



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.iaacmac.ru

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

Подписка на сайте издателя
<https://service.iaacmac.ru>

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

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://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

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

Содержание

Болезни и возбудители

- Белоцерковский Б.З., Круглов А.Н., Ни О.Г., Матяш М.И., Костин Д.М., Шифман Е.М., Проценко Д.Н.
- 124** Этиологическая структура инфекций у пациентов отделения реанимации хирургического профиля в постковидную эпоху
Рачина С.А., Купрюшина О.А., Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Яснева А.С., Юданова Т.А., Трофименко И.Н., Антонов В.Н., Агибалова М.Н., Мерзоева З.М., Яцышина С.Б., Тихонова М.А., Елькина М.А., Ананичева Н.А., Бурмистрова Е.Н., Сухорукова М.В.
- 141** Этиология внебольничной пневмонии у взрослых в стационарах РФ после пандемии COVID-19: результаты многоцентрового проспективного исследования
Носов Н.Ю., Катунин Г.Л., Шпилева М.В., Образцова О.А., Плахова К.И.
- 148** Развитие методов изучения *Treponema pallidum* в Российской Федерации
Шпынов С.Н., Тартаковский И.С., Рудаков Н.В.
- 161** Современное представление о таксономии и классификации представителей порядка Legionellales (*Legionellaceae*, *Coxiellaceae*) отдела Pseudomonadota

Антимикробные препараты

- Андреева И.В., Стецюк О.У., Андреев В.А., Козлов Р.С.
- 171** Пиперацillin-тазобактам: место в терапии тяжелых интраабдоминальных и мочевых инфекций в РФ

Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Микотина А.В., Дехнич А.В., Трушин И.В., Козлов Р.С., Валиуллина И.Р., Лазарева А.В., Морозова О.А., Зубарева Н.А., Москвитина Е.Н.
- 188** Чувствительность *Moraxella catarrhalis* к антимикробным препаратам в России: результаты многоцентрового исследования «ПЕГАС 2010–2021»
Хуснутдинова Т.А., Шалепо К.В., Будилковская О.В., Крысанова А.А., Спасибова Е.В., Синякова А.А., Тапильская Н.И., Савичева А.М., Коган И.Ю.
- 194** Мониторинг антибиотикорезистентности штаммов *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных женщин и новорожденных в 2010–2022 гг.
Авчинникова Д.А., Эйдельштейн И.А., Покусаева В.Н., Руднева Н.С., Суханова Л.Н., Ахмедова А.М., Маджарова О.А., Лапука М.О., Романов А.В.
- 201** Эпидемиология устойчивости к макролидам и фторхинолонам *Mycoplasma genitalium*, выделенных от беременных в России и Беларуси

Описание клинических случаев

- Попов Д.А., Осокина Р.А., Вострикова Т.Ю., Сергуладзе С.Ю., Кваша Б.И., Шишкина Н.М., Филиппова С.Г.
- 208** Инфекционный эндокардит, вызванный *Cutibacterium avidum*, у пациентки с эндокардиальным электрокардиостимулятором и множественными реакциями лекарственной гиперчувствительности: описание клинического случая

Опыт работы

- Бонцевич Р.А., Азизова Г.Ф., Данилова М.С., Цыганкова О.В., Батищева Г.А., Прозорова Г.Г., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Компаниец О.Г., Максимов М.Л.
- 215** Определение знаний практикующих врачей по рациональной антимикробной терапии (итоги проекта KANT-IV)
- 229** Бердалиева Ф.А., Абуова Г.Н., Полукчи Т.В., Алиев Д.С., Утепбергенова Г.А., Бухарбаев Е.Б.
Гемоперитонеум при Конго-крымской геморрагической лихорадке у детей
- Отамуратова Н.Х., Абдухалилова Г.К.
- 236** Динамика резистентности уропатогенных штаммов *Escherichia coli* к антибактериальным препаратам

Мониторинг антибиотикорезистентности штаммов *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных женщин и новорожденных в 2010–2022 гг.

Хуснутдинова Т.А., Шалепо К.В., Будиловская О.В., Крысанова А.А., Спасибова Е.В., Сиякова А.А., Тапильская Н.И., Савичева А.М., Коган И.Ю.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:

Татьяна Алексеевна Хуснутдинова
Эл. почта: husnutdinovat@yandex.ru

Ключевые слова: *Streptococcus agalactiae*, антибиотикорезистентность, гены резистентности.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучить динамику и молекулярные механизмы резистентности штаммов *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных женщин и новорожденных в Санкт-Петербурге в 2010–2022 гг.

