканальных пипеток (Dynatech, Германия). После этого планшеты инкубировали при температуре 35° С в течение 20–24 ч в обычных атмосферных условиях.

Интерпретацию результатов и контроль качества с использованием контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619 проводили при каждой постановке чувствительности в соответствии со стандартами NCCLS (2004), критерии которых представлены в табл. 1 [6, 7].

Ввод, статистическую обработку и анализ данных производили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel версия 7.0, SAS версия 6.12 (SAS Institute, США) и M-Lab (НИИХ, Смоленск).

Категория «нечувствительный» объединяла штаммы, обладавшие умеренным и высоким уровнем резистентности.

К полирезистентным относили штаммы, устой-

чивые к трем и более представителям классов (групп) антимикробных препаратов.

Для сравнения уровней резистентности в периоды 1999–2000 гг. и 2001–2003 гг. использовался критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследование в 1999–2000 гг. (фаза «А») были включены 103 штамма БГСА из 8 городов Центрального региона: Москва (2 центра), Казань и Рязань; Северо-Западного региона: Санкт-Петербург (2 центра) и Смоленска; Южного региона России (Краснодар); Урала (Екатеринбург – 2 центра) и Сибири (Томск). В 2001–2003 гг. (фаза «Б») были исследованы 683 штамма из 16 городов Центрального (Москва – 3 центра, Воронеж, Казань, Рязань, Ярославль), Северо-Западного (Смоленск, Санкт-Петербург) и Южного (Краснодар) регионов России, Урала (Екатеринбург, Новокузнецк, Уфа, Челябинск) и Сибири (Иркутск, Томск, Тюмень, Якутск) (рис. 1).

Структура видов клинического материала, из которого были выделены штаммы в ходе фаз «А» и «Б», представлена на рис. 2. Большинство БГСА в фазу «А» было выделено из мазков из зева (71%) и отделяемого из ран (15,5%). Со значительно мень-

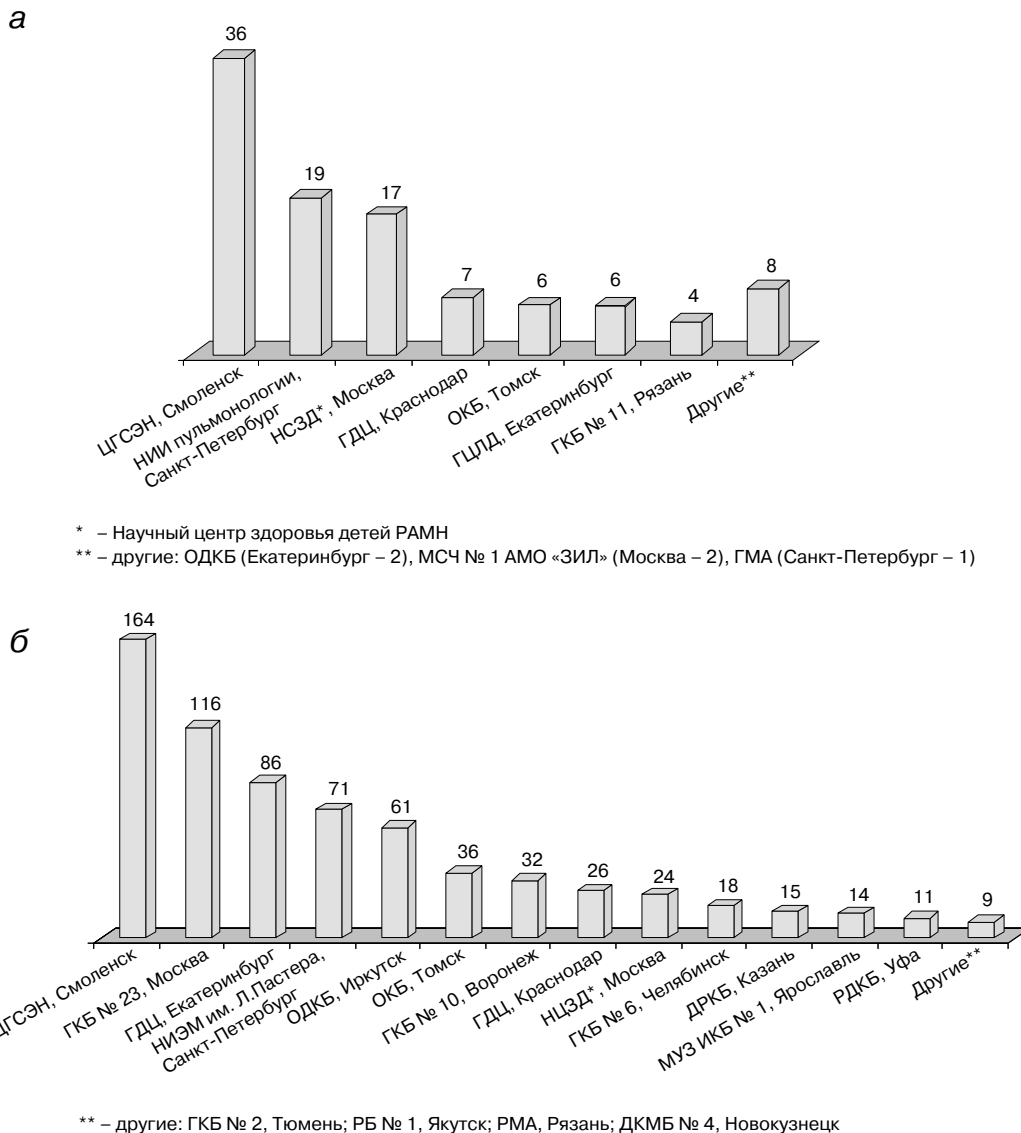


Рис. 1. Количество штаммов *S. pyogenes*, полученных из различных центров. а – ПеГАС-I, фаза «А»; б – ПеГАС-I, фаза «Б».

