

Антибиотикорезистентность метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus*, циркулирующих в Российской Федерации

В. В. ГОСТЕВ¹, О. С. КАЛИНОГОРСКАЯ¹, Л. Н. ПОПЕНКО², Т. В. ЧЕРНЕНЬКАЯ³,
 З. С. НАУМЕНКО⁴, Т. М. ВОРОШИЛОВА⁵, Ю. А. ЗАХАРОВА⁶, О. Е. ХОХЛОВА⁷,
 А. Н. КРУГЛОВ⁸, М. Г. ЕРШОВА⁹, И. В. МОЛЧАНОВА¹⁰, С. В. СИДОРЕНКО¹

¹ ФГБУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», Санкт-Петербург

² НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

³ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва

⁴ ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г. А. Илизарова» Минздрава России, Курган

⁵ ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

⁶ ФГБУЗ Пермский клинический центр ФМБА России, Пермь

⁷ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

⁸ ООО «Национальное агентство по клинической фармакологии и фармации», Москва

⁹ ГУЗ ЯО Инфекционная клиническая больница № 1, Ярославль

¹⁰ ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск

Antibiotic Resistance of MRSA in the Russian Federation

V. V. GOSTEV, O. S. KALINOGORSKAYA, L. N. POPENKO, T. V. CHERNENKAYA, Z. S. NAUMENKO, T. M. VOROSHILOVA,
 YU. A. ZAKHAROVA, O. E. KHOKHLOVA, A. N. KRUGLOV, M. G. ERSHOVA, I. V. MOLCHANOVА, S. V. SIDORENKO

Research Institute of Children's Infections, St.Petersburg

I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medical Service, St.Petersburg

N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medical Service, Moscow

G. A. Ilizarov Russian Scientific Centre for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan

A. M. Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine, St.Petersburg

Perm Clinical Centre, Perm

V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk

National Agency for Clinical Pharmacology and Pharmacy, Moscow

Infection Clinical Hospital No. 1, Yaroslavl

Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk

В работе представлены результаты многоцентрового исследования по оценке антибиотикочувствительности метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) к 17 антибиотикам. В работу были включены 474 неповторяющихся изолятов MRSA (*mecA+*), собранных в 2011–2014 из 10 городов России. Антибиотикочувствительность оценивали методом серийных микроразведений в бульоне с определением МПК в соответствии с международными стандартами CLSI 2014 и EUCAST 2014. Наибольший уровень устойчивости MRSA был выявлен к ципрофлоксацину – 92% (МПК₅₀ 32 мкг/мл), гентамицину – 85% (МПК₅₀ 128 мкг/мл), эритромицину – 54% (МПК₅₀ 32 мкг/мл) и клиндамицину – 45% (МПК₅₀ 0,03 мкг/мл), а также к рифампицину – 38% (МПК₅₀ 0,06 мкг/мл). Частота выделения MRSA с МПК ванкомицина 2 мкг/мл составили 26%. Не выявлено корреляции между снижением чувствительности к ванкомицину и рифампицину. У 5% MRSA, выделенных из инфицированных хирургических ран, при инфекциях костей, сепсисе, выявлено снижение чувствительности к цефталорину (МПК 2–4 мкг/мл). Высокую антибактериальную активность проявляли: ко- trimоксазол, фузидиевая кислота (МПК₅₀ 0,06 мкг/мл) и муцироцин (МПК₅₀ 0,5 мкг/мл), к этим препаратам были чувствительны 93–98% изолятов. Не выявлено резистентности к линезолиду и тигециклину. По спектру ассоциированной устойчивости большинство MRSA характеризовались резистентностью к препаратам 3–7 групп (56%). Фенотипы с одновременной устойчивостью к 8–10 группам препаратов составили 6%. Всего же выявлено 70 вариантов комбинаций ассоциированной устойчивости.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, метициллинорезистентные *S.aureus*.