Материалы и методы. Штаммы *S. agalactiae* (n = 248) были выделены при исследовании клинического материала, полученного при обследовании беременных женщин и новорожденных, находившихся в стационаре НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта в 2010–2011 и 2020–2022 гг. Определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводили диско-диффузионным методом. Детекцию генов резистентности к макролидам и линкозамидам (*mef* и *ermB*) осуществляли методом ПЦР в реальном времени с использованием реагентов «Резистом MLSB-*Streptococcus*» (Литех, Россия).

Результаты. Все изоляты *S. agalactiae* (n = 248) были чувствительны к пенициллину и ванкомицину. По сравнению с 2010–2011 гг. в 2020–2022 гг. уровень резистентности *S. agalactiae* к эритромицину увеличился с 18,4% до 42,1%, к клиндамицину с 15,6% до 39,3%. Среди штаммов *S. agalactiae*, резистентных к эритромицину и клиндамицину (n = 71), преобладал фенотип cMLSb – 59,1% штаммов; iMLSb (31%) и M-фенотип (9,9%) встречались реже. Результаты детекции генов, кодирующих резистентность к эритромицину и клиндамицину, показали, что у 38 (53,5%) и 9 (12,7%) изолятов *S. agalactiae* были обнаружены гены резистентности *ermB* и *mefA* в качестве одной детерминанты резистентности соответственно, ассоциация двух генов *ermB/mefA* была выявлена у 2 (2,8%) штаммов; у 22 (31%) изолятов гены резистентности обнаружены не были.

Выводы. Пенициллин и ванкомицин являются эффективными препаратами для лечения и профилактики инфекций, вызванных *S. agalactiae*. Рост резистентности к макролидам и линкозамидам отражает глобальную тенденцию повышения резистентности к этим антибиотикам. Для актуализации клинических рекомендаций необходимо проводить регулярный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителя.

Original Article

Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus agalactiae* isolated from pregnant women and newborns in 2010–2022

Khusnutdinova T.A., Shalepo K.V., Budilovskaya O.V., Krysanova A.A., Spasibova E.V., Sinyakova A.A., Tapilskaya N.I., Savicheva A.M., Kogan I.Yu.

Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

Contacts:

Tatiana A. Khusnutdinova
E-mail: husnutdinovat@yandex.ru

Key words: *Streptococcus agalactiae*, antimicrobial resistance, resistance genes.

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

External funding source: no external funding received.

Objective. To study the dynamics and molecular mechanisms of resistance of *Streptococcus agalactiae* strains isolated from pregnant women and newborns in St. Petersburg in 2010–2022.

Materials and methods. The strains of *S. agalactiae* (n = 248) were obtained by analyzing the clinical material of pregnant women and newborns who were hospitalized at Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott in 2010–2011 and 2020–2022. Determination of susceptibility to antibacterial drugs was evaluated by disk diffusion method. The detection of resistance genes to macrolides and lincosamides (*mef* and *ermB*) was performed by real-time PCR using reagents "Resistom MLSB-*Streptococcus*" (Litech, Russia).

Results. All isolates *S. agalactiae* (n = 248) were sensitive to penicillin and vancomycin. Compared to 2010–2011, the resistance of *S. agalactiae* to erythromycin increased from 18.4% to 42.1% and to clindamycin from 15.6% to 39.3%. Among *S. agalactiae* strains (n = 71) resistant to erythromycin and clindamycin, cMLSb phenotype was predominant (59.1%); iMLSb (31%) and M-phenotype (9.9%) were

Хуснутдинова Т.А. и соавт.

less common. The results of detection of genes encoding resistance to erythromycin and clindamycin showed that in 38 (53.5%) and 9 (12.7%) isolates of *S. agalactiae* resistance genes *ermB* and *mefA* were detected as one resistance determinant, respectively, association of two *ermB/mefA* genes was detected in 2 (2.8%) strains; resistance genes were not detected in 22 (31%) isolates.