шей частотой были представлены: отделяемое из уха (5,5%), аспират синуса (3%), мокрота (3%) и другие виды. В фазе «Б» чаще всего БГСА выделялись из отделяемого ран (47,5%) и мазков из зева (35%). Значительно реже штаммы выделялись из мокроты (4,7%), отделяемого из уха (4,5%), аспирата синуса (2,9%) и других видов материала (5,4%).

Чувствительность к антимикробным препаратам

β-лактамы. Как видно из представленных в табл. 2 и 3 данных, к пенициллину в 1999–2003 гг. были чувствительны 100% штаммов БГСА во всех регионах России. Однако следует отметить, что значения МПК₅₀ и МПК₉₀ выросли с 0,015

мг/л в 1999–2000 гг. до 0,06 мг/л в 2001–2003 гг. (рис. 3).

Макролиды (рис. 4–8). В 2001–2003 гг. распространенность нечувствительных к различным макролидам штаммов БГСА варьировала от 0,3% для мидекамина ацетата до 8% для эритромицина и азитромицина (см. табл. 2). В 1999–2000 гг. доля нечувствительных к макролидам штаммов была выше и находилась в диапазоне 2–12%. Статистически значимыми были различия за два периода в распространенности штаммов, нечувствительных к мидекамина ацетату (10 и 0,3%, p<0,0001). Резистентность к 16-членным макролидам (мидекамина ацетату и спирамицину) в 2001–2003 гг. была несколько ниже (0,15–1%),

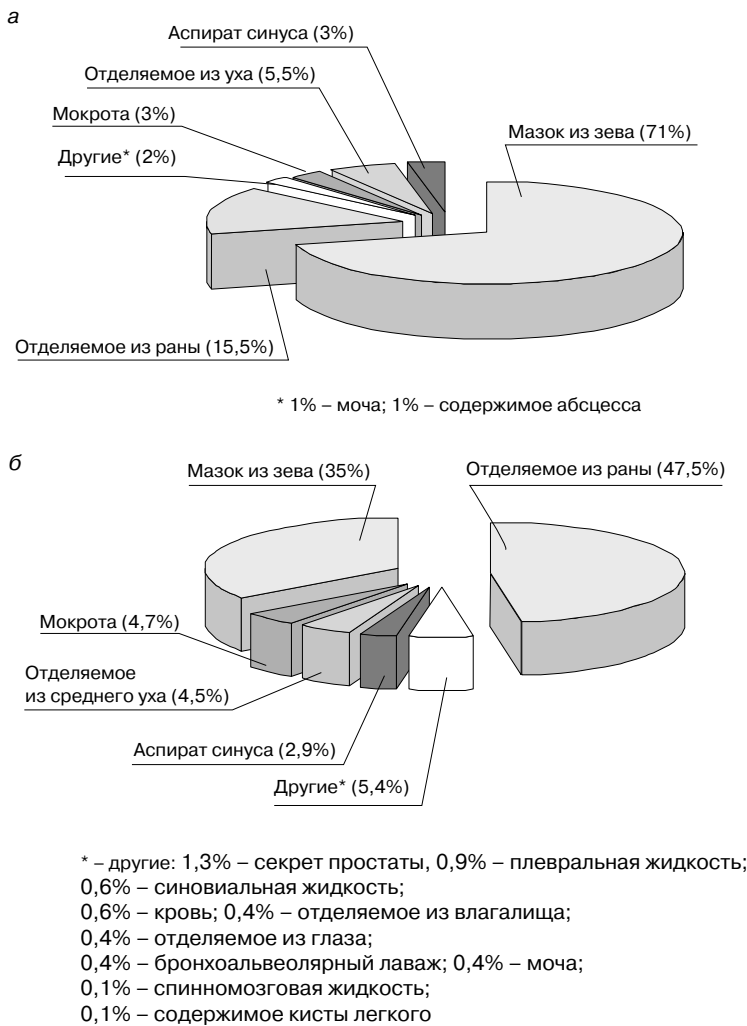


Рис. 2. Клинический материал, из которого был выделен *S. pyogenes*. а – ПеГАС-I, фаза «А»; б – ПеГАС-I, фаза «Б»

чем к 14- и 15-членным макролидам (эритромицину, азитромицину и кларитромицину – 4–8%. Наибольшее распространение резистентные к макролидам штаммы БГСА получили на Урале (до 14%), в Северо-Западном регионе (до 10%) и Сибири (до 9%). В Южном регионе штаммов, резистентных к макролидам, выявлено не было (см. табл. 3).

Линкозамиды (рис. 9). К клиндамицину в 2001–2003 гг. были чувствительны 99% штаммов, причем 91% (51 штамм) эритромицинорезистентных штаммов сохраняли чувствительность к клиндамицину. В целом, уровень резистентности к линкозамидам был низким и варьировал от 0 до 2,5% (см. табл. 3). Число клиндамициночувствительных БГСА возросло с 96% в 1999–2000 гг. до 99% в 2001–2003 гг. ($p=0,04$).

Тетрациклины (рис. 10). В 2001–2003 гг. 47% штаммов БГСА были нечувствительны к тетра-

циклину, причём данный показатель в течение 5 лет (1999–2003 гг.) не изменялся. Из 56 штаммов, резистентных к эритромицину, 48 (86%) были резистентны к тетрациклину. При сравнении региональных данных доля нечувствительных к тетрациклину штаммов варьировала от 30,6% в Центральном регионе до 69% в Южном регионе (см. табл. 3).

Фторхинолоны (рис. 11, 12). Все штаммы БГСА, включая полирезистентные, были чувствительны к левофлоксацину как в 1999–2000 гг., так и в 2001–2003 гг. Следует отметить, что у 1,2% штаммов в 2001–2003 гг. МПК ципрофлоксацина была равна 4 мг/л, что свидетельствует о сниженной чувствительности к данному препарату [8], при этом значения МПК левофлоксацина для этих штаммов находились в диапазоне 1–2 мг/л.