The results of the multicentre trial on estimation of MRSA antibiotic susceptibility to 17 antibiotics are presented. 474 nonrepeating isolates of MRSA (*mecA+*), collected in 2011–2014 in 10 cities of the Russian Federation were used in the trial. The antibiotic susceptibility was determined by the method of serial microdilutions in broth with estimation of the MICs in accordance with the international standards CLSI 2014 and EUCAST 2014. The highest levels of the MRSA resistance were stated against ciprofloxacin – 92% (MIC₅₀ 32 mcg/ml), gentamicin – 85% (MIC₅₀ 128 mcg/ml), erythromycin – 54% (MIC₅₀ 32 mcg/ml)

© Коллектив авторов, 2015

Адрес для корреспонденции: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. НИИ детских инфекций

and clindamycin — 45% (MIC_{50} 0.03 mcg/ml), as well as against rifampicin — 38% (MIC_{50} 0.06 mcg/ml). The frequency of MRSA isolated at the vancomycin dose of 2 mcg/ml equaled 26%. No correlation of the decrease in susceptibility to vancomycin and rifampicin was observed. In 5% of MRSA isolated from infected surgical wounds in patients with bone infection or sepsis, there was observed a decrease in the susceptibility to ceftazidime (MIC 2—4 mcg/ml). Co-trimoxazole, fusidic acid (MIC_{50} 0.06 mcg/ml) and mupirocin (MIC_{50} 0.5 mcg/ml) showed high antibacterial activity, 93—98% of the isolates being susceptible to the drugs. No resistance to linezolid and tigecycline was detected. By the associate resistance spectrum, most of the MRSA isolates were characterized by resistance to drugs of 3—7 groups (56%). The phenotypes with simultaneous resistance to drugs of 8—10 groups amounted to 6%. As a whole, 70 variants of associate resistance combinations were detected.

Key words: antibiotics resistance, MRSA.

Введение

Метициллинорезистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA) являются одними из ведущих возбудителей внутрибольничных и внебольничных инфекций во всём мире. По последним данным CDC (2013) в США ежегодно регистрируется около 80000 случаев MRSA инфекций, из которых 11000 заканчиваются летальным исходом [1]. Огромные финансовые затраты на лечение таких инфекций связаны, прежде всего, с неэффективностью многих антибиотиков, длительным пребыванием пациентов в стационаре и высокой частотой осложнений. Сложность терапии обусловливается устойчивостью MRSA не только ко всем бета-лактамным антибиотикам, но и к широкому кругу препаратов других классов. Осложняет ситуацию появление изолятов со сниженной чувствительностью к ванкомицину: heterogeneous Vancomycin-intermediate *S.aureus* (hVISA) и Vancomycin-intermediate *S.aureus* (VISA) [2]. Мониторинг, а также внедрение жёстких противоэпидемических мероприятий в ряде стран Европы, США и Австралии привело к снижению частоты выделения MRSA [3, 4]. Также на снижение распространения MRSA повлияло внедрение в клиническую практику в последние 15 лет высокоактивных новых антибиотиков [5, 6]. К их числу можно отнести уже зарегистрированные в России препараты: линезолид, даптомицин, тигециклин и цефтариолин. Далбаванцин, телаванцин, тедизолид и плеуромотилины в России не зарегистрированы. К сожалению, ко всем перечисленным препаратам уже описаны механизмы устойчивости *Staphylococcus* spp., однако они не имеют глобального распространения.

В Российской Федерации проблема распространения и терапии MRSA инфекций стоит в одном ряду с нарастающей угрозой распространения грамотрицательных бактерий продуцентов бета-лактамаз, карбапенемаз [7]. Особенно это актуально для реанимационных, хирургических и ожоговых отделений. Осложняет ситуацию отсутствие единой системы по надзору за распространением резистентности в нашей стране. Первые сообщения о MRSA появились приблизительно в конце 1960 годов [8], практически на фоне начала глобального распространения внутригоспитальных MRSA в мире. За последние 25 лет было проведено не-

сколько крупных многоцентровых и множество локальных исследований по изучению резистентности стафилококков. Наиболее значимые из них: исследования изолятов MRSA с конца 1980 — начала 1990 Л. Т. Мусина с соавт. [9]; 1995—1996 гг. С. В. Сидоренко с соавт. [10]; многоцентровые исследования, проводимые в 2001, 2008 и 2012 гг. сотрудниками НИИ антимикробной химиотерапии [11—13]. Суммируя результаты этих и других данных, можно заключить, что частота выявления MRSA в стационарах России колеблется в очень широком диапазоне: от 0 до 80%, наблюдается рост резистентности к антибиотикам, широко используемых для терапии инфекций, обусловленных грамположительными микроорганизмами. Мониторинг уровня чувствительности, как к традиционным препаратам, так и новым, является важным элементом в формировании стратегии рациональной антибактериальной терапии. В этой связи целью настоящего исследования стала оценка чувствительности MRSA к антибиотикам, используемым в клинической практике для лечения стафилококковых инфекций.