Conclusions. Penicillin and vancomycin are effective drugs for the treatment and prevention of infections caused by *S. agalactiae*. The increase in resistance to macrolides and lincosamides reflects the global trend of increasing resistance to these antibiotics. Regular monitoring of antibiotic resistance of the pathogen is necessary to update the clinical recommendations.

Введение

Инфекции, вызванные *Streptococcus agalactiae*, являются актуальной проблемой в акушерстве и неонатологии. По данным недавнего метаанализа, в 2020 г. примерно 19,7 млн беременных женщин были колонизированы *S. agalactiae*, почти 400 тыс. новорожденных страдали от инвазивных заболеваний, вызванных *S. agalactiae* [1]. За последние несколько десятилетий разработка и внедрение профилактических мероприятий, включая пренатальный скрининг на 35–37 неделе беременности для выявления возможного наличия вагинальной и ректальной колонизации *S. agalactiae* в сочетании с интранатальной антибиотикопрофилактикой, позволило значительно снизить заболеваемость неонатальными инфекциями, вызванными *S. agalactiae* во всем мире. Внедрение такой программы в США привело к снижению заболеваемости ранними неонатальными *S. agalactiae* инфекциями (СГВ-инфекции) с 1,7 на 1000 живорождений в начале 1990-х гг. до 0,22 случаев на 1000 живорождений в 2017 г. [2].

Эффективность антибиотикопрофилактики зависит от выбора антибактериальных препаратов (АБП). Этот аспект приобретает фундаментальное значение из-за растущей резистентности к наиболее распространенным АБП, используемым во время беременности в качестве профилактической терапии. Отмечается вариабельность показателей уровня устойчивости *S. agalactiae* к АБП между регионами [3].

Согласно клиническим рекомендациям, препаратами выбора для антибиотикопрофилактики и лечения инфекций, вызванных *S. agalactiae*, являются бета-лактамы антибиотика (пенициллин, ампициллин, цефазолин); в качестве альтернативных препаратов у женщин с высоким риском аллергических проявлений на бета-лактамы – линкозамиды (клиндамицин) и гликопептидные антибиотики (ванкомицин); макролиды (эритромицин) больше не рекомендуются в качестве альтернативного препарата ввиду высокого уровня резистентности [4].

Вызывает беспокойство появление изолятов *S. agalactiae* со сниженной чувствительностью к пенициллину, отмечается значительный рост резистентности к клиндамицину и эритромицину во всем мире [5–7]. Наиболее распространенным механизмом устойчивости к макролидам является модификация мишени действия в результате

метилирования 23S рибосомальной РНК ферментом метилазой, который кодируется генами *erm*, что приводит к перекрестной устойчивости к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В (фенотип MLSB). Известны конститутивный и индуцибельный типы экспрессии генов резистентности. При конститутивном типе экспрессии синтез метилазы происходит постоянно независимо от наличия индуктора (сMLSB). При индуцибельном типе синтез метилазы происходит только в ответ на присутствие в среде индуктора (антибиотика) (iMLSB). Другим распространенным механизмом резистентности к макролидам является активный вывод вещества из бактериальной клетки, опосредованное генами *mef*, кодирующими эффлюксные насосы; приводит к так называемому М-фенотипу [8, 9].

В связи с изменяющейся картиной чувствительности микроорганизмов к АБП во всем мире, мониторинг антибиотикорезистентности *S. agalactiae* к основным группам АБП, применяемым для лечения инфекций, вызванных *S. agalactiae*, и их профилактики необходим для актуализации клинических рекомендаций.

Целью данного исследования было изучение динамики и молекулярных механизмов резистентности штаммов *S. agalactiae*, выделенных у беременных женщин и новорожденных в Санкт-Петербурге в 2010–2022 гг.

Материалы и методы

Коллекция штаммов *S. agalactiae* и условия их культивирования

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», протокол № 114 от 14.12.2021.

Проанализированы штаммы *S. agalactiae*, полученные от беременных женщин и новорожденных, проходивших обследование в НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, за два периода: первый – 2010–2011гг. (141 штамм – от 105 беременных женщин и 36 новорожденных) и второй – 2020–2022 гг. (107 штаммов – от 96 беременных женщин и 11 новорожденных). Всего в исследование было включено 248 изолятов *S. agalactiae*. Материалом для исследования служило отделяемое влагалища, цервикального канала, средняя порция мочи при обследовании беременных

женщин (на разных сроках гестации); отделяемое задней стенки глотки, полости носа, поверхность наружного слухового прохода, кожа подмышечных впадин, меконий – при обследовании новорожденных. В анализ не включались повторные изоляты, выделенные от одного пациента. Если *S. agalactiae* был выделен у матери и у ребенка из разных локализаций, то в исследование был включен только один штамм.