Хлорамфеникол (рис. 13). Чувствительность к хлорамфениколу в 2001–2003 гг. (86% чувствительных штаммов) практически не изменилась в сравнении с 1999–2000 гг. (88%). При сравнении данных по разным регионам, высокий уровень резистентности к хлорамфениколу отмечен в Южном регионе (34%), в то время как в Центральном регионе он был более, чем в 4 раза, ниже (7,8%).

Другие препараты. Телитромицин, ванкомицин и линезолид были активны в отношении 100% штаммов БГСА, включая полирезистентные (см. табл. 2 и 3).

Полирезистентность

В 2001–2003 гг. 4,0% (27 штаммов) БГСА обладали полирезистентностью. Из них 12 были выделены из раневого отделяемого, 9 – из мазков из зева, 2 – из аспиратов синусов, 2 – из отделяемого из уха, 1 – из крови и 1 – из мокроты. Необходимо отметить, что данные штаммы сохраняли 100% чувствительность к пенициллину, левофлоксацину, ванкомицину, телитромицину и линезолиду. В 1999–2000 гг. полирезистентными были 4 (3,9%) штамма БГСА.

Обсуждение результатов исследования

Для оптимизации выбора антимикробных препаратов необходимо знание региональных данных о резистентности возбудителя. В России такие данные

Таблица 2. Результаты определения чувствительности *S. pyogenes*

Антибиотик	1999–2000 гг. (n=103)				2001–2003 гг. (n=683)							
	Ч, %	УР, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л	Ч, %	УР, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Пенициллин	100	0	0	0,015	0,015	0,008–0,03	100	0	0	0,06	0,06	0,008–1
Эритромицин	88	0	12	0,06	2	0,03–32	92	3	5	0,03	0,06	0,015–4
Азитромицин	89	0	11	0,125	4	0,06–64	92	0	8	0,03	0,06	0,015–4
Кларитромицин	88	1	11	0,03	1	0,03–32	93	3	4	0,03	0,125	0,015–4
Мидекамицина ацетат	90	6	4	0,5	1	0,25–64	99,7	0,15	0,15	0,5	0,5	0,03–8
Спирамицин*	98	0	2	0,25	0,5	0,25–1	98	2	0	0,25	0,5	0,015–4
Телитромицин	100	0	0	0,03	0,06	0,008–0,06	100	0	0	0,015	0,03	0,002–0,5
Клиндамицин	97	0	3	0,06	0,125	0,016–64	99	0	1	0,015	0,03	0,015–4
Тетрациклин	53	0	47	1	64	0,125–64	53	2	45	0,25	32	0,125–32
Ципрофлоксацин	–	–	–	0,5	1	0,25–4	–	–	–	0,5	1	0,125–4
Левифлоксацин	100	0	0	0,5	1	0,25–2	100	0	0	0,5	0,5	0,125–2
Хлорамфеникол*	88	0	12	4	16	2–64	86	1	13	2	16	0,06–16
Ванкомицин**	100	0	0	0,5	0,5	0,25–1	100	0	0	0,5	0,5	0,03–1
Линезолид	–	–	–	–	–	–	100	0	0	1	1	0,03–2

Примечание: Ч – чувствительные штаммы; УР – умереннорезистентные штаммы; Р – резистентные штаммы; МПК₅₀ – МПК в отношении 50% исследованных штаммов; МПК₉₀ – МПК в отношении 90% исследованных штаммов; * – в 1999–2000 гг. был протестирован 41 штамм; ** – в 1999–2000 гг. были протестированы 74 штамма.

ограничены и носят разрозненный характер. Кроме того, отсутствие в нашей стране до 2004 г. единых методик тестирования микроорганизмов, соответствующих международным стандартам, делает сомнительными полученные результаты и затрудняет их сопоставление. Все вышеизложенное явилось основой для проведения исследования чувствительности БГСА к антибиотикам в рамках многоцентрового проспективного микробиологического исследования ПеГАС-I.

Пенициллины и другие β-лактамы в течение многих десятилетий составляют основу терапии стрептококковых инфекций, и несмотря на это, во всем мире сохраняется 100% чувствительность БГСА к данному классу антибиотиков [4, 5]. По результатам нашего исследования, также не было выявлено ни одного штамма, резистентного к пенициллину. В то же время возрастание значений МПК₅₀ и МПК₉₀ пеницилина с 0,015 в 1999 г. до 0,06 мг/л в 2001–2003 гг. свидетельствует о наличии изменений в популяции БГСА, что диктует необходимость проведения дальнейшего мониторинга резистентности.

Актуальной проблемой во всем мире является резистентность БГСА к макролидам, широко используемым при лечении стрептококковых инфекций. Распространенность эритромицинорезистентных штаммов варьирует в широких пределах в различных регионах мира. По результатам многоцентровых проспективных исследований ПРОТЕКТ и др., в которые вошли штаммы БГСА из многих регионов мира, наиболее высокие уровни резистентности к макролидам выявлены в Испании (34%), Венгрии (32%), Словакии (23%) и Гонконге (27%). Низкие показатели были выявлены в Польше (8%), России (8%), Турции (1%) и Саудовской Аравии (1%); не выявлено резистентных штаммов в Австрии, Бельгии, Нидерландах, Великобритании и Индонезии [8, 9–11].