Материал и методы

Бактериальные изолаты. Использовали неповторяющиеся изолаты MRSA, выделенные от больных с разными формами стафилококковых инфекций, а также от здоровых носителей. Изолаты были получены в 2011—2014 гг. из 15 стационаров Санкт-Петербурга, Москвы, Ярославля, Перми, Челябинска, Кургана, Ханты-Мансийска, Красноярска и некоторых других регионов. Идентификацию суточных культур *S.aureus*, выращенных на кровяном агаре, проводили на MALDI-TOF масс-спектрометре Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия). В лаборатории НИИДИ изолаты депонировались в музей культур и хранились при -70°C в 3% Колумбийском агаре (bioMérieux, Франция) с 30 об. % глицерина.

Постановка ПЦР. Для определения гена *tesA* из суточных культур *S.aureus* готовили клеточную суспензию в объёме 200 мкл и выделяли тотальную ДНК с использованием наборов «ДНК-сorb Б» (АмплиСенс, Россия). Амплификацию проводили с праймерами, синтезированными в ЗАО Евроген (Россия) с использованием мастер-миксов этого же производителя в амплификаторе Терцик (Россия). Последовательности праймеров, условия ПЦР представлены в предыдущей работе [14].

Оценка антибиотикочувствительности. Антибиотикочувствительность оценивали методом серийных микроразведений с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) в бульоне Cation-Adjusted Mueller Hinton (CAMH) II Broth («Becton Dickinson», США) в соответствие с протоколами CLSI от 2014 и EUCAST (версия 4.0). Были использованы сле-

дующие субстанции антибиотиков («Molekula», Англия): оксациллин (OXA), гентамицин (GEN), эритромицин (ERY), клиндамицин (CLI), ципрофлоксацин (CIP), моксифлоксацин (MFX), тетрациклин (TCY), мупироцин (MUP), фузидиевая кислота (FUS), хлорамфеникол (CHL), триметоприм/сульфатомексазол (SXT), даптомицин (DAP), ванкомицин (VAN), рифампицин (rif). Антибиотики других производителей: линезолид (LNZ) и тигекцилин (TGC, «Pfizer», США), цефтаролин (CPT, «AstraZeneca», Англия). Постановку опытов проводили в 96-луночных планшетах (НПО «Медполимер», Санкт-Петербург). В качестве контрольных культур были использованы *S.aureus* ATCC 29213 и *S.aureus* Mu50 (ATCC700699).

Анализ и статистическая обработка данных. При обработке данных на платформе WHONET ver 5.6. рассчитывали следующие параметры: распределение диапазон МПК, МПК₅₀, МПК₉₀, средняя геометрическая МПК (МПК_{СГ}), количество и процент чувствительных изолятов (S), устойчивых (R), с промежуточной чувствительностью (I). В качестве критерии оценки клинической устойчивости/чувствительности (clinical breakpoint) использовали стандарты CLSI 2014 и EUCAST ver. 4.0. (2014). Для оценки микробиологической резистентности был использован критерий epidemiological cut-off (ECOFF), в соответствие с EUCAST.

Результаты и обсуждение

Распределение изолятов MRSA по источникам выделения и нозологическим формам приведено на рис. 1. Все включённые в исследование *S.aureus* (474 изолята) имели ген *tecA*.

Результаты оценки антибиотикочувствительности, а также распределения МПК к антибиотикам представлены в табл. 1 и 2 соответст-

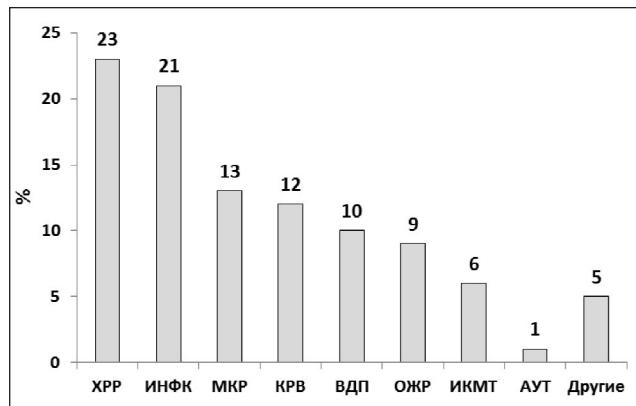


Рис. 1. Распределение изученных изолятов MRSA по источникам выделения.