Выделение штаммов из клинического материала выполнялось параллельно на плотной и жидкой питательной среде: 5% кровяной агар (кровяной агар Мюллера–Хинтон) и селективный питательный бульон (бульон Тодда–Хьюита), содержащий колистина сульфат, налидиксовую и оксолиновую кислоту. Образцы инкубировали в термостате при температуре 35°C и 5% концентрации CO₂ в течение суток. При появлении роста в селективном питательном бульоне делали высев на 5% кровяной агар с последующей инкубацией при тех же условиях. Идентификацию микроорганизмов до вида проводили методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (Bruker Daltonics, Германия). Хранение штаммов для дальнейших исследований осуществлялось при температуре -70 °C в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 30% глицерина. После размораживания штаммы *S. agalactiae* субкультивировали на 5% кровяном агаре и повторно идентифицировали методом MALDI-TOF масс-спектрометрии.

Определение чувствительности к антибиотикам

Чувствительность *S. agalactiae* к АБП определяли диско-диффузионным методом. Спектр антимикробных препаратов включал бензилпенициллин (для оценки чувствительности к пенициллину и цефалоспорином), клиндамицин, эритромицин и ванкомицин. Категории чувствительности изолятов СГВ определяли на основании диаметра зоны задержки роста бактерий вокруг диска с АБП, установленных российскими клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» 2021-01 [10].

Фенотипы перекрестной устойчивости макролид-линкозамид-стрептограмин В (MLS_B) определяли с помощью теста двухдисковой диффузии: диски с клиндамицином и эритромицином помещали на поверхность агара на расстоянии 12–16 мм друг от друга (между краями дисков). После 24 ч. инкубации при 37°C измеряли диаметр зоны задержки роста. Штамм считался конститутивно резистентным, если диаметр был меньше пограничных значений, указанных в клинических рекомендациях. Индуцибельная резистентность (iMLS_B) к клиндамицину выявлялась, если зона задержки роста вокруг диска с клиндамицином имела форму латинской буквы D, обращенной в сторону диска с эритромицином ровной стороной. Фенотип M (устойчивость к эритромицину, чувствительность к клиндамицину) – резистентный к эритромицину, если диаметр был меньше пограничных значений при отсутствии зоны задержки роста вокруг диска с клиндамицином [10].

Выделение ДНК

Выделение бактериальной ДНК проводили набором реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-АМ» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия) согласно инструкции производителя.

Выявление генов антибиотикорезистентности методом ПЦР в реальном времени

Детекцию генов резистентности к макролидам и линкозамидам (*mef* и *ermB*) осуществляли методом ПЦР в реальном времени с использованием реагентов «Резистом MLS_B-Streptococcus» (Литех, Россия). Анализ выполняли согласно инструкциям производителей в амплификаторе «ДТпрайм» (ДНК-технология, Россия).

Статистическая обработка данных

Для анализа различий между частотными показателями использовали точный критерий Фишера.

Результаты

Все штаммы *S. agalactiae* (n = 248), выделенные за весь период исследования, были чувствительны (100%) к пенициллину, цефазолину и ванкомицину. Анализ результатов исследований, проведенных в течение десятилетия, позволил выявить рост резистентности *S. agalactiae* к макролидам и линкозамидам. В 2010–2011 гг. число устойчивых к эритромицину и клиндамицину штаммов составило 18,4% и 15,6% соответственно; во второй период времени (2020–2022 гг.) частота выделенных резистентных штаммов *S. agalactiae* увеличилась более чем в 2 раза и составила 42,1% к эритромицину и 39,3% к клиндамицину. Кроме того, отмечено увеличение штаммов *S. agalactiae* с индуцибельной резистентностью к клиндамицину с 5,0% до 14%. Было отмечено статистически значимое повышение показателей резистентности к эритромицину и клиндамицину (p < 0,005) за время между двумя изученными периодами (Таблица 1).

