

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](http://www.iacmac.ru)

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

#### Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2019 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:  
[smac@antibiotic.ru](mailto:smac@antibiotic.ru)

Электронная версия журнала:  
[www.cmac-journal.ru](http://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, 2019.

## Содержание

### Болезни и возбудители

- Макинтош Д.  
**253** Разработка вакцин против гонореи, сифилиса, хламидиоза, вируса простого герпеса, вируса иммунодефицита человека и вируса Зика
- Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н., Кутузова А.В., Аксенова Е.И., Карпова Т.И., Тартаковский И.С., Ющук Н.Д., Климова Е.А., Кареткина Г.Н., Чемерис О.Ю., Груздева О.А., Мелкумян А.Р., Орлова О.Е., Бурмистрова Е.Н.  
**261** Листерия: генотипирование как ключ к выявлению возможного источника заражения
- Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Куркова А.А., Цветкова И.А., Козлов Р.С. и исследовательская группа «SPECTRUM»  
**275** Эпидемиология серотипов *S. pneumoniae*, выделенных у лиц старше 18 лет: здоровых носителей, пациентов с острым средним отитом, внебольничной пневмонией и инвазивной пневмококковой инфекцией (исследование «SPECTRUM»)

### Антимикробные препараты

- Елисеева Е.В., Азизов И.С., Зубарева Н.А.  
**282** Обзор международных согласительных рекомендаций по оптимальному использованию полимиксинов
- Козлов Р.С., Голуб А.В.  
**310** Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра

### Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Архипенко М.В., Беккер Г.Г., Гудкова Л.В., Ершова М.Г., Жолобова А.Ф., Зубарева Н.А., Исакова Л.М., Кречикова О.И., Морозова О.А., Москвитина Е.Н., Петрова Т.А., Сивая О.В., Чернявская Ю.Л.  
**317** Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017»
- Веселов А.В.  
**324** Резистентность *Candida glabrata* к эхинокандинам: некоторые аспекты проблемы
- Зубарева Л.М., Эйдельштейн И.А., Руднева Н.С., Романов А.В., Власова Т.А., Лавриненкова Ю.В., Суханова Л.Н., Ахмедова А.М., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Евстафьев В.В.  
**330** Распространенность ассоциированных с устойчивостью к макролидам мутаций у *Mycoplasma genitalium* среди пациентов с негонококковыми инфекциями, передающимися половым путем, в Смоленске и Туле

### Опыт работы

- Шагинян И.А., Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Сиянова Е.А., Бурмистров Е.М., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л.  
**340** Эпидемиологическая значимость молекулярной изменчивости генома изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих хроническую инфекцию легких у больных муковисцидозом
- Демин М.В., Тихомиров Д.С., Бидерман Б.В., Глинщикова О.А., Дроков М.Ю., Сударики А.Б., Туполева Т.А., Филатов Ф.П.  
**352** Мутации в гене UL97 цитомегаловируса, ассоциированные с устойчивостью к ганцикловиру, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
- Кецко Ю.Л., Жестков А.В., Гусякова О.А., Лунина А.В., Лямин А.В.  
**359** Влияние тинкториальных свойств микроорганизма на нутритивный статус и ближайший прогноз у пациентов с синдромом системной воспалительной реакции бактериального генеза
- Шамсиев Г.А., Хаммуд Ф.А., Закиров Ф.И., Попов Д.А., Лазарев Р.А., Абдуллоев О.К.  
**366** Случай успешного лечения инфекционного эндокардита митрального клапана, вызванного *Listeria monocytogenes*, после ранее выполненной операции на сердце

## Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017»

Иванчик Н.В.<sup>1</sup>, Сухорукова М.В.<sup>1</sup>, Чагарян А.Н.<sup>1</sup>, Дехнич А.В.<sup>1</sup>, Козлов Р.С.<sup>1</sup>, Архипенко М.В.<sup>2</sup>, Беккер Г.Г.<sup>3</sup>, Гудкова Л.В.<sup>4</sup>, Ершова М.Г.<sup>5</sup>, Жолобова А.Ф.<sup>6</sup>, Зубарева Н.А.<sup>7</sup>, Исхакова Л.М.<sup>8</sup>, Кречикова О.И.<sup>1</sup>, Морозова О.А.<sup>9</sup>, Москвитина Е.Н.<sup>10</sup>, Петрова Т.А.<sup>11</sup>, Сивая О.В.<sup>1</sup>, Чернявская Ю.Л.<sup>12</sup>