ХРР – хирургические раны; ИНФК – различные формы инфекций костей (раневое отделяемое); МКР – мокрота (пневмонии); КРВ – кровь (сепсис); ВДП – инфекции верхних дыхательных путей, а также носоглоточное отделяемое у носителей; ОЖР – ожоговые раны; ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей; АУТ – аутопсийный материал.

венно. Ещё раз стоит отметить, что при детекции метициллинорезистентности с использованием оксациллина возможно появление ложной чувствительности, так доля изолятов в настоящем исследовании с МПК<4мкг/мл оксацилли-



цефтаролина фосамил

Зинфоро® – новый бета-лактам с анти-MRSA активностью:

- анти-MRSA активность при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей¹
- активен в отношении проблемных штаммов *S.pneumoniae* при внебольничной пневмонии²

Регистрационный номер: ЛП-001912

Торговое название: Зинфоро®

Международное непатентованное название: цефтаролина фосамил

ПОКАЗАНИЯ

Препарат Зинфоро® показан для лечения у взрослых следующих инфекций:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-резистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и *Morganella morganii*;
- внебольничная пневмония, вызванная чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae* (включая случаи, сопровождающиеся бактериемией), *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к цефтаролина фосамилу или L-аргинину.
- Повышенная чувствительность к цефалоспоринам.
- Тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, анафилактическая реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактамную структуру (например, пенициллины или карбапенемы).
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) ≤ 30 мл/мин), терминальная стадия почечной недостаточности и пациенты, находящиеся на гемодиализе.
- Детский возраст до 18 лет.

СОСТОРОЖНОСТЬЮ: судорожный синдром в анамнезе.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частыми нежелательными реакциями, развившимися у ≥ 3% больных, получавших цефтаролин, были диарея, головная боль, тошнота и зуд, которые были обычно слабо или умеренно выражены.

Очень часто (≥ 1/10): положительная прямая проба Кумбса.

Часто (≥ 1/100, < 1/10): диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор, головная боль, головокружение, сильный зуд, повышение активности трансаминаз, флегит, брадикардия, гипергликемия, гипокалиемия, лихорадка, реакции в месте инфузии (эритема, флегит, боль).

Перед применением препарата Зинфоро®, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

* Инструкция по медицинскому применению препарата Зинфоро® (Изменение №1 от 30.07.2014). Регистрационное удостоверение ЛП-001912.

Литература:

1. Louis D. Saravolatz, Gary E. Stein, and Leonard B. Johnson. Ceftaroline: A Novel Cephalosporin with Activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clinical Infectious Diseases 2011; 52(9):1156-1163.
2. David J. Farrell, Mariana Castanheira, Rodrigo E. Mendes, Helio S. Sader, and Ronald N. Jones. In Vitro Activity of Ceftaroline Against Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*: A Review of Published Studies and the AWARE Surveillance Program (2008-2010). Clinical Infectious Diseases 2012; 55(S3):S206-14.

Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

ZIN-581.616.011-13/11/14



AstraZeneca

Таблица 1. Оценка антибактериальной активности 17 антибиотиков в отношении MRSA штаммов, включённых в исследование