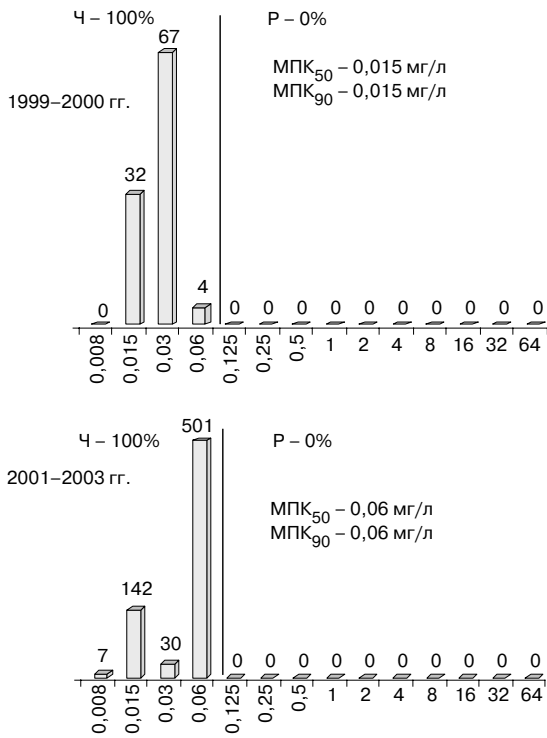


Рис. 3. Распределение МПК пенициллина

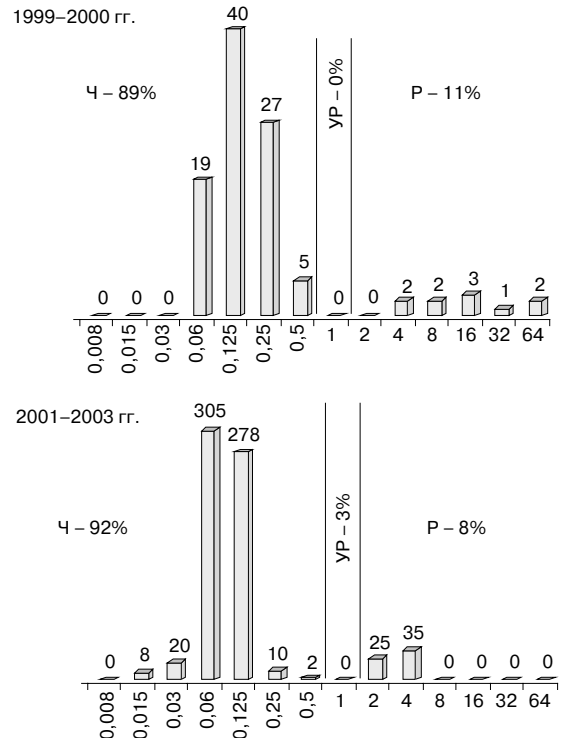


Рис. 5. Распределение МПК азитромицина

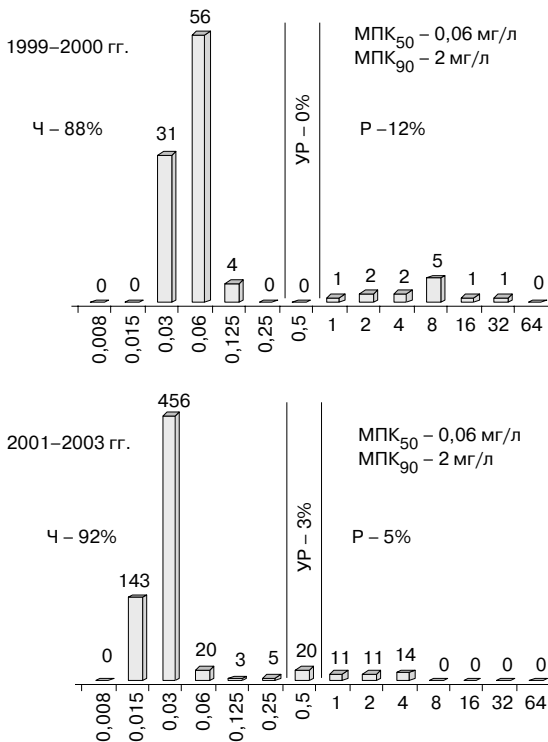


Рис. 4. Распределение МПК эритромицина

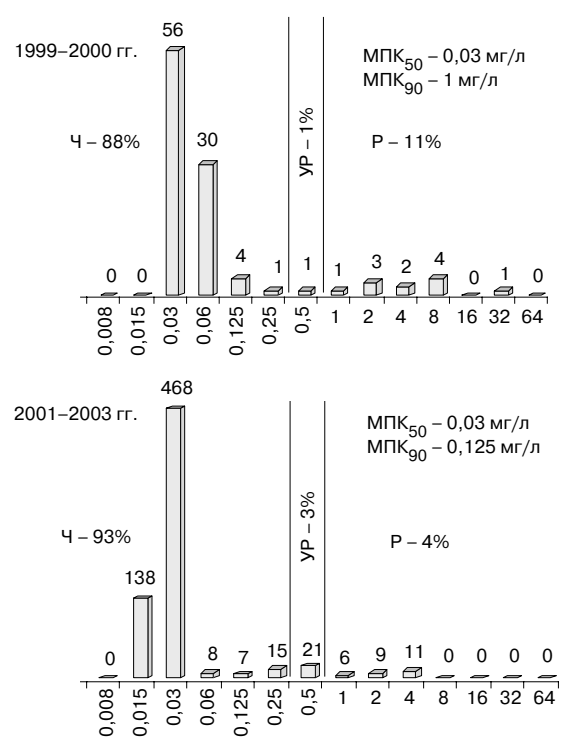


Рис. 6. Распределение МПК кларитромицина

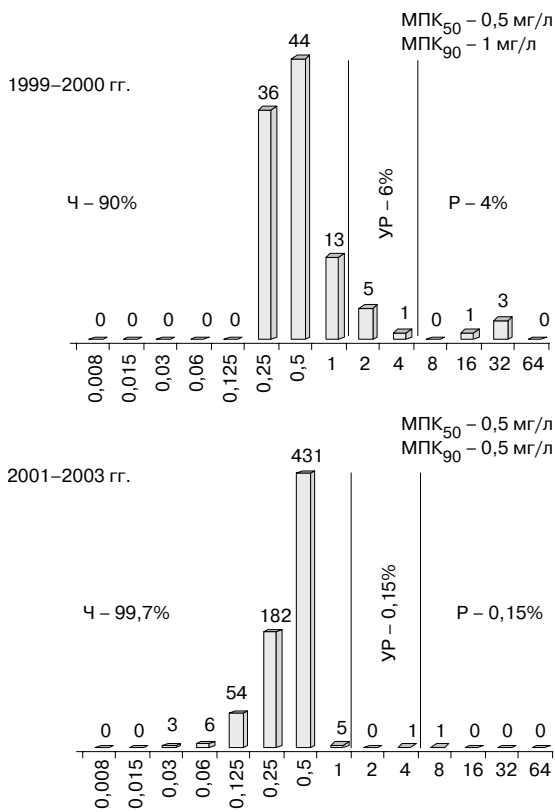


Рис. 7. Распределение МПК мидекамина ацетата

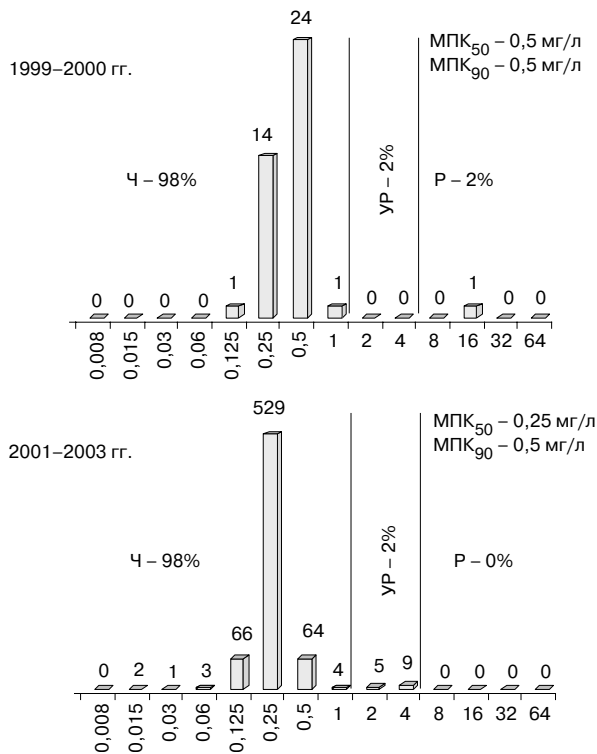


Рис. 8. Распределение МПК спирамицина

Выявлена четкая взаимосвязь между уровнем потребления макролидов в популяции и уровнем резистентности к эритромицину. Рост резистентности к макролидам связан с увеличением объема их использования в клинической практике, причем, в основном, препаратов, применяемых 1–2 раза в сутки. Так, в Испании при резистентности к эритромицину 1,1% штаммов, объем потребления макролидов в 1989 г. составлял 0,69 на 1000 человек в сутки; в 1997 г. после роста потребления до 2,5 на 1000 человек в сутки был отмечен соответствующий рост устойчивости (до 30%) [12]. В Финляндии сокращение потребления макролидов в 1991–1992 гг. с 2,4 до 1,38 на 1000 человек в сутки привело к снижению резистентности к эритромицину с 16,5% в 1992 г. до 8,6% в 1996 г. [12]. В Японии в 1981 г. уровень резистентности к эритромицину и линкомицину составлял 22,2%, но к 1983 г. снизился до 4%, что также было обусловлено внедрением национальной программы по уменьшению применения макролидов [14].

По данным, полученным в ходе фазы «Б» настоящего исследования, доля нечувствительных к макролидам штаммов была низкой и варьировала от 0,15–2% для 16-членных (мидекамицин, спирамицин) до 7–8% для 14- и 15-членных макролидов (эритромицин, кларитромицин, азитромицин). Учитывая незначительный уровень резистентности к клиндамицину, можно предположить, что это обусловлено циркуляцией штаммов, имеющих ген *mefA*, который отвечает за активный выброс (эффлюкс) из микробной клетки 14- и 15-членных макролидов (эритромицин, азитромицин и кларитромицин), но не обеспечивает резистентность к 16-членным макролидам (мидекамицин, мидекамицина ацетат, спирамицин) и линкозамидам (так называемый М-фенотип). Из 56 эритромицино-резистентных штаммов *S. pyogenes* 5 были устойчивы к 16-членным макролидам и линкозамидам, что соответствует MLS_B -фенотипу резистентности, кодируемому геном *erm* [15, 16]. Сравнение уровней резистентности к макролидам за два периода выявило статистически достоверные различия в распространенности штаммов, нечувствительных к мидекамина ацетату (12 и 0,3%, $p < 0,0001$). Отмеченная тенденция снижения уровня резистентности к некоторым макролидам демонстрирует высокую динамичность данного показателя и важность проведения постоянного мониторинга.