Результаты выявления молекулярных маркеров резистентности к макролидам/линкозамидам у *S. agalactiae* показали, что среди штаммов, для которых была выявлена чувствительность к эритромицину и клиндамицину (n = 177), гены резистентности обнаружены не были. Резистентность к эритромицину и клиндамицину была зарегистрирована у 71 *S. agalactiae*, из которых у 22 (31%) изолятов также не были выявлены гены резистентности. Детекция гена *ermB* была у 38 (53,5%) изолятов, *mefA* – у 9 (12,7%), сочетание двух генов *ermB/mefA* – у 2 (2,8%) (Таблица 2).

При определении фенотипа устойчивости штаммов *S. agalactiae*, резистентных к эритромицину и клиндамицину, преобладающим фенотипом был cMLS_B – характерен для 42 штаммов из 71 (59,1%); фенотип iMLS_B – для 22 (31%) штаммов, 7 (9,9%) изолятов *S. agalactiae* имели M-фенотип.

Детекция гена *mefA* была у 4 (57,1%) штаммов из 7, которые относились к M-фенотипу; кроме того, у 1 (2,4%) изолята с конститутивным фенотипом и 2 (9,1%)

Таблица 1. Чувствительность *S. agalactiae*, выделенных у беременных и новорожденных в 2010–2011 и 2020–2022 гг.

Антибиотик	n (%) штаммов 2010–2011 гг. (n = 141)		n (%) штаммов 2020–2022 гг. (n = 107)		p
	Ч	Р	Ч	Р	
Пенициллин	248 (100%)	0	248 (100%)	0	-
Ванкомицин	248 (100%)	0	248 (100%)	0	-
Эритромицин	115 (81,6%)	26 (18,4%)	62 (57,9%)	45 (42,1%)	< 0,001
Клиндамицин	119 (84,4%)	22 (15,6%)	65 (60,7%)	42 (39,2%)	< 0,001
конститутивная		15 (10,6%)		27 (25,2%)	< 0,01
индуцибельная		7 (5,0%)		15 (14,0%)	< 0,05

Ч – чувствительные; Р – резистентные.

Таблица 2. Детекция генов резистентности к макролидам/линкозамидам среди штаммов *S. agalactiae*, резистентных к эритромицину/клиндамицину

Ген резистентности	Количество штаммов n = 71	
	Абс.	%
<i>ermB+</i>	38	53,5%
<i>mefA+</i>	9	12,7%
<i>ermB+/mefA+</i>	2	2,8%
<i>ermB-/mefA-</i>	22	31%

с индуцибельным фенотипом устойчивости к клиндамицину также был обнаружен ген *mefA*. У большинства эритромицинорезистентных штаммов *S. agalactiae* (n = 38, 90,4%) – был обнаружен ген *ermB* в качестве одной детерминанты резистентности и у двух (4,8%) был выявлен ген *ermB* в ассоциации с *mefA*, при этом все изоляты проявляли конститутивный тип резистентности (Таблица 3).

Обсуждение

Наиболее часто как для антибиотикопрофилактики ранних неонатальных СГВ-инфекций, так и для лечения СГВ-инфекций назначают бета-лактамы антибиотики. Пенициллин остается основным препаратом выбора, а приемлемой альтернативой является ампициллин, а

Таблица 3. Распределение фенотипов резистентности и генов антибиотикорезистентности среди штаммов *S. agalactiae*, резистентных к эритромицину/клиндамицину

Ген резистентности	Фенотип резистентности		
	cMLSB (n = 42)	iMLSB (n = 22)	M-фенотип (n = 7)
<i>ermB+</i>	38 (90,4%)	-	-
<i>mefA+</i>	1 (2,4%)	2 (9,1%)	4 (57,1%)
<i>ermB+/mefA+</i>	2 (4,8%)	-	-
<i>ermB-/mefA-</i>	1 (2,4%)	-	-

также цефазолин, который применяют для пациентов со слабо выраженной аллергией на пенициллин [4].