<sup>1</sup> НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> НИИ - Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

<sup>3</sup> Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД», Новосибирск, Россия

<sup>4</sup> Томская областная клиническая больница, Томск, Россия

<sup>5</sup> Центральная городская клиническая больница №1, Ярославль, Россия

<sup>6</sup> Тольяттинская городская клиническая больница №5, Тольятти, Россия

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

<sup>8</sup> Республиканская клиническая больница, Казань, Россия

<sup>9</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>10</sup> ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр» ФМБА России, Северск, Россия

<sup>11</sup> Клиническая больница №1, Смоленск, Россия

<sup>12</sup> Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина, Мурманск, Россия

Контактный адрес:

Натали Владимировна Иванчик

Эл. почта: Natali.Ivanchik@antibiotic.ru

Ключевые слова: *Haemophilus influenzae*, чувствительность, антибиотикорезистентность.

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

**Материалы и методы.** В исследование включено 185 клинических штаммов *H. influenzae*, выделенных в 11 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.** *H. influenzae* характеризовалась высокой чувствительностью (96,8%–100%) ко всем протестированным бета-лактамам (амоксиклав/клавуланат, цефиксим, цефтаролин, цефтибутен, цефдиторен, эртапенем), за исключением ампициллина, уровень чувствительности к которому составил 84,9%. Фторхинолоны – ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин – были активны в отношении 95,7%, 94,6% и 97,9% тестированных штаммов соответственно. Хлорамфеникол был активен против 97,9% штаммов, тетрациклин – 98,4% штаммов. Низкая активность в отношении исследованных штаммов гемофильной палочки отмечалась у ко-тримоксазола (69,2% чувствительных изолятов).

**Выводы.** В целом в РФ сохраняется благоприятная ситуация по чувствительности *H. influenzae* к антимикробным препаратам. Однако снижение чувствительности *H. influenzae* к ампициллину и особенно появление штаммов, резистентных к фторхинолонам, свидетельствуют о необходимости дальнейшего мониторинга антибиотикорезистентности *H. influenzae* в РФ.

Original Article

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

Ivanchik N.V.<sup>1</sup>, Sukhorukova M.V.<sup>1</sup>, Chagaryan A.N.<sup>1</sup>, Dekhnich A.V.<sup>1</sup>, Kozlov R.S.<sup>1</sup>, Arkhipenko M.V.<sup>2</sup>, Bekker G.G.<sup>3</sup>, Gudkova L.V.<sup>4</sup>, Ershova M.G.<sup>5</sup>, Zholobova A.F.<sup>6</sup>, Zubareva N.A.<sup>7</sup>, Iskhakova L.M.<sup>8</sup>, Krechikova O.I.<sup>1</sup>, Morozova O.A.<sup>9</sup>, Moskvitina E.N.<sup>10</sup>, Petrova T.A.<sup>11</sup>, Sivaya O.V.<sup>1</sup>, Chernyavskaya Yu.L.<sup>12</sup>

<sup>1</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> Research Institute – Regional Clinical Hospital #1 named after S.V. Ochapovskij, Krasnodar, Russia

<sup>3</sup> Clinical Hospital at the Novosibirsk-Main Station, Novosibirsk, Russia

Иванчик Н.В. и соавт.

Антибиотикорезистентность *H. influenzae* в России

<sup>4</sup> Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

<sup>5</sup> Central City Clinical Hospital #1, Yaroslavl, Russia

<sup>6</sup> Tolyatti City Clinical Hospital #5, Tolyatti, Russia

<sup>7</sup> Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia

<sup>8</sup> Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

<sup>9</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>10</sup> Siberian Federal Scientific Clinical Center, Seversk, Russia

<sup>11</sup> Clinical Hospital #1, Smolensk, Russia

<sup>12</sup> Murmansk Regional Clinical Hospital named after P.A. Bayandin, Murmansk, Russia

#### Contacts:

Natali V. Ivanchik

E-mail: Natali.Ivanchik@antibiotic.ru

Key words: *Haemophilus influenzae*, antimicrobial resistance, susceptibility.

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

**Materials and methods.** We included in the study 185 clinical *H. influenzae* isolates from 11 Russian cities. Susceptibility testing was performed by reference broth microdilution method (ISO 20776-1:2006). Susceptibility testing results were interpreted using EUCAST v. 10.0 breakpoints.

**Results.** *H. influenzae* isolates were highly susceptible to all (96.8%–100%) beta-lactams tested (amoxicillin/clavulanate, cefixime, ceftaroline, ceftibuten, cefditoren, ertapenem) with the exception of ampicillin (15.1% isolates were resistant). Fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin) were active against 95.7%, 94.6% and 97.9% of isolates, respectively. Chloramphenicol was active against 97.9% of isolates, tetracycline – against 98.4% of isolates. Activity of trimethoprim/sulfamethoxazole was low (69.2% of susceptible isolates).

**Conclusions.** In general, we can state the favorable situation with the susceptibility of *H. influenzae* to antimicrobials in Russia. However, increased resistance to aminopenicillins and emergence of quinolone-resistant strains could become a problem in the future.

## Введение

*Haemophilus influenzae* (гемофильная палочка) является одним из основных возбудителей внебольничных респираторных инфекций во всех возрастных группах. Гемофильная палочка вызывает такие заболевания, как пневмония, обострение хронической обструктивной болезни легких, конъюнктивит, отит, синусит, режесептический артрит, эпиглотит и остеомиелит [1–2]. *H. influenzae* характеризуется природной чувствительностью ко многим классам антимикробных препаратов (АМП), однако описана возможность приобретения данным возбудителем устойчивости к любым группам антибиотиков [1–2]. Выделение *H. influenzae* и определение ее чувствительности к АМП сопряжено с определенными методологическими особенностями, поэтому не всегда выполнимо в практических микробиологических лабораториях. В связи с этим терапия инфекций, вызванных *H. influenzae*, как правило, носит эмпирический характер и основывается на результатах многоцентровых эпидемиологических исследований антибиотикорезистентности. Целью настоящего исследования явилось изучение чувствительности к АМП клинических штаммов *H. influenzae*, выделенных в различных регионах России с 2014 по 2017 г. (исследование ПеГАС).

## Материалы и методы исследования

### Источники бактериальных изолятов

В исследование включены изоляты *H. influenzae* (n = 185), собранные в рамках многоцентрового исследования антибиотикорезистентности клинических штаммов пневмококков, гемофил и группы А стрептокок-

ков (ПеГАС) в 14 ЛПУ 11 городов (Казань, Краснодар, Москва, Мурманск, Новосибирск, Пермь, Северск, Смоленск, 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 клинко-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 [3]. 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 шоколадном агаре. До момента определения чувствительности к АМП все изоляты хранили в пробирках с триптиказо-соевым бульоном (bioMérieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре –70°C.

### Определение чувствительности к АМП

Определение чувствительности ко всем 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](http://www.eucast.org)) и стандартов ISO 20776-1:2006/ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 [4–6]. Категории чувствительности изолятов к АМП определяли на основании пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) в соответствии со стандартами EUCAST v.10.0 [4]. Для контроля качества определения чувствительности использовали контрольный штамм *Haemophilus influenzae* ATCC 49766.

### Результаты

В исследование было включено 185 клинических штаммов *H. influenzae*. Большинство изолятов было выделено из респираторных образцов: 137 штаммов (74,1%) – из отделяемого нижних дыхательных путей, 21 штамм (11,4%) – из аспиратов синуса, 20 штаммов (10,8%) – из отделяемого глаза; в единичных случаях

гемофильная палочка выделялась при исследовании отделяемого среднего уха, раневого отделяемого и ткани легкого.

Обобщенные результаты оценки чувствительности к АМП изолятов *H. influenzae* представлены в Таблице 1.

#### Бета-лактамы

Ампициллин был активен в отношении 84,9% протестированных штаммов. Значение МПК<sub>50</sub> составило 0,125 мг/л и находилось в чувствительном диапазоне, МПК<sub>90</sub> – 2 мг/л, что соответствовало резистентному диапазону.