АБ ²	Критерии CLSI 2014, мкг/мл			Критерии ¹ EUCAST v. 4.0, мкг/мл			Результаты						
	S≤	I =	R≥	S≤	R>	S %	I %	R %	S %	R %	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК _{ср}
										мкг/мл			
OXA	2	—	4	2	2	1,5	—	98,5	1,5	98,5	256	512	122
CIP	1	2	4	1	1	6	2	92	8	92	32	128	25
GEN	4	8	16	1	1	15	—	85	15	85	128	128	47
CHL	8	16	32	8	8	24	5	71	24	76	64	128	37
ERY	0,5	1–4	8	1	2	44	4	52	45	54	32	128	4,5
TCY	4	8	16	1	2	47,5	0,5	52	47	52	16	64	2
MFX	0,5	1	2	0,5	1	16,5	32	52	16,5	52	2	4	1
CLI	0,5	1–2	4	0,25	0,5	55	—	45	54	45	0,03	64	1
RIF	1	2	4	0,06	0,5	62	0,4	38	55	38	0,06	4	0,3
MUP ³	— ^C	—	256	1	1	100	—	—	93	7	0,5	1	0,5
CPT	1	2	4	1	1	95	4,2	0,4	95	5	0,5	1	0,5
DAP	1	— ^D	— ^D	1	1	97	—	—	97	3	1	1	0,7
FUS ⁴	—	—	—	1	1	—	—	—	98	2	0,06	0,25	0,05
SXT ⁵	2	—	4	2	4	93	—	6,5	93	2	0,06	2	0,1
VAN	2	4–8	16	2	2	99	0,6	—	99	0,6	1	2	1
TGC ⁴	—	—	—	0,5	0,5	—	—	—	100	0	0,1	0,2	0,08
LNZ	4	—	8	4	4	100	—	0	100	0	2	2	1,4

Примечание. ¹ — границы промежуточной чувствительности (I) по критериям EUCAST не указываются; ² — антибиотики; ³ — для мупицина в столбце с критериями EUCAST представлен критерий ECOFF; ⁴ — для фузидиевой кислоты, тигециклина не представлены критерии в CLSI, также не определены границы чувствительности к мупицину и границы устойчивости к даптомицину; ⁵ — границы указаны относительно концентрации триметоприма.

на составила 2% (критерии CLSI), несмотря на наличие гена *tesA*. В целом, полученные результаты позволяют условно выделить три группы антибиотиков по степени чувствительности к ним. Первая группа — препараты, к которым MRSA проявляют критически высокий уровень устойчивости. Вторая группа препаратов — антибиотики с высокой антимикробной активностью и уровнем устойчивости не более 7%. Третья группа — препараты, к которым не было выявлено устойчивости или снижения чувствительности.

К первой группе следует отнести: ципрофлоксацин (92% устойчивых изолятов), гентамицин (85%), хлорамфеникол (76%), эритромицин (54%), тетрациклин (52%), моксифлоксацин (52%), клиндамицин (45%). По данным многочисленных исследований, проведённых в России и других странах, антибиотики этой условной группы всегда характеризуются высоким уровнем устойчивости среди MRSA. При параллельном анализе чувствительности эритромицина и клиндамицина было выявлено 10% изолятов с индуцибелльной устойчивостью к клиндамицину (iMLS), и 45% с конститутивной (cMLS).

К фторхинолонам увеличение уровня устойчивости происходит на протяжении последних 15 лет. Так, если в 2001 доля *S.aureus*, устойчивых к ципрофлоксацину, составляла 32% [13], в 2008 — 41% [11], то в настоящем исследовании — 92%. К моксифлоксацину было устойчиво 83% (%R+%I)

изолятов, но этот антибиотик отличался гораздо более низкими значениями МПК. Так, МПК_{ср} ципрофлоксацина составила 25 мкг/мл против МПК_{ср}, равной 1 мкг/мл, для моксифлоксацина. Чувствительные к фторхинолонам изоляты были выделены в основном из отделяемого верхних дыхательных путей у носителей. К первой группе следует отнести и рифампицин. Следует указывать, что рифампицин в комбинации с другими антибиотиками, рекомендован для терапии некоторых форм инфекций MRSA. Количество устойчивых изолятов к рифампицину возросло с 17 (данные 2001 г. [13]) до 45%. Важность мониторинга уровня устойчивости к рифампицину обусловлена тем, что по принципу «параллельного ущерба» этот признак ряд исследователей рассматривают как предиктор формирования снижения чувствительности к гликопептидам. Устойчивость к этому антибиотику обусловлена мутациями в важнейшем регуляторном гене *groB*, который кодирует бета-субъединицу РНК-полимеразы. Этот же ген участвует и в формировании фенотипов hVISA/VISA [15]. Однако в настоящем исследовании мы не обнаружили зависимости параллельного увеличения МПК к ванкомицину и рифампицину. Частота выявления устойчивости к рифампицину (МПК≥4 мкг/мл) была приблизительно одинаковой как среди ванкомициночувствительных (15%), так и среди изолятов со сниженной чувствительностью к ванкомицину (12%).