В данном исследовании не было выявлено ни одного штамма, резистентного к пенициллину, чувствительность составила 100%. Наши результаты согласуются с данными международных исследований, в которых все клинические изоляты *S. agalactiae* считаются чувствительными к бета-лактамам антибиотикам [11, 12]. Появляются сведения о выявлении штаммов *S. agalactiae* со сниженной чувствительностью к пенициллину, а также изолятов, резистентных к бета-лактамам антибиотикам. В 2008 г. были опубликованы первые данные о выявлении в Японии клинических изолятов *S. agalactiae* со сниженной чувствительностью к пенициллину, но следует отметить, что эти изоляты были выделены от взрослых пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей [13]. Позднее изоляты со сниженной чувствительностью к пенициллину были найдены в США, Корее и Японии [14–16]. В Испании при оценке чувствительности *S. agalactiae*, выделенных у беременных женщин, к АБП в течение пятилетнего периода (2015–2019 гг.) был отмечен низкий уровень устойчивости к пенициллину (менее 0,5%) среди протестированных штаммов [17]. В 2020 г. были опубликованы результаты метаанализа, проведенного в Иране, с целью оценки чувствительности *S. agalactiae* к АБП: 3,9% и 7,1% штаммов *S. agalactiae*, выделенных от беременных и новорожденных, были устойчивы к пенициллину и ампициллину [6]. Снижение чувствительности к пенициллину связывают с точечными мутациями в пенициллинсвязывающих белках. Кроме того, для таких изолятов часто характерна устойчивость и к другим группам антибиотиков (макролиды, линкозамиды, фторхинолоны) [18].

Отмечается тенденция к снижению чувствительности *S. agalactiae* к клиндамицину и эритромицину, что затрудняет лечение женщин с аллергией на пенициллин [5–7]. Согласно результатам нашего исследования, антибиотикорезистентность к эритромицину и клиндамицину в период с 2010 по 2022 г. возросла более чем в два раза: с 18,4% до 42,1% для эритромицина и с 15,6% до 39,3% для клиндамицина. О росте резистентности к этим АБП свидетельствуют и данные за 2017 г.,

полученные в Санкт-Петербурге: 32% штаммов *S. agalactiae* были устойчивы к эритромицину и 22,5% к клиндамицину [19]. В Москве частота выявления резистентных к клиндамицину штаммов *S. agalactiae* с 2016 по 2019 г. возросла с 24% до 38%, к эритромицину – с 27,3% до 46,8% [20]. Значительней рост резистентности также был отмечен по результатам мониторинга резистентности к эритромицину и клиндамицину в США с 1970 по 2021 г.: за 50 лет устойчивость к эритромицину увеличилась с 4,0% до 32,3%, к клиндамицину с 1,5% до 17,5% [7]. Из-за такого высокого уровня резистентности международные и национальные клинические рекомендации больше не предлагают для антибиотикопрофилактики эритромицин в качестве альтернативного препарата для женщин с высоким риском аллергических проявлений; назначение клиндамицина показано только при установленной чувствительности *S. agalactiae* данному препарату [4, 21].

В зависимости от чувствительности *S. agalactiae* к эритромицину и клиндамицину выделяют несколько фенотипов резистентности: М-фенотип (резистентность к эритромицину и чувствительность к клиндамицину), конститутивный фенотип (сMLSБ, одновременная резистентность к эритромицину и клиндамицину) и индуцибельный фенотип (iMLSБ, резистентность к эритромицину индуцирует резистентность к клиндамицину). Учитывая механизм ко-резистентности к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В, целесообразно назначать клиндамицин только в случае отсутствия индуцибельной резистентности [22].

В нашем исследовании у изолятов *S. agalactiae* преобладал фенотип сMLSБ – 59,1% штаммов; iMLSБ (31%) и М-фенотип (9,9%) встречались реже. Наиболее распространенной детерминантой резистентности был ген *ermB*, который был обнаружен у 90,4% штаммов с фенотипом сMLSБ. Среди изолятов с М-фенотипом в 57,1% был обнаружен ген *mefA*. Аналогичные результаты были получены в исследовании, проведенном в Иране – 60%,

30% и 10% изолятов имели фенотип сMLSБ, iMLSБ и М-фенотип соответственно, при этом в большинстве случаев конститутивной резистентности был обнаружен ген *ermB* [23]. Во Франции 46% резистентных изолятов имели фенотип сMLSБ, опосредованный геном *ermB*, 24,3% изолятов *S. agalactiae* – фенотип М, у всех был обнаружен ген *mefA* [24].

В случае устойчивости *S. agalactiae* к клиндамицину или отсутствию результатов тестирования на чувствительность к нему может быть назначен ванкомицин [4]. В нашем исследовании чувствительность *S. agalactiae* к ванкомицину составила 100%. Большинство исследователей также сообщают о максимальной чувствительности *S. agalactiae* к ванкомицину [25, 26].

Выводы

Пенициллин и ванкомицин являются эффективными препаратами для лечения и профилактики инфекций, вызванных *S. agalactiae*.

Рост резистентности к макролидам и линкозамидам отражает глобальную тенденцию повышения резистентности к этим антибиотикам.

Женщинам с высоким риском аллергических проявлений (анафилактический шок, ангионевротический отек, респираторный дистресс-синдром) показано назначение клиндамицина только при установленной чувствительности *S. agalactiae* к данному препарату. Из-за высокого процента устойчивых штаммов к эритромицину его не рекомендуется использовать для антибиотикопрофилактики инфекций, вызванных *S. agalactiae*.

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования FGWN-2022-0004: «Оптимизация методов предикции, профилактики и лечения «больших акушерских синдромов», а также стратегии родоразрешения у беременных из групп высокого риска, с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов».

Литература

- Gonçalves B.P., Procter S.R., Paul P., Chandna J., Lewin A., Seedat F., et al. Group B streptococcus infection during pregnancy and infancy: estimates of regional and global burden. *Lancet Glob Health*. 2022;10(6):e807-e819. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00093-6
- Hanna M., Noor A. Streptococcus Group B. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- Huang J., Li S., Li L., Wang X., Yao Z., Ye X. Alarming regional differences in prevalence and antimicrobial susceptibility of group B streptococci in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016;7:169-177. DOI: 10.1016/j.jgar.2016.08.010
- LLC "Russian Society of Obstetricians and Gynecologists" (ROAG). Clinical Recommendations "Normal Pregnancy", 2020. Russian (ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ). Клинические рекомендации «Нормальная беременность», 2020.)
- Lu B., Chen X., Wang J., Wang D., Zeng J., Li Y., et al. Molecular characteristics and antimicrobial resistance in invasive and noninvasive Group B *Streptococcus* between 2008 and 2015 in China. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;86(4):351-357. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.08.023
- Khademi F., Sahebkar A. Group B streptococcus drug resistance in pregnant women in Iran: a meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(5):635-642. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.07.002
- Sabroske E.M., Iglesias M.A.S., Rench M., Moore T., Harvey H., Edwards M., et al. Evolving antibiotic resistance in Group B streptococci causing invasive infant disease: 1970-2021. *Pediatr Res*. 2023;93(7):2067-2071. DOI: 10.1038/s41390-022-02375-3
- Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis*. 2002;34(4):482-492. DOI: 10.1086/324626
- Egorov A.M., Ulyashova M.M., Rubcova M.Yu. Bacterial enzymes and antibiotic resistance. *Acta Naturae*. 2018;10(4):33-48. Russian. (Егоров А.М., Уляшова М.М., Рубцова М.Ю. Бактериальные ферменты и резистентность к антибиотикам. *Acta Naturae*. 2018;10(4):33-48.)
- Russian clinical guidelines "Susceptibility testing of microorganisms to antimicrobial drugs" Version 202101. Available at: www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma.2021.pdf. Accessed August 2022. Russian. (Российские клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» Версия 2021-01. Доступно по адресу: www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma.2021.pdf. Ссылка активна на ноябрь 2023.)
- Nanduri S.A., Petit S., Smelser C., Apostol M., Alden N.B., Harrison L.H., et al. Epidemiology of invasive early-onset and late-onset group B streptococcal disease in the United States, 2006 to 2015: multistate laboratory and population-based surveillance. *JAMA Pediatr*. 2019;173(3):224-233. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.4826
- O'Sullivan C.P., Lamagni T., Patel D., Efstratiou A., Cunney R., Meehan M., et al. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days, 2014-15: a prospective surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):83-90. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30555-3
- Kimura K., Suzuki S., Wachino J., Kurokawa H., Yamane K., Shibata N., et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(8):2890-2897. DOI: 10.1128/AAC.00185-08
- Dahesh S., Hensler M.E., Van Sorge N.M., Gertz R.E., Schrag S., Nizet V., et al. Point mutation in the group B streptococcal *pbp2x* gene conferring decreased susceptibility to beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(8):2915-2918. DOI: 10.1128/AAC.00461-08
- Metcalfe B.J., Chochua S., Gertz R.E., Hawkins P.A., Ricaldi J., Li Z., et al. Short-read whole genome sequencing for determination of antimicrobial resistance mechanisms and capsular serotypes of current invasive *Streptococcus agalactiae* recovered in the USA. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(8):574.e7-574.e14. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.02.021
- Yi A., Kim C.K., Kimura K., Arakawa Y., Hur M., Yun Y.M., et al. First case in Korea of group B *Streptococcus* with reduced penicillin susceptibility harboring amino acid substitutions in penicillin-binding protein 2X. *Ann Lab Med*. 2019;39(4):414-416. DOI: 10.3343/alm.2019.39.4.414
- Genovese C., D'Angeli F., Di Salvatore V., Tempera G., Nicolosi D. *Streptococcus agalactiae* in pregnant women: serotype and antimicrobial susceptibility patterns over five years in Eastern Sicily (Italy). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(12):2387-2396. DOI: 10.1007/s10096-020-03992-8
- Hayes K., O'Halloran F., Cotter L. A review of antibiotic resistance in Group B *Streptococcus*: the story so far. *Crit Rev Microbiol*. 2020;46(3):253-269. DOI: 10.1080/1040841X.2020.1758626
- Shiptsyna E., Shalepo K., Zatsiorskaya S., Krysanova A., Razinkova M., Grigoriev A., Savicheva A. Significant shifts in the distribution of vaccine capsular polysaccharide types and rates of antimicrobial resistance of perinatal group B streptococci within the last decade in St. Petersburg, Russia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(8):1487-1493. DOI: 10.1007/s10096-020-03864-1
- Priputnevich T.V., Lyubasovskaya L.A., SHuvalova M.P., Bajbarina E.N., Suhiih G.T. Healthcare-associated infections (HAI) in maternity hospitals of Russian Federation (the state of the problem at the beginning of the XXI century) *Vestnik RAMN*. 2021;76(2):133-141. Russian. (Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Шувалова М.П., Байбарина Е.Н., Сухих Г.Т. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, в родовспомогательных

- учреждениях Российской Федерации (Состояние проблемы в начале XXI в). Вестник РАМН. 2021;76(2):133-141.) DOI: 10.15690/vramn1523
21. Verani J.R., McGee L., Schrag S.J. Division of bacterial diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010;59(RR-10):1-36. PMID: 21088663.
 22. Capanna F., Emonet S.P., Cherkaoui A., Irion O., Schrenzel J., Martinez de Tejada B. Antibiotic resistance patterns among group B *Streptococcus* isolates: implications for antibiotic prophylaxis for early-onset neonatal sepsis. Swiss Med Wkly. 2013;143:w13778. DOI: 10.4414/smw.2013.13778
 23. Motallebirad T., Fazeli H., Ghahiri A., Shokri D., Jalalifar S., Moghim S., et al. Prevalence, population structure, distribution of serotypes, pilus islands and resistance genes among erythromycin-resistant colonizing and invasive *Streptococcus agalactiae* isolates recovered from pregnant and non-pregnant women in Isfahan, Iran. BMC Microbiol. 2021;21(1):139. DOI: 10.1186/s12866-021-02186-2
 24. Bergal A., Loucif L., Benouareth D.E., Bentorki A.A., Abat C., Rolain J.M. Molecular epidemiology and distribution of serotypes, genotypes, and antibiotic resistance genes of *Streptococcus agalactiae* clinical isolates from Guelma, Algeria and Marseille, France. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34(12):2339-2348. DOI: 10.1007/s10096-015-2487-6
 25. Back E.E., O'Grady E.J., Back J.D. High rates of perinatal group B *Streptococcus* clindamycin and erythromycin resistance in an upstate New York hospital. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(2):739-742. DOI: 10.1128/AAC.05794-11
 26. Teatero S., Ferrieri P., Martin I., Demczuk W., McGeer A., Fittipaldi N. Serotype distribution, population structure, and antimicrobial resistance of group B streptococcus strains recovered from colonized pregnant women. J Clin Microbiol. 2017;55(2):412-422. DOI: 10.1128/JCM.01615-16