Учитывая относительно низкую частоту резистентности БГСА к макролидам в нашей стране, эти препараты можно рекомендовать для эмпирической терапии в амбулаторной практике в качестве альтернативы β -лактамам.

Таблица 3. Резистентность *S. pyogenes* к антимикробным препаратам в России в 2001–2003 гг.

Антибиотик	Москва (n=140)		Северо-Западный регион (n=235)		Центральный регион (n=62)		Южный регион (n=26)		Сибирь (n=104)		Урал (n=116)	
	P, % (n)	УР, % (n)	P, % (n)	УР, % (n)	P, % (n)	УР, % (n)	P, % (n)	УР, % (n)	P, % (n)	УР, % (n)	P, % (n)	УР, % (n)
Пенициллин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Эритромицин	3 (4)	1,4 (2)	7 (16)	2,5 (6)	3,2 (2)	1,6 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	6 (6)	9 (11)	4 (5)
Азитромицин	5 (6)	0 (0)	10 (24)	0,4 (1)	3,2 (2)	1,6 (2)	0 (0)	0 (0)	9 (9)	1 (1)	14 (16)	0 (0)
Кларитромицин	1,4 (2)	3 (4)	5 (12)	2 (5)	0 (0)	3,2 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	4 (4)	8 (9)	5 (6)
Мидекамицина ацетат	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Спирамицин	0 (0)	0 (0)	2,5 (6)	1,3 (3)	0 (0)	3,2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Клиндамицин	0 (0)	0 (0)	0,8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2,5 (3)	0 (0)
Тетрациклин	43 (60)	1,4 (2)	41 (97)	1,7 (4)	29 (18)	1,6 (1)	69 (18)	0 (0)	46 (48)	2 (2)	54 (63)	2 (2)
Левовфлоксацин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Хлорамфеникол	13,7 (19)	0 (0)	9,8 (23)	2,6 (6)	7,8 (3)	0 (0)	34 (9)	0 (0)	14 (15)	1 (1)	17 (20)	0 (0)
Линезолид	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Телитромицин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ванкомицин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Линкозамиды, учитывая низкий уровень резистентности к ним у БГСА в России, являются подходящей альтернативой β -лактамам и макролидам при непереносимости антибиотиков этих групп. В некоторых странах и регионах регистрируется высокий уровень резистентности к клиндамицину: в Венгрии – 24%, в Гонконге – 18% [9], но в России, как свидетельствуют результаты настоящей работы, отмечаются стабильно низкие цифры резистентности БГСА к клиндамицину.