Ко второй группе антибиотиков (по степени чувствительности) можно отнести мупицин,

Таблица 2. Распределение МПК антибиотиков в отношении MRSA (в %)

Антибиотик	МПК, мкг/мл										
	<0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256≤
Гентамицин	10	3,2	1,9	0,2	0,2	—	—	1,1	3	80,6	—
Ципрофлоксацин	6	1,3	1,3	1,7	4	5,9	11	26,2	24,5	9,1	9,3
Моксифлоксацин	11	5,5	31,9	34,8	12,4	4	0,2	—	0,2	—	—
Эритромицин	40	3,4	1,1	1,5	1,7	1,5	0,4	0,4	0,6	49,2	—
Клиндамицин	54,3	0,2	—	—	—	—	—	—	45,4	—	—
Хлорамфеникол	—	—	0,3	2,1	9,1	12,6	5	7,3	42,5	19,4	1,8
Тетрациклин	45,1	1,7	0,4	0,2	—	0,6	5,5	21,3	25,1	—	—

Антибиотик	МПК мкг/мл										
	<0,016	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16≤
Ванкомицин	—	0,2	—	—	—	10,1	62,7	26,4	0,6	—	—
Даптомицин	—	0,3	—	—	0,8	35,8	60,6	2,6	—	—	—
Линезолид	—	—	—	0,2	0,2	5,7	43,7	46,8	3,4	—	—
Тигециклин	16,5	6,8	19,8	23,8	25,9	7,2	—	—	—	—	—
Цефтаролин	—	—	0,6	6,3	28,9	33,8	25,7	4,2	0,4	—	—
Ко-тримоксазол	26,5	11,6	22,6	9,3	12,4	3	3	5,1	4,4	0,6	1,5
Фузидиевая к-та	23,5	24,9	17,7	15,4	10,3	5,1	1,1	—	0,6	0,8	0,6
Мупироцин	—	—	—	8	20,3	41,4	23,4	5,5	0,4	—	1,1
Рифампицин	3,6	11,2	40	6,5	0,2	0,2	0,2	0,4	37,8*	—	—

Примечание. Серая заливка — доля изолятов, проявляющих микробиологическую устойчивость в соответствии с критериями EUCAST ECOFF; * — для рифампицина максимальное значение в ряде разведений было 4 мкг/мл.

цефтаролин, триметоприм/сульфаметоксазол, фузидиевую кислоту, даптомицин и ванкомицин. Критерием включения ванкомицина во вторую группу стал высокий уровень изолятов с МПК 2 мкг/мл. Эффект повышения уровня МПК ванкомицина в стафилококковой популяции на протяжении какого-то периода времени называют «MIC creep» («сползание МПК») [16]. Такое явление регистрируется во многих странах мира, однако параллельно существуют и исследования, опровергающие этот эффект [17, 18]. Изменения чувствительности стафилококков к гликопептидам носит сложный характер, включающий как генотипические особенности изолята (и популяции), так и степень потребления антимикробных препаратов. Сравнивая результаты Российских многоцентровых исследований, можно сделать вывод, что уровень MRSA с МПК 2 мкг/мл повысился в последние годы. Например, в конце 90 — начале 2000 годов доля таких изолятов составляла 1 — 5% [11, 13], в 2012 г этот показатель составил 7% [12], в нашем исследовании это доля возросла до 26%. MRSA с МПК ванкомицина 2 мкг/мл выделялись практически при всех нозологических формах, статистически значимых различий в частоте выделения таких изолятов из различных источников выявлено не было. Другие аспекты снижения чувствительности к ванкомицину (а также и даптомицину) были подробно рассмотрены нами ранее в работе [14].

Оценивая распределение изолятов по МПК фузидиевой кислоты, ко-тримоксазола и мупироцина, стоит отметить, что подавляющая часть

популяции относится к дикой (ECOFF критерий), что подчёркивает возможность использования этих препаратов в комбинации с другими антибиотиками (табл. 2). Цефтаролин показал высокий уровень антимикробной активности. Однако вызывает опасение тот факт, что, ещё не имея широкого клинического применения в России, уже выявляются изоляты (5%) со сниженной чувствительностью (2—4 мкг/мл). Также отмечается, что увеличение МПК цефтаролина связано с увеличением МПК оксациллина. В частности, нечувствительные к цефтаролину изоляты имели МПК оксациллина 512 мкг/мл и более. Все цефтаролиноустойчивые изоляты были выделены от пациентов с тяжёлыми инвазивными формами стафилококковых инфекций.