Амоксициллин/клавуланат был активен в отношении 96,7% штаммов, при этом МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составили 0,5 мг/л и 2 мг/л соответственно и находились в чувствительном диапазоне.

Высокой активностью характеризовались пероральные цефалоспорины – цефиксим и цефтибутен. К цефиксиму были чувствительны 96,7% штаммов, МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> находились в диапазоне чувствительности и составили соответственно 0,03 мг/л и 0,06 мг/л. Цефтибутен был активен в отношении 97,3% исследованных изолятов, МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составили соответственно 0,03 мг/л и 0,125 мг/л и также находились в чувствительном диапазоне.

Для перорального цефалоспорины III поколения – цефдиторена – в современных рекомендациях EUCAST [4]

Таблица 1. Чувствительность *H. influenzae* (n = 185) к АМП

Антибиотик	% изолятов со значением МПК, мг/л															% изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	Ч	У	Р	50%	90%
Ампициллин			1,6	16,8	39,5	2,2	7,6	17,3	6,5	1,1	0,5		4,3	2,2	0,5	84,9	0	15,1	0,125	2
Амоксициллин/клавуланат*					0,5	6,0	48,1	21,1	21,1	2,2	1,1					96,7	0	3,3	0,5	2
Цефиксим	1,6	13,5	74,6	4,9	2,2		2,2		1,1							96,7	0	3,3	0,03	0,06
Цефтаролин	53,5	36,8	8,7	1,1												98,9	0	1,1	0,008	0,016
Цефтибутен		5,4	54,1	18,4	16,8	1,6	0,5	0,5	1,1	1,1	0,5					97,3	0	2,7	0,03	0,125
Цефдиторен**	47,6	40,0	9,7	1,6	0,5		0,5									–	–	–	0,016	0,03
Эртапенем	2,2	14,1	49,2	30,3	3,8	0,5										100	0	0	0,03	0,06
Кларитромицин***					1,6	2,7	2,7	9,2	43,2	35,1	3,2	0,5	0,5	1,1		–	–	–	4	8
Азитромицин***					7,0	12,4	39,5	35,1	3,2	1,6			0,5	0,5		–	–	–	0,5	1
Ципрофлоксацин	89,2	4,9	0,5	1,1	1,1	1,1	0,5	1,6								95,7	0	4,3	0,008	0,016
Левифлоксацин	2,7	43,8	47,6	0,5	1,1	1,1		3,2								94,6	0	5,4	0,03	0,03
Моксифлоксацин	30,8	49,7	14,6	1,1	1,6	1,6	0,5									97,9	0	2,1	0,016	0,03
Хлорамфеникол			1,6	0,5	7,6	66,5	18,4	3,2	0,5	1,6						97,9	0	2,1	0,5	1
Тетрациклин				0,5	9,7	71,4	16,8	1,1		0,5						98,4	1,1	0,5	0,5	1
Ко-тримоксазол			58,9	0,5		1,6	8,1	3,2	8,1	8,7	8,7	2,2				69,2	3,2	27,6	0,03	8

\* Использованы критерии для внутривенной формы препарата.

\*\* Отсутствуют критерии интерпретации и значения эпидемиологических точек отсечения (ECOFF) [4].

\*\*\* Доказательства клинической эффективности макролидов при респираторных инфекциях, вызванных *H. influenzae*, противоречивы. При определении чувствительности изолятов данного вида к любому макролиду для интерпретации результатов следует использовать эпидемиологические точки отсечения (ECOFF) для выявления изолятов с приобретенными механизмами резистентности. ECOFF азитромицина – 4 мг/л, ECOFF кларитромицина – 32 мг/л [4].



отсутствуют пограничные значения для определения категории чувствительности и значения эпидемиологических точек отсечения (ECOFF), однако характер распределения значений МПК цефдиторена (Таблица 1) и значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub>, составившие соответственно 0,016 мг/л и 0,03 мг/л, свидетельствуют о высокой активности данного препарата в отношении исследованных изолятов.

Цефтаролин характеризовался высокой активностью в отношении тестируемых штаммов гемофильной палочки: 98,9% штаммов были чувствительны к данному препарату, МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составили соответственно 0,008 мг/л и 0,016 мг/л и находились в чувствительном диапазоне.

Эртапенем был активен в отношении 100% исследованных гемофил, МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составили соответственно 0,03 мг/л и 0,06 мг/л.

### Макролиды

Значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составили соответственно для кларитромицина 4 мг/л и 8 мг/л, для азитромицина – 0,5 мг/л и 1 мг/л, и не превышали значения ECOFF, установленные EUCAST (для азитромицина – 4 мг/л, для кларитромицина – 32 мг/л) [4].

### Фторхинолоны

Ципрофлоксацин был активен в отношении 95,7% штаммов, МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> находились в диапазоне чувствительности и составляли соответственно 0,008 мг/л и 0,016 мг/л. Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин) характеризовались высокой активностью в отношении *H. influenzae*. Левофлоксацин был активен в отношении 94,6% штаммов, МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> находились в чувствительном диапазоне и составили 0,03 мг/л. Моксифлоксацин был активен в отношении 97,9% исследованных гемофил, МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составили соответственно 0,016 мг/л и 0,03 мг/л и находились в диапазоне высокой чувствительности. Тревогу вызывает появление единичных клинических изолятов *H. influenzae*, устойчивых к респираторным фторхинолонам. По результатам данного этапа исследования (2014–2017 гг.), такие изоляты выделялись у пациентов с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей в Смоленске и Северске. Следует отметить, что 6 из 10 штаммов, устойчивых к левофлоксацину, были чувствительны к моксифлоксацину согласно формальным критериям интерпретации, а значения МПК устойчивых штаммов не превышали 1 мг/л для левофлоксацина и 0,5 мг/л для моксифлоксацина.

### Другие препараты

Тетрациклин был активен в отношении 99,5% штаммов *H. influenzae* (98,4% чувствительных изолятов, 1,1% – чувствительных при увеличенной экспозиции АМП). МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> тетрациклина находились в чувствительном диапазоне и составили соответственно 0,5 мг/л и 1 мг/л. Высокой активностью в отношении исследованных штаммов *H. influenzae* обладал хлорамфеникол: 97,9% штаммов были чувствительны к данному препарату, МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составили соот-

ветственно 0,5 мг/л и 1 мг/л и находились в чувствительном диапазоне. Наиболее низкая активность из всех протестированных АМП в отношении исследованных штаммов гемофильной палочки отмечалась у ко-тримоксазола. Доля резистентных штаммов составила 27,6%, 3,2% штаммов относились к категории чувствительных при увеличенной экспозиции АМП. Значение МПК<sub>50</sub> составило 0,03 мг/л и находилось в диапазоне чувствительности, а значение МПК<sub>90</sub> – 8 мг/л и располагалось в диапазоне резистентности.

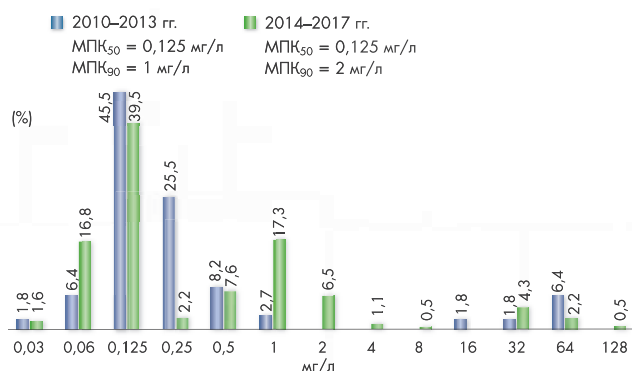
### Обсуждение

На сегодняшний день препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных гемофильной палочкой, являются бета-лактамы. Уровень чувствительности к ним в различных регионах имеет существенные отличия. Так, по данным международного исследования SOAR (2014–2016 гг.), уровень чувствительности к ампициллину в Словакии составил 91,7%, в Украине – 86,7%, в Греции – 84,6%, в Румынии – 81,8%, в России доля штаммов, чувствительных к ампициллину, составила 83,9% [7–10]. По данным международного исследования TEST (2015–2017 гг.), уровень чувствительности к ампициллину в мире достигает 76,1% [11].

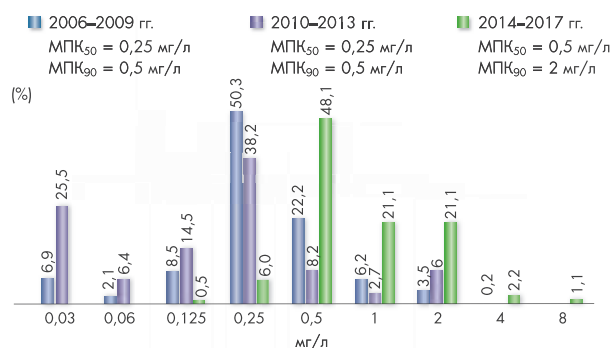
По результатам настоящего этапа исследования ПеГАС (2014–2017 гг.), доля штаммов *H. influenzae*, чувствительных к ампициллину, составила 84,9%. При оценке динамики антибиотикорезистентности следует учитывать, что до 2014 г. при определении чувствительности к АМП использовались стандарты Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). В 2014 г. в России были зарегистрированы национальные клинические рекомендации по определению чувствительности микроорганизмов к АМП, которые являются имплементацией стандартов Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST). Переход на новые стандарты определения чувствительности привел как к значимым изменениям методологии определения чувствительности *H. influenzae*, так и к изменению пограничных значений для оценки клинической категории чувствительности для ряда АМП. Поэтому для более объективной оценки роста антибиотикорезистентности целесообразно оценивать динамику распределения штаммов *H. influenzae* по МПК для каждого препарата.

Динамика распределения штаммов *H. influenzae* по МПК ампициллина с 2010 по 2017 г. (Рисунок 1), значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> свидетельствует о сохранении активности ампициллина в отношении гемофил на относительно стабильном уровне.

Амоксициллин/клавуланат по сравнению с ампициллином характеризовался более высокой активностью в отношении *H. influenzae* (96,8% чувствительных штаммов), что позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора для стартовой терапии инфекций, вызванных *H. influenzae*. Динамика распределения по значениям МПК амоксициллина/клавуланата с 2006 по 2017 г. (Рисунок 2) свидетельствует о стабильной активности амоксициллина/клавуланата в отношении гемофильной палочки [12].



**Рисунок 1.** Динамика распределения штаммов *H. influenzae* по МПК ампициллина



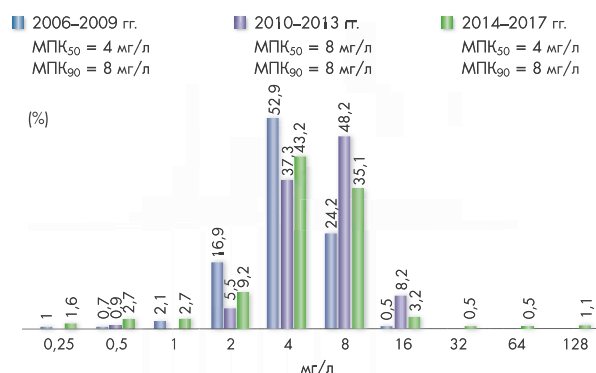
**Рисунок 2.** Динамика распределения штаммов *H. influenzae* по МПК амоксициллина/клавуланата

Для терапии нетяжелых респираторных инфекций достаточно часто используются пероральные цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефтибутен и цефдиторен). Результаты этого этапа исследования ПеГАС свидетельствуют о высокой активности данных препаратов в отношении *H. influenzae* – 96,3–97,3% чувствительных штаммов. Следует отметить, что штаммы, резистентные к ампициллину, в 93% случаев сохраняли чувствительность к цефалоспорином III поколения.

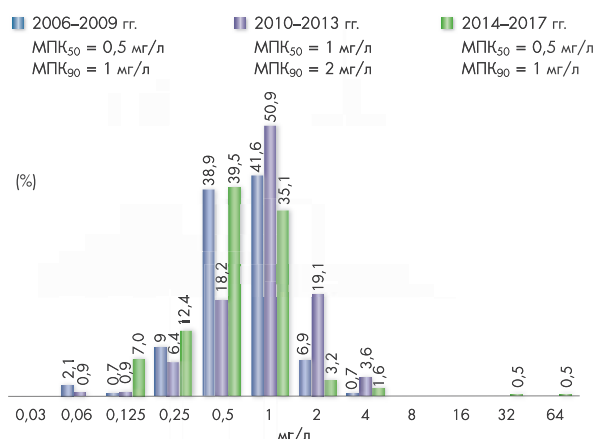
В качестве альтернативы бета-лактамам для лечения нетяжелых респираторных инфекций ранее традиционно рассматривались макролиды. Профиль безопасности и фармакокинетические параметры макролидов сделали их одними из самых популярных АМП в различных возрастных категориях пациентов. Однако высокий уровень потребления макролидов обуславливает рост резистентности к данной группе препаратов. В современных рекомендациях EUCAST отсутствуют пограничные значения для определения клинической категории чувствительности *H. influenzae* к макролидам. Для выявления изолятов с приобретенными механизмами резистентности рекомендуется использовать значения ECOFF. По данным исследования SOAR (2014–2016 гг.), значения МПК кларитромицина и азитромицина для штаммов *H. influenzae*, выделенных в странах Восточной Европы и в России, в большинстве случаев не превышали значений ECOFF

[7–10]. По результатам различных этапов исследования ПеГАС (2006–2017 гг.) [12], МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> кларитромицина и азитромицина не превышают значения ECOFF для данных препаратов (Рисунки 3 и 4). Таким образом, азитромицин и кларитромицин, по-видимому, могут рассматриваться в качестве варианта терапии нетяжелых инфекций, вызванных *H. influenzae*, у пациентов с аллергией на бета-лактамы.

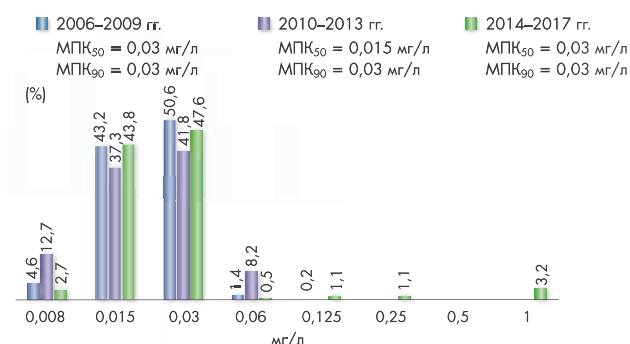
Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин) характеризуются высокой активностью в отношении *H. influenzae*. Так, по данным исследования SOAR (2014–2016 гг.), уровень чувствительности к данным препаратам в Болгарии, Румынии, Сербии, Хорватии, Греции, Словакии и Украине составил 100%, в России – 98,6% [7–10]. По данным исследования TEST (2015–2017 гг.), уровень чувствительности к левофлоксацину в различных регионах варьировал от 96,8% до 100% и в среднем в мире составил 76,1% [11]. По результатам данного этапа исследования ПеГАС (2014–2017 гг.), левофлоксацин и моксифлоксацин характеризовались высокой активностью в отношении гемофильной палочки (94,6% и 97,8% чувствительных штаммов соответственно), однако динамика распределения штаммов *H. influenzae* по МПК данных



**Рисунок 3.** Динамика распределения штаммов *H. influenzae* по МПК кларитромицина

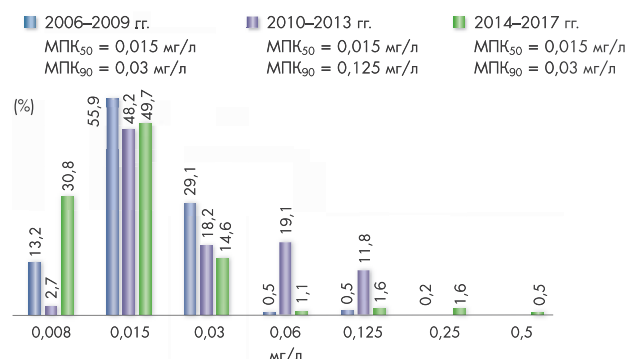


**Рисунок 4.** Динамика распределения штаммов *H. influenzae* по МПК азитромицина



**Рисунок 5.** Динамика распределения штаммов *H. influenzae* по МПК левофлоксацина

препаратов с 2006 по 2017 г. (Рисунки 5 и 6) и появление отдельных резистентных изолятов свидетельствуют о снижении активности респираторных фторхинолонов в отношении *H. influenzae*. Следует отметить, что в исследуемый период (2014–2017 гг.) моксифлоксацин характеризовался более высокой активностью в отношении тестируемых штаммов *H. influenzae*, чем левофлоксацин (моксифлоксацин сохранял активность в отношении 6 из 10 штаммов, резистентных к левофлоксацину). В целом высокая активность респираторных фторхинолонов позволяет рекомендовать их в качестве препаратов выбора для терапии инфекций, вызванных *H. influenzae*, включая случаи, вызванные штаммами, резистентными к другим классам АМП. Однако появление резистентных к фторхинолонам изолятов обуславливает необходимость дальнейшего мониторинга резистентности к данной группе препаратов.



**Рисунок 6.** Динамика распределения штаммов *H. influenzae* по МПК моксифлоксацина

Высокий уровень устойчивости *H. influenzae* к ко-тримоксазолу (27,6%) не позволяет рассматривать данный препарат для терапии респираторных инфекций.

Несмотря на то что тетрациклин и хлорамфеникол характеризовались высокой активностью в отношении *H. influenzae* (98,4% и 97,9% чувствительных штаммов соответственно), неблагоприятный профиль безопасности ограничивает использование данных препаратов в качестве этиотропной терапии.

С учетом полученных данных можно сделать вывод, что в России сохраняется благоприятная ситуация по чувствительности *H. influenzae* к АМП. Однако снижение чувствительности к ампициллину и в особенности появление устойчивых к фторхинолонам штаммов обуславливают необходимость продолжения мониторинга антибиотикорезистентности *H. influenzae* в РФ.

## Литература

1. World Health Organization (WHO). Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance 2014; Antimicrobial Resistance Global Surveillance Report. Geneva, Switzerland: WHO; 2014.
2. Giufrè M., Fabiani M., Cardines R., Riccardo F., Caporali M.G., D'Ancona F., et al. Increasing trend in invasive non-typeable *Haemophilus influenzae* disease and molecular characterization of the isolates, Italy, 2012–2016. *Vaccine*. 2018;36(45):6615–6622. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.09.060
3. Handbook of microbiological media / by Roland M. Atlas. – 2nd ed.: CRS Press; 1997. 1946 p.
4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver.10.0. Available at: [www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v10.0](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v10.0).
5. 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.).
6. 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".
7. Torumkune D., Papaparaskevas J., Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Greece. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(Suppl. 5):v36–v42. DOI: 10.1093/jac/dky068

8. Torumkuney D., Nica M., Nistor I., Vatcheva-Dobrevska R., Petrovic V., Stoica A., et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Bulgaria, Romania, Serbia and Croatia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(Suppl. 5):v2-v13. DOI: 10.1093/jac/dky066
9. Torumkuney D., Pertseva T., Bratus E., Dziublik A., Yachnyk V., Liskova A., et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Ukraine and the Slovak Republic. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(Suppl. 5):v28-v35. DOI: 10.1093/jac/dky069
10. Torumkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M., Sidorenko S., Kozhevnikov R., Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Russia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(Suppl. 5):v14-v21. DOI: 10.1093/jac/dky065
11. Zhang Z., Chen M., Yu Y., Pan S., Liu Y. Antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected globally between 2015 and 2017 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). *Infect Drug Resist.* 2019;12:1209-1220. DOI: 10.2147/IDR.S203121
12. Sivaya O.V., Kozlov R.S., Krechikova O.I., Ivanchik N.V., Katosova L.K., Gudkova L.K., and PeGASus Study Group. Antimicrobial Resistance of *Haemophilus influenzae* in Russia: Results of Multicenter Study «PeGASus». *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2014;16(1):57-69. Russian. (Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., Катосова Л.К., Гудкова Л.В., группа исследователей проекта ПеГАС. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014;16(1):57-69.)