По данным настоящего исследования, штаммов, резистентных к телитромицину, выявлено не было. Однако в ряде стран Европы (в Венгрии, Словении и Чехии) было отмечено снижение активности телитромицина в отношении БГСА с резистентностью к нему у 7–12% штаммов [9, 10]. Среди всех штаммов, вошедших в исследование ПРОТЕКТ в 2000 г., 2,4% были резистентны к телитромицину [11].

В исследовании ПеГАС-I не было выявлено штаммов, резистентных к респираторным фторхинолонам, в частности к левофлоксацину. Данный факт позволяет рассматривать эти препараты в качестве возможной альтернативы β -лактамам и макролидам при терапии осложнённых и неосложнённых инфекций кожи и мягких тканей, особенно, вызванных полирезистентными БГСА.

Для России наибольшую тревогу вызывает высокая резистентность к тетрациклину. По результатам фазы «Б» исследования, доля штаммов, не чувствительных к тетрациклину, составила 47%, причем в Южном регионе доля таких штаммов (69%) была более чем в 2 раза выше, чем в Центральном регионе (30,6%). Наблюдаемый высокий уровень резистентности является отражением общей тенденции, отмечающейся в мире. В связи с этим, а также учитывая перекрестную резистентность БГСА ко всем представителям этой группы антимикробных препаратов, тетрациклин и доксициклин не должны использоваться при лечении инфекций, вызванных БГСА.

Следует также отметить, что резис-

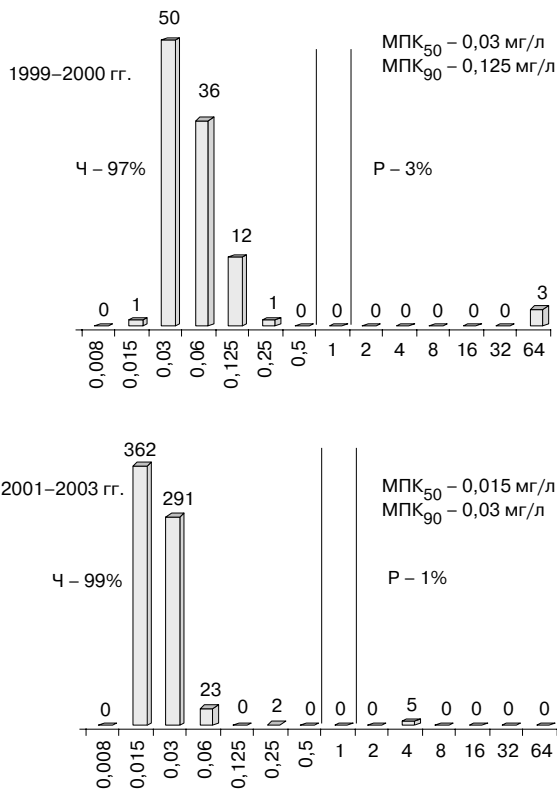


Рис. 9. Распределение МПК клиндамицина

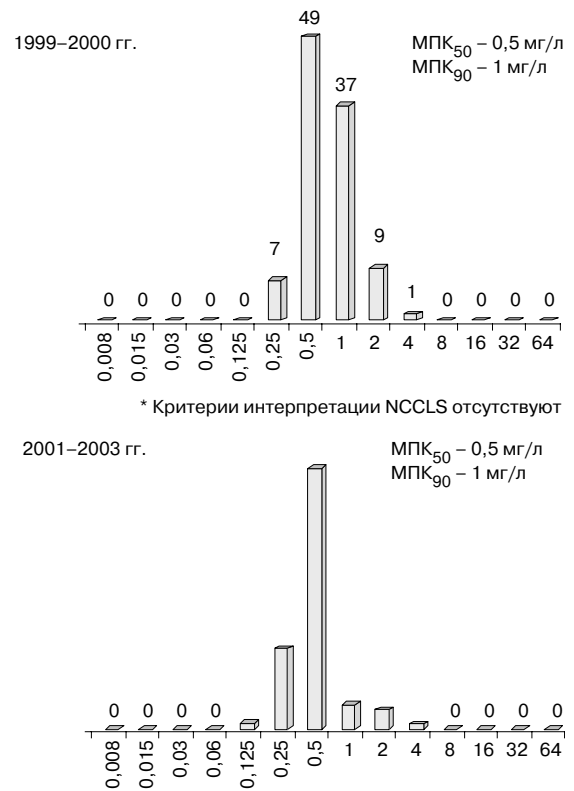


Рис. 11. Распределение МПК ципрофлоксацина

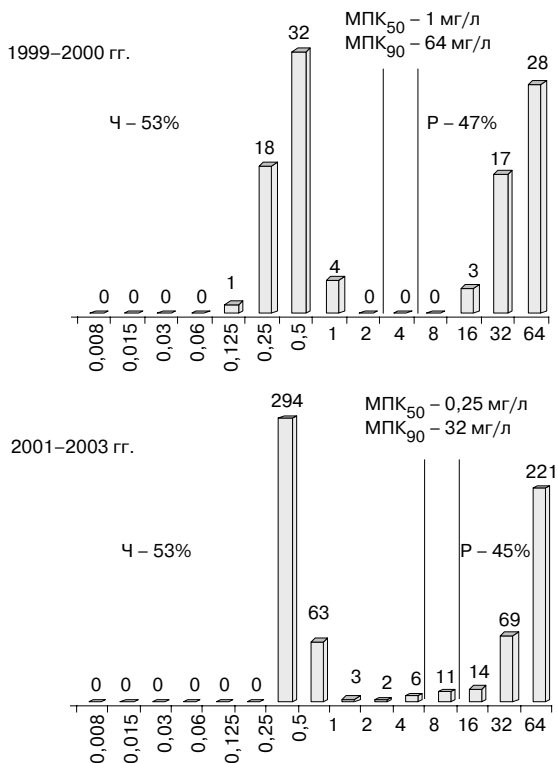


Рис. 10. Распределение МПК тетрациклина

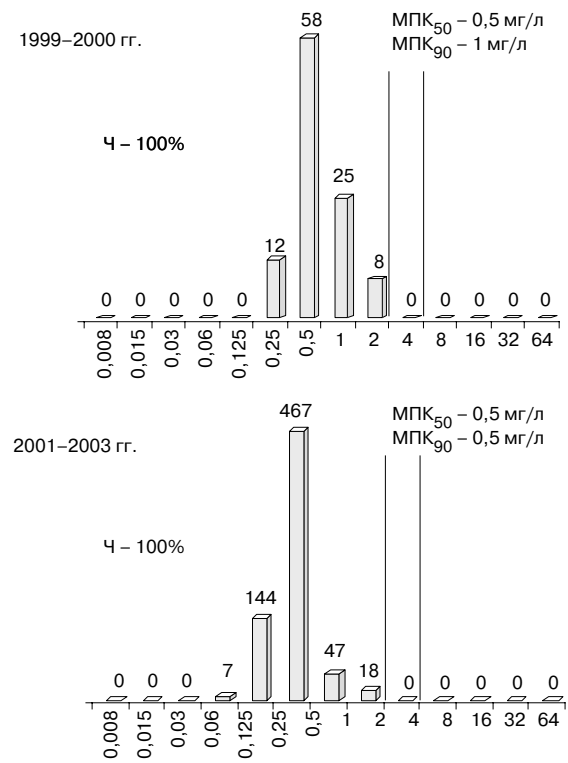


Рис. 12. Распределение МПК левофлоксацина

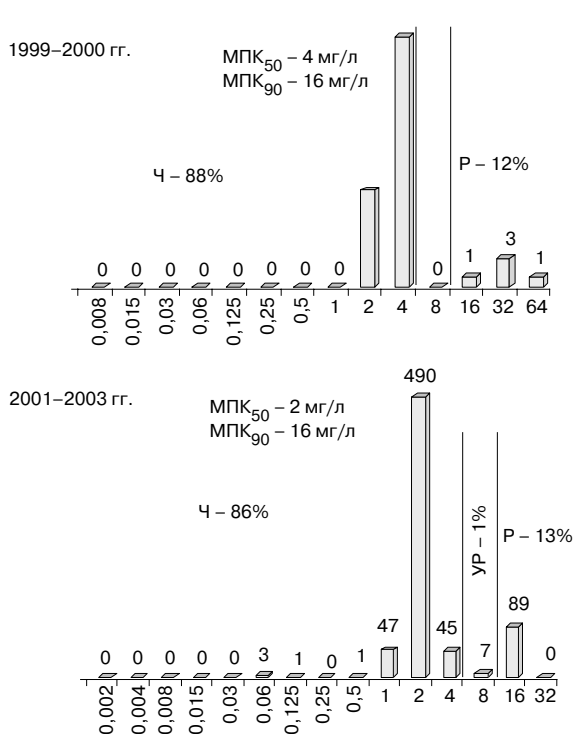


Рис. 13. Распределение МПК хлорамфеникола

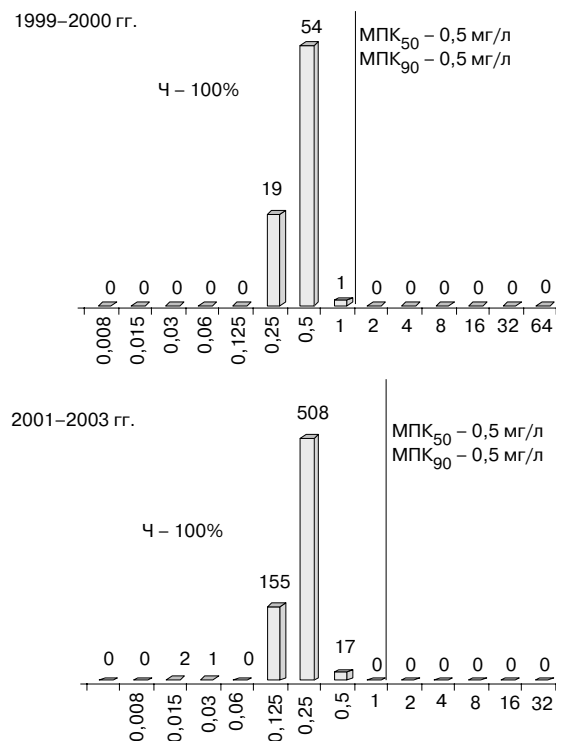


Рис. 15. Распределение МПК ванкомицина

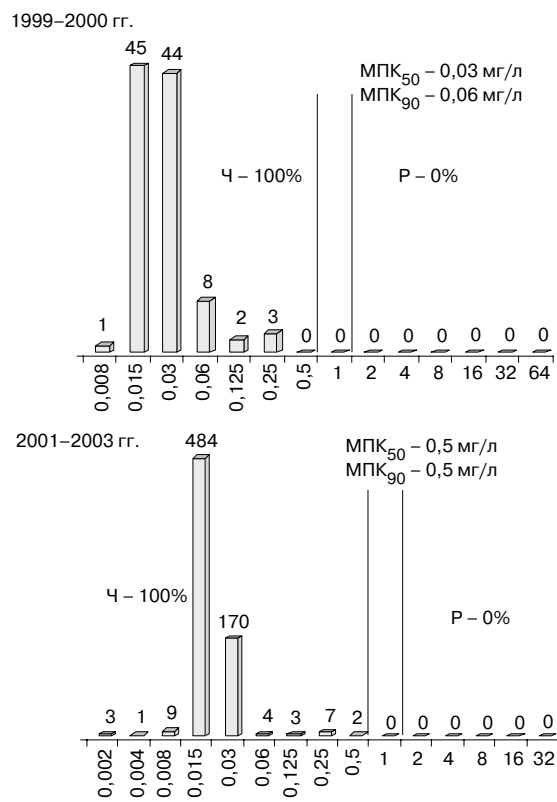


Рис. 14. Распределение МПК телитромицина

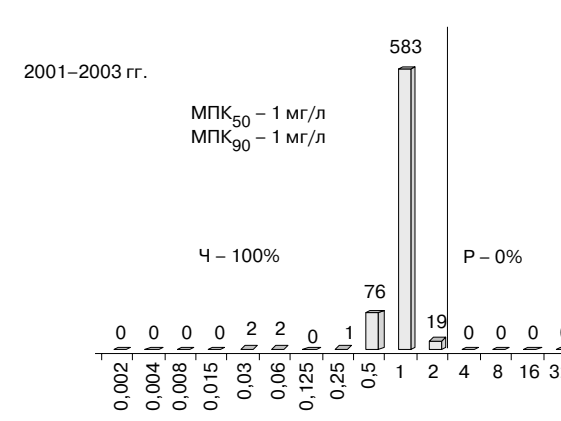


Рис. 16. Распределение МПК линезолида

тентность к тетрациклину среди эритромицино-резистентных БГСА была значительно выше, чем среди эритромициночувствительных штаммов, и составила 86% (48 из 56 штаммов). Подобная тенденция в отношении эритромицинорезистентных штаммов наблюдается и в других странах [16].

Резистентность к хлорамфениколу в нашей стране составила 14% в 2001–2003 гг., что несколько выше, чем в 1999–2000 гг. (12%). Применение хлорамфеникола при неосложненных инфекциях, вызванных БГСА, даже, несмотря на невысокий

показатель резистентности, недопустима в связи с возможностью развития серьезных нежелательных реакций.

В заключение следует отметить, что, принимая во внимание 100% активность β -лактамов, данные антибиотики остаются препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных БГСА. Приемлемыми альтернативами являются макролиды, линкозамиды и, в некоторых случаях, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин). Тетрациклины и

хлорамфеникол не должны применяться для лечения инфекций, вызванных БГСА.

Кроме того, учитывая разницу в показателях по антибиотикорезистентности в различных регионах России, а также динамическое изменение популяций БГСА, необходимо проведение постоянного мониторинга резистентности с целью последующего использования результатов при выборе антимикробных препаратов.

Литература

1. Bisno A.L. Acute pharyngitis. N Engl J Med 2001; 344:205-11.
2. Bisno A.L., Stevens D.L. Streptococcal infections of skin and soft tissues. N Engl J Med 1996; 334:240-5.
3. Stevens D.L., Tanner M.H., Winship J., et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. N Engl J Med 1989; 321:1-7.
4. 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.
5. Schito G.C. Is Antimicrobial resistance also subject to globalization? Clin Microbiol Infect 2002; 8(Suppl 3):1-8.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically – M100-S13. MIC testing supplemental tables. NCCLS 2004; 48-9.
7. Comité de L'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Statement 2003. CA-SFM. Zone sizes and MIC breakpoints for non-fastidious organisms. Available at URL: <http://www.sfm.asso.fr>.
8. Latorre C., Garcia-Rey C., Garcia-Perea A., et al. Activity of six quinolones against 226 recent clinical isolates of *Streptococcus pyogenes* with reduced susceptibility to ciprofloxacin. J Antimicrob Chemother 2002; 50:301-3.
9. Drugeon H.D., Juvin M., Janus C. Antibacterial resistance among *Streptococcus pyogenes* isolated in Europe, Turkey, Middle East, Africa and Asia (eBASKETT 2). 44th ICAAC; Washington, USA; 2004. Abstract. C2-800.
10. Bozdogan B., Appelbaum P.C., Kelly L.M., et al. Activity of telithromycin compared with seven other agents against 1039 *Streptococcus pyogenes* pediatric isolates from ten centers in central and Eastern Europe. Clin Microbiol Infect 2003; 9:741-5.
11. Canton R., Loza E., Morosini M.I., Baquero F. Antimicrobial resistance amongst isolates of *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* in the PROTEKT antimicrobial surveillance programme during 1999-2000. J Antimicrob Chemother 2002; 50(Suppl 1):S9-24.
12. Garcia-Rey C., Aguilar L., Baquero F., Casal J., Martin J.E. Pharmacoepidemiological analysis of provincial differences between consumption of macrolides and rates of erythromycin resistance among *Streptococcus pyogenes* isolates in Spain. J Clin Microbiol 2002; 40:2959-63.
13. Bergman M., Huikko S., Pihlajamaki M., et al. Effect of macrolide consumption on erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Finland in 1997-2001. Clin Infect Dis 2004; 38:1251-6.
14. Fujita K., Muroto K., Yoshikawa M., Murai T. Decline of erythromycin resistance of group A streptococci in Japan. Pediatr Infect Dis J 1994; 13:1075-8.
15. Kozlov R.S., Bogdanovitch T.M., Appelbaum P.C., et al. Antistreptococcal activity of telithromycin compared with seven other drugs in relation to macrolide resistance mechanisms in Russia. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:2963-8.
16. Sauer mann R., Gatttringer 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.