В третью группу (по степени чувствительности) вошли два препарата — это линезолид и тигециклин, которые имели соответственно диапазон МПК 0,12—4 мкг/мл и 0,016—0,5 мкг/мл, и при оценке распределения МПК (критерий ECOFF) все изоляты характеризовались как дикие.

Для характеристики профилей резистентности нами были выбраны все антибиотики за исключением хлорамфеникола, тигециклина, ванкомицина и линезолида. В качестве критериев резистентности были выбраны рекомендации EUCAST. Часто встречающиеся варианты комбинаций устойчивости к антибиотикам (фенотипы R и I) представлены на рис. 2. Всего было выявлено 70 вариантов комбинаций устойчивости, которые в среднем покрывали 3—7 групп препаратов. Например, 12% изолятов характе-

ризовались фенотипом устойчивости: OXA-GEN-CIP-MXF-ERY-CLI-TET-RIF. Изоляты с устойчивостью более чем к 8 группам препаратов составили 6%. Из них можно привести следующие примеры: OXA-GEN-CIP-MXF-ERY-CLI-TET-RIF-SXT-MUP (0,5%), OXA-GEN-CIP-MXF-ERY-CLI-TET-RIF-FUS-CPT (0,2%). Также были определены нехарактерные для MRSA профили резистентности, например, фенотипы с устойчивостью только к оксациллину (1%), или к оксациллину с одним ещё каким-либо антибиотиком (6%). Преимущественно такие изоляты были выделены при не инвазивных формах. Используя критерии для оценки мультирезистентности [19], нами не было выявлено изолятов MRSA, характеризующихся XDR (extensively drug-resistant) фенотипом, все изоляты были чувствительны хотя бы к двум группам препаратов, используемых для терапии. Мы не обнаружили прямой зависимости профиля резистентности от нозологии и источника выделения MRSA.

Заключение

Проведённое исследование отражает современное состояние уровня антибиотикочувствительности MRSA, циркулирующих на территории России. Несмотря на серьёзность инфекций, вызываемых этим патогеном, уровень устойчивости к разным антибиотикам нельзя считать критическим. Высокая доля резистентных изолятов сохраняется к таким группам антибиотиков, как фторхинолоны, аминогликозиды, макролиды, линкозамиды и фениколы. Такие антибиотики, как триметопrim/сульфаметоксазол, фузидиевая кислота, мупицин, линезолид, тигециклин, проявляли выраженный антимикробный эффект в отношении MRSA. Новые препараты — даптомицин и

ЛИТЕРАТУРА

- | % | OXA | GEN | FQ | ERY | CLI | RIF | TET | SXT | MUP | FUS | CPT | DAP |
|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | | | | | | | | | | | | |
| 1 | | | | | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | | | | | |
| 0,2 | | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | | | |
| 1 | | | | | | | | | | | | |
| 0,5 | | | | | | | | | | | | |
| 0,2 | | | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | | | | |
| 1 | | | | | | | | | | | | |
| 0,2 | | | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | | |
| 6,5 | | | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | | | |
- Рис. 2. Профили резистентности изучения изолятов MRSA по критериям EUCAST (представлены не все фенотипы).**
- Обозначения: черная заливка — устойчивость к антибиотику, нет заливки — чувствительность; FQ — фторхинолоны.
- цефтаролин, несмотря на снижение чувствительности у единичных изолятов, также могут рассматриваться как альтернатива гликопептидам. Определённые опасения вызывает ситуация с увеличением количества изолятов с МПК 2 мкг/мл ванкомицина, и необычно высоким уровнем устойчивости к рифампицину (38%). Последний факт может отражать процесс формирования генотипов со сниженной чувствительностью к гликопептидам, примером подобной ситуации является Япония, где впервые были описаны VISA.
1. CDC MRSA Statistics. Available from: <http://www.cdc.gov/mrsa/statistics/index.html>.
 2. Howden B.P. et al. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 1: 99–139.
 3. EARS-Net database. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/database.aspx>.
 4. Kock R. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. Euro Surveill 2010; 15: 41: 19688.
 5. Zhan G.G. et al. New lipoglycopeptides: a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin. Drugs 2010; 70: 7: 859–886.
 6. van Hal S.J., Paterson D.L. New Gram-positive antibiotics: better than vancomycin? Curr Opin Infect Dis 2011; 24: 6: 515–520.
 7. Ageevets V.A. et al. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. Int J Antimicrob Agents 2014; 44: 2: 152–155.
 8. Akatov A.K., Zueva V.S. *Staphylococcus*. AMS USSR, Moscow: Meditsina. 256.
 9. Musina L.T. et al. Epidemiological surveillance of hospital infections induced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Zh Mikrobiol 1995; 5: 64–67.
 10. Сидоренко С.В., Резван С.П., Грудинина С.А., Кротова Л.А., Стерхова Г.В. Результаты многоцентрового исследования чувствительности стафилококков к антибиотикам в Москве и Санкт-Петербурге. Антибиотики и химиотер 1998; 43: 7: 15–25.
 11. Дехнич А.В. и др. Эпидемиология резистентности штаммов *S.aureus*, выделенных от пациентов в ОРИТ Российской стационаров: результаты многоцентрового исследования. КМАХ 2008; 10: 4: 333–344.
 12. Sukhorukova M.V. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Staphylococcus aureus* isolates in Russia: results of national multicenter surveillance study «MARATHON» 2011–2012 CMAC, 2014; 16: 4: 280–286.
 13. Дехнич А.В. и др. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. КМАХ 2002; 4: 4: 325–336.

14. Гостев В.В., Попенко Л.Н., Черненькая Т.В., Науменко З.С., Ворошилова Т.М., Захарова Ю.А., Хохлова О.Е., Круглов А.Н., Ершова М.Г., Ангелова С.Н., Полетаева Е.Д., Молчанова И.В., Сидоренко С.В. Оценка чувствительности MRSA к оксациллину, цефотаксиму, ванкомицину и даптомицину. Антибиотики и химиотер 2013; 58: 9–10: 13–20.
15. Watanabe Y. et al. Impact of *rpoB* mutations on reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2011; 49: 7: 2680–2684.
16. Dhand A., Sakoulas G. Reduced vancomycin susceptibility among clinical *Staphylococcus aureus* isolates ('the MIC Creep'): implications for therapy. F1000 Med Rep 2012; 4: 4.
17. Edwards B. et al. Is vancomycin MIC «creep» method dependent? Analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* susceptibility trends in blood isolates from North East Scotland from 2006 to 2010. J Clin Microbiol 2012; 50: 2: 318–325.
18. Joana S. et al. Is vancomycin MIC creep a worldwide phenomenon? Assessment of *S.aureus* vancomycin MIC in a tertiary university hospital. BMC Res Notes 2013; 6: 65.
19. Magiorakos A.P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 3: 268–281.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гостев Владимир Валерьевич — к.б.н., научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства»

Калиногорская Ольга Серафимовна — к.м.н., научный сотрудник отдела микроэкологии человека, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства»

Попенко Любовь Николаевна — заведующая лабораторией бактериологии, Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»

Черненькая Татьяна Витальевна — к.м.н., руководитель отдела клинической микробиологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Науменко Зинаида Степановна — заведующая научно-клинической лабораторией микробиологии и иммунологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курган

Ворошилова Татьяна Михайловна — заведующая лабораторией бактериологических исследований Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации, Курган

ции по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург

Захарова Юлия Александровна — д.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Пермский клинический центр ФМБА России»

Хохлова Ольга Евгеньевна — к.б.н., доцент кафедры микробиологии им. Б.М. Зельмановича, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Круглов Александр Николаевич — к.м.н., заведующий лабораторией микробиологии, ООО «Национальное агентство клинической фармакологии и фармации»

Ершова Марина Геннадьевна — заведующая клинико-бактериологической лабораторией, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области Инфекционная клиническая больница №1, Ярославль

Молчанова Ирина Витальевна — заведующая Лабораторией клинической микробиологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск

Сидоренко Сергей Владимирович — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства».