

ДИНАМИКА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ СТАФИЛОКОККОВ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

© Д.П. Гладин¹, Н.С. Козлова², А.М. Королук¹, Н.Е. Баранцевич³, И.А. Баранов², А.Р. Хайруллина¹, Е.П. Баранцевич³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Гладин Д.П., Козлова Н.С., Королук А.М., Баранцевич Н.Е., Баранов И.А., Хайруллина А.Р., Баранцевич Е.П. Динамика антибиотикорезистентности стафилококков в многопрофильном стационаре // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 6. – С. 43–53. <https://doi.org/10.17816/PED12643-53>

Поступила: 18.10.2021

Одобрена: 17.11.2021

Принята к печати: 29.12.2021

Актуальность. Стафилококки продолжают оставаться ведущими возбудителями инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и изучение их антибиотикорезистентности по-прежнему актуально.

Цель – изучение антибиотикорезистентности госпитальных штаммов стафилококков в динамике.

Материалы и методы. Методом серийных микроразведений проведено определение чувствительности 554 штаммов стафилококков, выделенных от пациентов многопрофильного стационара, к 16 антимикробным препаратам.

Результаты. Среди стафилококков в стационаре преобладали антибиотикорезистентные культуры (85,4 %). Удельный вес метициллинрезистентных и полирезистентных штаммов был в пять раз выше (75,2 и 74,1 % соответственно) у коагулазонегативных стафилококков, чем у *Staphylococcus aureus* (14,2 и 15,4 %). Выявлено снижение удельного веса метициллин- и полирезистентных штаммов *S. aureus* в 2015–2016 гг. по сравнению с 2011–2012 гг. в полтора раза и увеличение доли метициллинрезистентных изолятов коагулазонегативных стафилококков на 50 %. В целом метициллинрезистентные культуры составили почти половину общего числа выделенных штаммов (48,7 %). Наибольшую активность в отношении стафилококков проявляли ванкомицин, даптомицин и тигециклин, а в отношении *S. aureus* еще и линезолид, к которым были чувствительны все выделенные культуры. Высокую активность в отношении *S. aureus* сохраняли также амикацин, фузидин, рифампицин и сульфаметоксазол/триметоприм. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) препаратов для стафилококков варьировали в широких интервалах от 0,06 до ≥ 128 мг/л, при этом МИК₅₀ и МИК₉₀ большинства изученных препаратов в отношении *Staphylococcus epidermidis* были значительно выше по сравнению с *S. aureus*.

Заключение. Вариабельность устойчивости стафилококков к антимикробным препаратам в многопрофильном стационаре подтверждает необходимость проведения постоянного мониторинга их антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: стафилококки; MRSA; MRSE; антибиотикорезистентность; метициллинрезистентность.

DYNAMICS OF RESISTANCE TO ANTIBIOTICS IN NOSOCOMIAL STAPHYLOCOCCI FROM MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

© Dmitry P. Gladin¹, Nadezhda S. Kozlova², Alexander M. Korolyuk¹, Natalia E. Barantsevich³, Ilya A. Baranov², Alina R. Khairullina¹, Elena P. Barantsevich³

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg State North-Western Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gladin DP, Kozlova NS, Korolyuk AM, Barantsevich NE, Baranov IA, Khairullina AR, Barantsevich EP. Dynamics of resistance to antibiotics in nosocomial staphylococci from multidisciplinary hospital. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):43-53. <https://doi.org/10.17816/PED12643-53>

Received: 18.10.2021

Revised: 17.11.2021

Accepted: 29.12.2021

Background. Staphylococci are still the leading causative agents of infections associated with healthcare, and the study of their antibiotic resistance is still relevant.

Aim. The research is aimed at study of antibiotic resistance of hospital strains of staphylococci in dynamics.

Materials and methods. Susceptibility to 16 antimicrobial agents was studied in 554 *Staphylococcus* strains, isolated from patients in a multidisciplinary medical centre. The method of serial microdilutions was used.

Results. Antibiotic-resistant strains prevailed (85.4%). Methicillin-resistance and multy-resistance were found to be more typical for coagulase-negative strains – 75.2% and 74.1% respectively, than for *Staphylococcus aureus* – 14.2% and 15.4% respectively. Methicillin-resistance and poly-resistance in *S. aureus* was found to decrease – it was 11.1% and 12.8% in 2015–2016 (17.1% and 17.9% respectively in 2011–2012). On the contrary, methicillin-resistance in coagulase-negative staphylococci strains during the same period increased 1.5 times. Totally, methicillin-resistant strains composed a half of the isolates – 48.7%. The studied *Staphylococcus* strains were susceptible to vancomycin, daptomycin, tigecycline. Resistance to linezolid and amikacin was 2.2% and 2.7% respectively. *S. aureus* strains were all susceptible to linezolid, fusidic acid, rifampicin, trimethoprim-sulfamethoxazole. Minimum inhibitory concentrations (MIC) of antibiotics for staphylococci varied in wide ranges from 0.06 to ≥ 128 mg/L. For *S. aureus* and *S. epidermidis*, the MIC₅₀ and MIC₉₀ of only five drugs (benzylpenicillin, tigecycline, vancomycin, linezolid, and daptomycin) were the same, while the MIC₅₀ and MIC₉₀ of most of the other studied drugs against *S. epidermidis* were significantly higher compared to *S. aureus*.

Conclusion. The variability of resistance of staphylococci to antimicrobial drugs in a multidisciplinary hospital confirms the need for continuous monitoring of their antibiotic resistance.

Keywords: staphylococci; MRSA; MRSE; resistance to antibiotics; methicillin resistance.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Успехи медицины последних десятилетий привели к появлению и развитию определенных тенденций в госпитальном секторе. Прежде всего, это широкое использование целого ряда медицинских девайсов, таких как искусственные суставы, протезы, сердечные клапаны, венозные катетеры, сосуды и т. п., а также увеличение в стационарах числа тяжелых и иммунокомпрометированных пациентов, для предупреждения инфицирования и лечения которых часто применяются различные антимикробные препараты (АМП) широкого спектра действия [8, 9, 13]. Все это приводит к селекции устойчивых к антибиотикам и дезинфектантам штаммов условно-патогенных бактерий, вызывающих в стационарах нозокомиальные, прежде всего гнойно-септические, инфекции различной локализации [8, 10, 12]. Среди таких возбудителей важное место занимают стафилококки, прежде всего *Staphylococcus aureus* [2, 7, 12, 14]. В России в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков частота выделения *S. aureus* составляет 75 % среди всех грамположительных возбудителей [10, 12]. В отличие от внебольничных штаммов более половины госпитальных изолятов *S. aureus* являются метициллинрезистентными (MRSA) [4, 7, 14] с одновременной устойчивостью к нескольким АМП разными механизмами действия. Такие штаммы являются ведущими возбудителями инфекций хирургической раны, госпитальной пневмонии и бактериемии в стационарах [8–10].

Кроме этого, в развитии госпитальных инфекций увеличивается этиологическая роль коагулазоотрицательных стафилококков (KOC), 60–90 % клинических изолятов которых относятся к виду *Staphylococcus epidermidis* [4, 7, 11]. Для KOC, особенно *S. epidermidis*, характерна повышенная

способность к адгезии к биотическим и абиотическим поверхностям, что позволяет им образовывать биопленки на поверхности медицинских девайсов и вызывать развитие эндокардитов, катетер-ассоциированных инфекций, воспалительных процессов в области протезов сердечных клапанов и суставов и т. п. [1, 5, 8, 9].

Превалированию *S. epidermidis* в больничной среде могут способствовать конкурентные преимущества последнего, позволяющие ему блокировать с помощью синтезируемых аутоиндукторов токсинобразование у большинства штаммов *S. aureus*, в то время как вещества, продуцируемые *S. aureus*, не препятствуют пролиферации *S. epidermidis* [5]. Помимо этого, способность к формированию биопленки приводит к увеличению в ее составе устойчивости к различным АМП, прежде всего ванкомицину, который отличается низкой диффузионной способностью и слабо проникает вглубь биопленки, а также появлению штаммов *S. epidermidis*, толерантных к ванкомицину [3, 8, 9, 18].

В ряде исследований отмечается также, что для штаммов MRSA характерно определенное снижение вирулентности, показанное в модели сепсиса на мышах, которое может быть связано с тем, что модификация клеточной стенки, характерная для метициллинрезистентности, влияет на систему *agr quorum-sensing* и приводит к уменьшению экспрессии цитолизина [15]. (*Agr* — *accessory gene regulator* — система регуляции аксессуарного гена для контроля экспрессии генов, ответственных за формирование микробной биопленки и некоторых факторов вирулентности, в частности, гемолизина и других цитолизина.) Возможно, именно это снижает активность распространения MRSA во внебольничных условиях. Антибиотикорезистентность госпитальных изолятов KOC характеризуется пре-

валированием метициллин- и полирезистентных штаммов, а *S. epidermidis* служит резервуаром генов резистентности, таких как *SCCmec*, который может передаваться *S. aureus* и приводить к увеличению вирулентности как госпитальных, так и community-associated MRSA (CA-MRSA) [18]. Бытовой или CA-MRSA метициллинрезистентный стафилококк имеет *mecA*-резистентный ген 4-го и 5-го типов в хромосоме в отличие от внутрибольничного метициллинрезистентного стафилококка, у которого этот ген 1–3-го типов. По мнению некоторых авторов, устойчивость коагулазонегативных стафилококков, выделенных от пациента, к шести АМП и более может являться предиктором возникновения у него в дальнейшем бактериемии и сепсиса [19]. Учитывая высокий уровень резистентности стафилококков в госпитальных условиях к антимикробным препаратам разного механизма действия и его выраженную вариабельность в зависимости от географического расположения и времени изоляции [5, 14], очень важным представляется изучение антибиотикорезистентности этих микроорганизмов, особенно выделенных в многопрофильных стационарах, в динамике, что и стало целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2011–2012 и 2015–2016 гг. в многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга при обследовании больных гнойно-септическими инфекциями из различного материала, включая пробы из стерильных и нестерильных локусов с признаками инфекции и колонизации, были выделены 554 штамма стафилококков, в том числе 240 культур *S. aureus*, 260 штаммов *S. epidermidis* и 54 культуры других коагулазонегативных стафилококков (табл. 1). Почти половина культур стафилококков была выделена

из крови и венозных катетеров (46,6 %), в три раза меньшее количество — из дыхательной системы (14,6 %), ран (14,3 %) и мочевыделительной системы (9,4 %).

Идентификация этиологически значимых микроорганизмов осуществлялась фенотипически, а также по последовательности первых 500 пар нуклеотидов гена 16S РНК [6]. Определение чувствительности выделенных чистых культур стафилококков к антибиотикам проводилось методом серийных микроразведений в бульоне Мюллера–Хинтона с диапазоном концентраций от 0,015 до 128 мкг/мл [12].

Была определена чувствительность всех штаммов к 16 антибактериальным препаратам: пенициллину (Pn), оксациллину (Ox), ципрофлоксацину (Cip), моксифлоксацину (Mox), доксициклину (Dx), гентамицину (Gm), амикацину (Ak), кларитромицину (Clr), клиндамицину (Cld), фузидину (Fz), рифампицину (Rif), ванкомицину (Van), тигециклину (Tig), даптомицину (Dpt), линезолиду (Ln), сульфаметоксазолу/триметоприму (Stri). При оценке чувствительности стафилококков к антибиотикам вместо метициллина за счет большей стабильности при хранении использовали оксациллин, в этом случае термин «оксациллинрезистентность» является полным синонимом метициллинрезистентности. Был использован референтный штамм *S. aureus* ATCC 29213. Определение категорий чувствительности на основании полученных минимальных ингибирующих концентраций (МИК) проводили в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к противомикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2017) [17]. При отсутствии критериев оценки чувствительности к определенному АМП использовали критерии CLSI [16].

Таблица 1 / Table 1

Видовой состав стафилококков, выделенных в многопрофильном стационаре
Species of staphylococci isolated in multidisciplinary hospital

Виды / Species	Число штаммов / Number of strains		
	2011–2012 гг.	2015–2016 гг.	всего / total
<i>Staphylococcus aureus</i>	123	117	240
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	158	102	260
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	20	23
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	21	23
<i>Staphylococcus warneri</i>	3	1	4
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3	–	3
<i>Staphylococcus simulans</i>	–	1	1
Всего / Total	292	262	554

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Стафилококки в многопрофильном стационаре были представлены семью видами, среди которых преобладали *S. epidermidis* (47,2 %) и *S. aureus* (43,1 %). Реже встречались другие коагулазоотрицательные стафилококки. Так, удельный вес *S. hominis* и *S. haemoliticus* составил по 4,1 %, *S. warneri*, *S. saprophyticus* и *S. simulans* были представлены единичными штаммами (0,7, 0,5 и 0,2 % соответственно). В 2015–2016 гг. по сравнению с 2011–2012 гг. в стационаре снизился удельный вес *S. epidermidis* (39,8 и 54,1 %) и увеличилась доля *S. hominis* и *S. haemoliticus* (7,8 и 0,7 %, 7,4 и 0,1 % соответственно). Удельный вес стафилококков других видов остался практически прежним, для *S. aureus* — 44,2 и 42,1 % соответственно. Интересно отметить, что в стационарах Российской Федерации, по данным исследования МАРАФОН [7], доля *S. aureus* среди возбудителей внутрибольничных инфекций в 2013–2014 гг. снизилась в полтора раза по сравнению с 2011–2012 гг. (11,0 и 16,7 %).

Удельный вес стафилококков, выделенных из крови (рис. 1), в 2015–2016 гг. (46,8 %) вырос по сравнению с 2011–2012 гг. (35,1 %) почти в полтора раза, доля штаммов, выделенных из мочевыделительной системы, напротив, снизилась более чем на 50 % (9,3 и 14,4 %). Интересно отметить, что среди стафилококков, выделенных с катетеров и клапанов, 82,6 % составили коагулазонегативные стафилококки с безусловным преобладанием *S. epidermidis* (64,7 %), что подтверждает данные об их преимущественном распространении при катетер-ассоциированных инфекциях [5].

Большая часть изученных культур (85,4 %) оказалась устойчива хотя бы к одному антибактериальному препарату, удельный вес таких штаммов

был выше среди коагулазоотрицательных стафилококков (92,3 % для *S. epidermidis* и 92,6 % для других КОС), чем среди *S. aureus* (76,2 %).

Среди стафилококков преобладали культуры (рис. 2), устойчивые к пенициллину (80,3 %). Около половины штаммов были резистентны к оксациллину (48,7 %), кларитромицину (46,0 %), ципрофлоксацину (42,1 %) и моксифлоксацину (39,0 %). Активность моксифлоксацина в отношении стафилококков была лишь немного выше, чем ципрофлоксацина, что может быть связано с активным применением этого препарата в стационаре.

Удельный вес метициллинрезистентных культур среди *S. aureus*, *S. epidermidis* (MRSE) и других видов коагулазонегативных стафилококков представлен на рис. 3. Число таких штаммов среди коагулазонегативных стафилококков (75,2 %) в пять раз больше, чем среди *S. aureus* (14,2 %). В целом метициллинрезистентные культуры составили почти половину от общего числа выделенных штаммов. Отчетливо заметно снижение удельного веса метициллинрезистентных штаммов среди золотистого стафилококка в 2015–2016 гг. (11,1 %) по сравнению с 2011–2012 гг. (17,1 %) более чем в полтора раза. Аналогичные данные получены в исследовании МАРАФОН [7], анализ динамики удельного веса MRSA в стационарах России показал, что доля последнего постепенно увеличивалась с 33,4 % в 2001–2002 гг. до 54,4 % в 2006–2008 гг. и 66,9 % в 2011–2012 гг., а затем резко уменьшилась до 24,9 % в 2013–2014 гг.

В Европе удельный вес MRSA в целом снизился гораздо меньше (с 18,8 % в 2012 г. до 16,8 % в 2015 г.) и составил в 2015 г. от 0 до 57,2 % в разных странах, при этом его доля сильно зависела от географического расположения и была

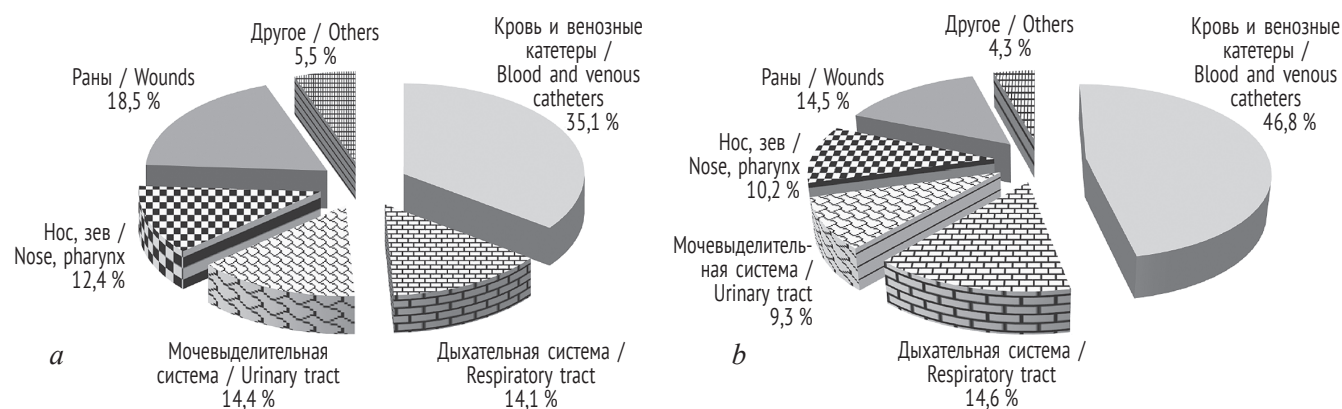


Рис. 1. Динамика удельного веса стафилококков, выделенных из разного материала от больных: а – 2011–2012 гг., б – 2015–2016 гг.

Fig. 1. Dynamics of the proportion of staphylococci isolated from various materials from patients: а – 2011–2012, б – 2015–2016

гораздо меньше в северных и значительно больше в южных и юго-восточных странах [14]. В то же время в Европе увеличивается удельный вес MRSA, вызывающих внебольничные заболевания, что говорит о проникновении и распространении госпитальных клонов во внебольничных условиях [14]. Обратная картина выявлена в нашем исследовании в отношении КОС, доля метициллинрезистентных изолятов которых увеличилась в 2015–2016 гг. в полтора раза, при этом как для *S. epidermidis*, так и для других видов КОС. Очевидно, что высокая частота встречаемости таких культур среди стафилококков ведет к сужению списка антибактериальных препаратов, используемых для лечения вызываемых ими инфекций.

Распределение среди метициллинрезистентных (MRSA) и метициллинчувствительных (MSSA) *S. aureus*, а также среди метициллинрезистентных (MRCNS) и метициллинчувствительных (MSCNS) коагулазонегативных стафилококков показывает, что наибольшее распространение в стационаре получили MRCNS, удельный вес которых в 2015–2016 гг. увеличился за счет MSCNS, доля MRSA и MSSA при этом изменилась незначительно (рис. 4).

Несколько реже выявлялись среди стафилококков культуры, устойчивые к сульфаметоксазолу/триметоприму (34,8 %) и гентамицину (31,2 %), еще реже — к клиндамицину (18,1 %), доксициклину (10,5 %), рифампицину (7,2 %) и фузидину (5,6 %). При этом сульфаметоксазол/триметоприм и рифампицин продемонстрировали *in vitro* высокую активность в отношении *S. aureus*, только 4 (1,7 %) и 2 (0,8 %) штамма которого соответственно оказались устойчивыми к этим препаратам. Была выявлена только одна культура *S. aureus*, устойчивая к фузидину. Редко встречались штаммы, резистентные к амикацину (2,7 %) и линезолиду (2,2 %), при этом все изученные культуры *S. aureus* были чувствительны к последнему.

Наибольшую активность в отношении стафилококков в нашем исследовании показали тигециклин, ванкомицин и даптомицин, к которым не было выявлено ни одного устойчивого штамма.

При сравнении чувствительности к отдельным препаратам *S. aureus* и *S. epidermidis* выявлено, что устойчивость ко всем изученным антибактериальным препаратам оказалась значительно выше у *S. epidermidis*. Исключение составил только амикацин, удельный вес резистентных штаммов к которому был одинаков у *S. aureus* (2,9 %) и *S. epidermidis* (3,1 %). Значительно выше, чем у *S. aureus*, была антибиотикорезистентность и других КОС.

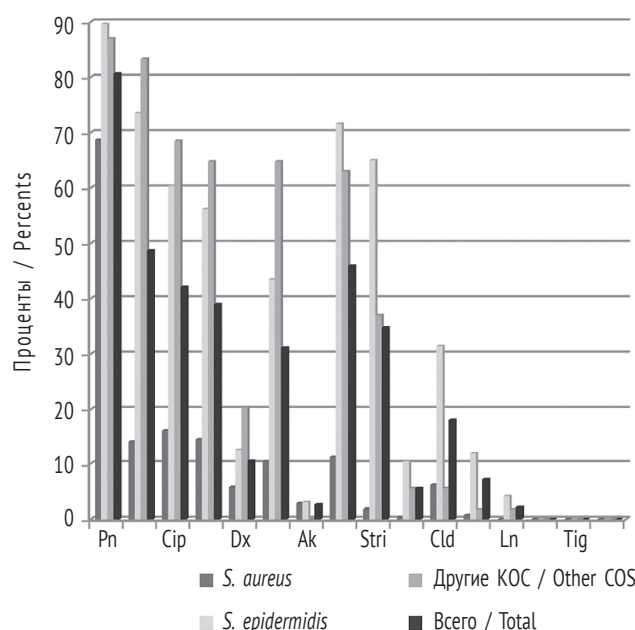


Рис. 2. Устойчивость стафилококков к отдельным антибактериальным препаратам. Pn — пенициллин, Cip — ципрофлоксацин, Dx — доксициклин, Ak — амикацин, Stri — сульфаметоксазол/триметоприм, Cld — клиндамицин, Ln — линезолид, Tig — тигециклин. КОС — коагулазоотрицательные стафилококки

Fig. 2. Resistance of staphylococci to different antibiotics. Pn — penicillin, Cip — ciprofloxacin, Dx — doxycycline, Ak — amikacin, Stri — sulfamethoxazole/trimethoprim, Cld — clindamycin, Ln — linezolid, Tig — tigecycline. CNS — coagulase-negative staphylococci

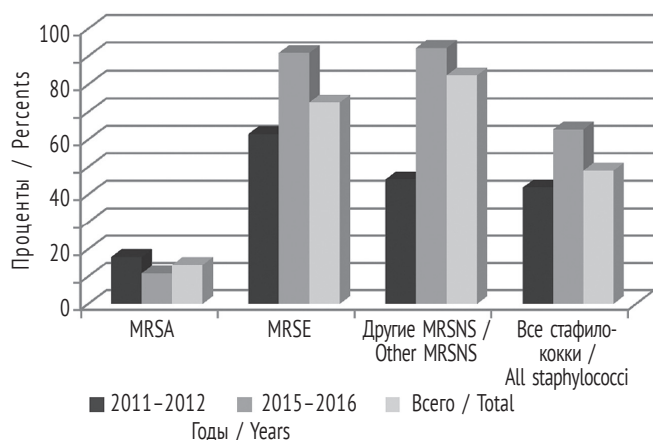


Рис. 3. Динамика удельного веса метициллинрезистентных штаммов стафилококков в 2011–2012 и 2015–2016 гг.

Fig. 3. Dynamics of the share of methicillin-resistant strains of staphylococci in 2011–2012 and 2015–2016

Выявлены отличия в удельном весе устойчивых к отдельным АМП штаммов стафилококков в стационаре в изученные промежутки времени: увеличилась доля изолятов, резистентных к пенициллину, оксациллину, гентамицину, клиндамицину

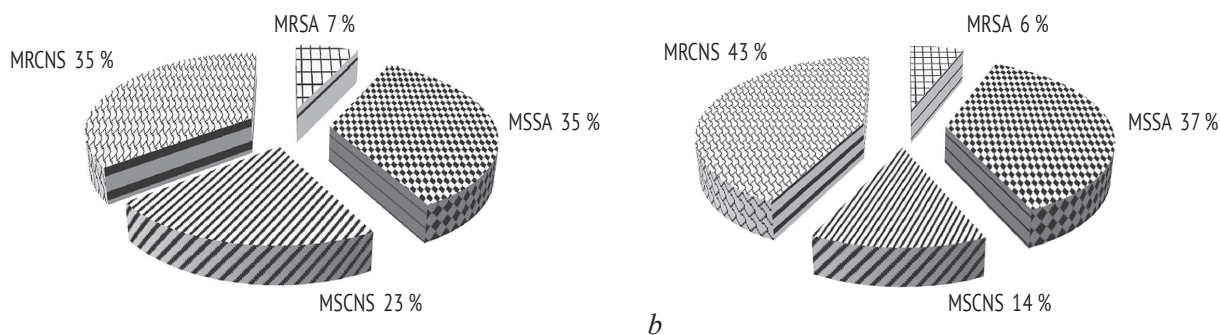


Рис. 4. Удельный вес метициллинрезистентных (MRSA), метициллинчувствительных (MSSA) *S. aureus*, метициллинчувствительных коагулазонегативных (MSCNS) и метициллинрезистентных коагулазонегативных (MRCNS) среди стафилококков: *a* – 2011–2012 гг., *b* – 2015–2016 гг.

Fig. 4. The proportions of MRSA, MSSA, MSCNS and MRCNS among staphylococci: *a* – 2011–2012, *b* – 2015–2016

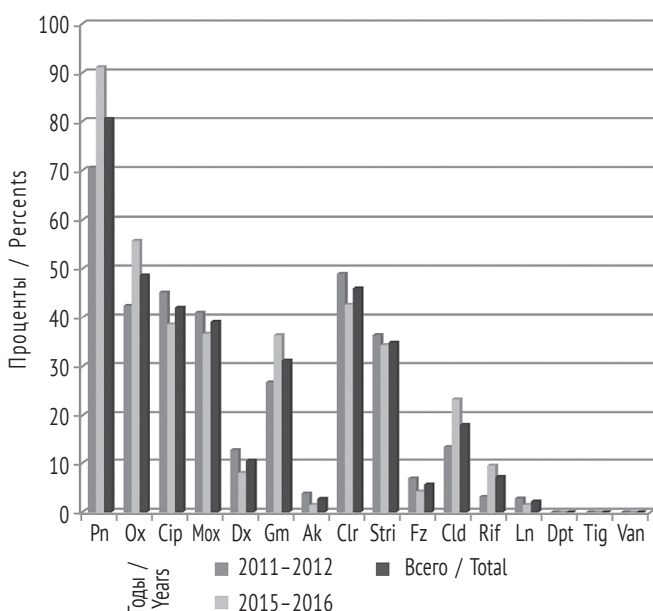


Рис. 5. Динамика устойчивости стафилококков к антимикробным препаратам в 2011–2012 и 2015–2016 гг. Здесь и на рис. 6–8: Pn – пенициллин, Ox – оксациллин, Cip – ципрофлоксацин, Mox – моксифлоксацин, Dx – доксициклин, Gm – гентамицин, Ak – амикацин, Clr – кларитромицин, Stri – сульфаметоксазол/триметоприм, Fz – фузидин, Cld – клиндамицин, Rif – рифампицин, Ln – линезолид, Dpt – даптомицин, Tig – тигециклин, Van – ванкомицин. КОС – коагулазоотрицательные стафилококки

Fig. 5. Dynamics of resistance of staphylococci to antimicrobial drugs in 2011–2012 and 2015–2016. Here and in fig. 6–8: Pn – penicillin, Ox – oxacillin, Cip – ciprofloxacin, Dx – doxycycline, Ak – amikacin, Stri – sulfamethoxazole/trimethoprim, Cld – clindamycin, Ln – linezolid, Tig – tigecycline, Mox – moxifloxacin, Gm – gentamicin, Clr – clarithromycin, Fz – fusidine, Rif – rifampicin, Dpt – daptomycin, Van – vancomycin. CNS – coagulase-negative staphylococci

и рифампицину, и в то же время несколько снизился удельный вес культур, устойчивых к фторхинолонам, доксициклину и кларитромицину (рис. 5), что может

быть связано с особенностями применения АМП в стационаре в указанные промежутки времени.

Большая часть культур *S. aureus* (76,2 %) оказалась устойчива хотя бы к одному препарату. Чаще встречались штаммы, устойчивые к пенициллину (68,8 %). Как уже отмечалось, доля метициллинрезистентных штаммов была небольшой и составила 14,2 %. Такая же картина наблюдалась в отношении других АМП: так, к ципрофлоксацину были резистентны всего 16,2 % культур *S. aureus*, к моксифлоксацину — 14,6 %, кларитромицину — 11,2 %, к гентамицину — 10,4 %, клиндамицину — 6,2 % и доксициклину — 5,8 %.

Наибольшую активность в отношении золотистого стафилококка проявляли амикацин (2,9 % устойчивых изолятов), сульфаметоксазол/триметоприм (1,9 %), рифампицин (0,8 %) и фузидин (0,4 %), не было выявлено штаммов, устойчивых к тигециклину, даптомицину, линезолиду и ванкомицину. Выявлена отрицательная динамика удельного веса метициллинрезистентных штаммов *S. aureus*, он снизился в 2015–2016 гг. по сравнению с 2011–2012 гг. в полтора раза (рис. 6). Аналогичное снижение доли устойчивых культур произошло и к другим АМП — фторхинолонам, доксициклину, гентамицину, кларитромицину, сульфаметоксазолу/триметоприму и амикацину. Однако отрицательная динамика антибиотикорезистентности связана, прежде всего, со снижением распространенности в стационаре штаммов MRSA, при этом резистентность последних осталась на прежнем уровне. Одновременно увеличился удельный вес культур, устойчивых к пенициллину и клиндамицину, появились изоляты с резистентностью к рифампицину. В 2015–2016 гг. все выделенные штаммы были чувствительны к амикацину, фузидину, тигециклину, даптомицину, линезолиду и ванкомицину. В исследовании МАРАФОН, как и в проведенном нами исследовании, не было выявлено культур *S. aureus*, устойчивых к фузиди-

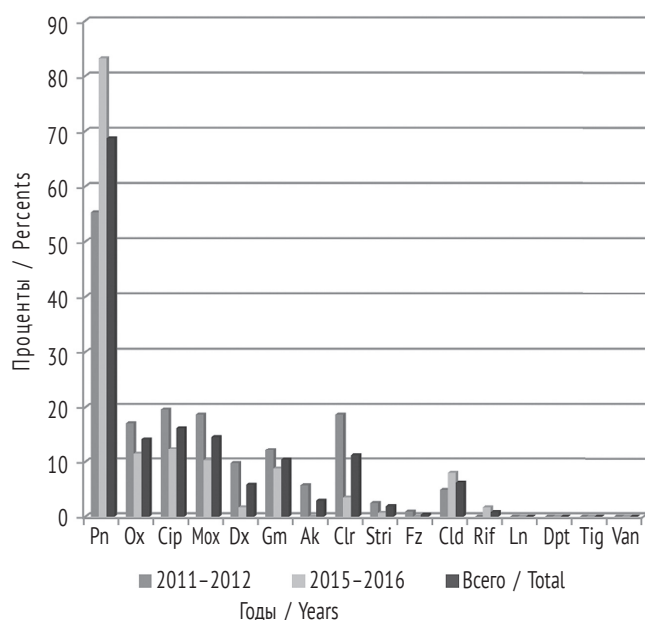


Рис. 6. Динамика устойчивости *S. aureus* к антимикробным препаратам в 2011–2012 и 2015–2016 гг.

Fig. 6. Dynamics of *S. aureus* resistance to antimicrobial drugs in 2011–2012 and 2015–2016

ну, тигециклину, линезолиду и ванкомицину [4]. В то же время в Европе уже регистрируются штаммы *S. aureus*, устойчивые к линезолиду [14], однако пока их удельный вес крайне незначительный (0,1 %).

Устойчивость к АМП у *S. epidermidis* была гораздо более выраженной. Подавляющая их часть была резистентна хотя бы к одному антибиотику (92,3 %). Удельный вес культур *S. epidermidis*, устойчивых к отдельным АМП, был значительно выше, чем среди *S. aureus*. Большинство изолятов было устойчиво к пенициллину (89,6 %), больше половины являлись метициллинрезистентными (73,5 %). Чаше встречались культуры, устойчивые к кларитромицину (71,6 %), сульфаметоксазолу/триметоприму (65,0 %), фторхинолонам (ципрофлоксацину — 60,4 %, моксифлоксацину — 56,2 %), гентамицину (43,5 %), клиндамицину (31,5 %). Значительно меньшая часть штаммов оказалась устойчивой к доксициклину (12,7 %), рифампицину (11,9 %) и фузидину (10,4 %). Наибольшую активность в отношении *S. epidermidis* проявляли линезолид (4,2 %), амикацин (3,1 %), а также тигециклин, даптомицин и ванкомицин, к которым были чувствительны все изученные культуры.

В отличие от *S. aureus*, удельный вес устойчивых к большинству АМП изолятов *S. epidermidis* в 2015–2016 гг. по сравнению с 2011–2012 гг. увеличился (рис. 7). В полтора раза возросла среди них доля метициллинрезистентных изолятов и штаммов, устойчивых к амикацину, более чем в два раза — к клиндамицину и рифампицину,

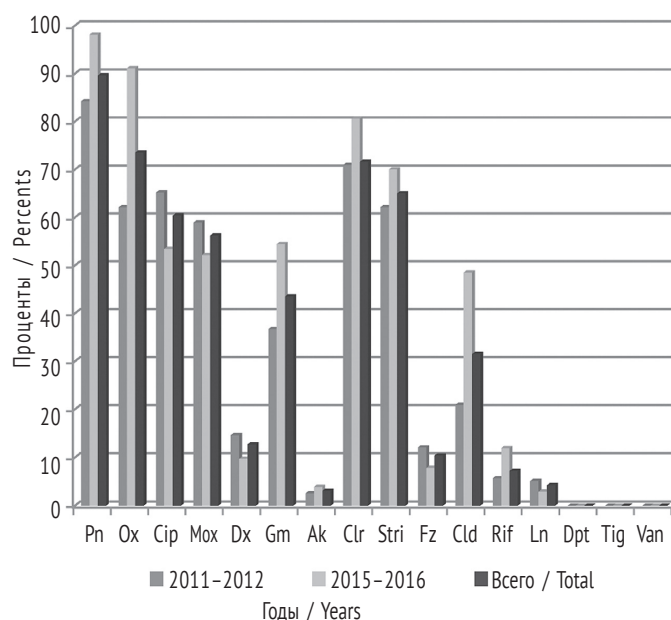


Рис. 7. Динамика устойчивости *S. epidermidis* к антимикробным препаратам в 2011–2012 и 2015–2016 гг.

Fig. 7. Dynamics of *S. epidermidis* resistance to antimicrobial drugs in 2011–2012 and 2015–2016

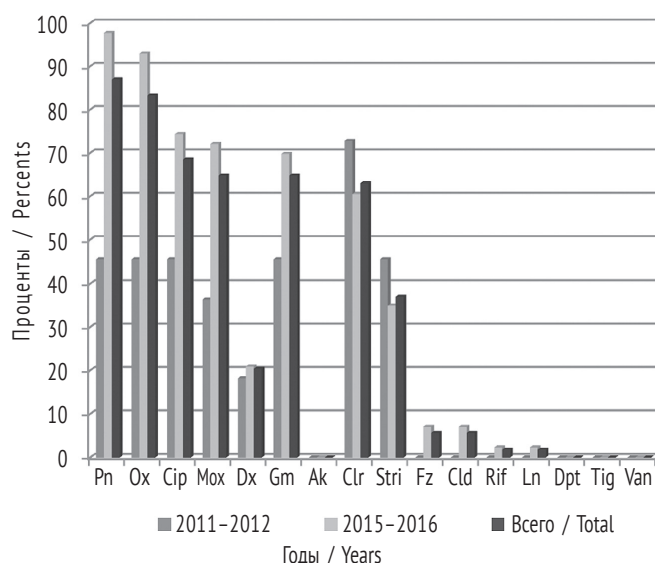


Рис. 8. Динамика устойчивости других коагулазоотрицательных стафилококков к антимикробным препаратам в 2011–2012 и 2015–2016 гг.

Fig. 8. Dynamics of resistance of other CNS to antimicrobial drugs in 2011–2012 and 2015–2016

в меньшей степени вырос удельный вес изолятов с резистентностью к пенициллину, гентамицину, кларитромицину, сульфаметоксазолу/триметоприму. В то же время уменьшилась доля штаммов, устойчивых к доксициклину, фузидину и линезолиду.

Устойчивость других коагулазонегативных стафилококков в стационаре также была на высоком уровне (рис. 8). Несмотря на выявленную

Таблица 2 / Table 2

Видовой состав стафилококков, выделенных в многопрофильном стационаре
Species of staphylococci isolated in multidisciplinary hospital

Антибиотик / Antibiotic	<i>S. aureus</i> , мг/л / mg/l		<i>S. epidermidis</i> , мг/л / mg/l	
	МИК ₅₀ / MIC ₅₀	МИК ₉₀ / MIC ₉₀	МИК ₅₀ / MIC ₅₀	МИК ₉₀ / MIC ₉₀
Пенициллин / Penicillin	≥128	≥128	≥128	≥128
Оксациллин / Oxacillin	0,5	≥128	≥128	≥128
Доксициклин / Doxycycline	0,25	1	2	16
Тигециклин / Tigecycline	0,125	0,5	0,125	0,5
Кларитромицин / Clarithromycin	0,125	32	64	≥128
Клиндамицин / Clindamycin	0,06	0,25	32	≥128
Сульфаметоксазол/триметоприм / Sulfamethoxazole/Trimethoprim	0,06	0,25	≥128	≥128
Ванкомицин / Vancomycin	1	1	1	1
Линезолид / Linezolid	1	2	1	2
Моксифлоксацин / Moxifloxacin	0,25	32	≥128	≥128
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	0,5	64	≥128	≥128
Рифампицин / Rifampicin	0,25	0,5	0,06	64
Фузидин / Fusidin	0,06	0,25	0,125	8
Гентамицин / Gentamicin	0,5	32	64	≥128
Амикацин / Amikacin	1	2	1	8
Даптомицин / Daptomycin	0,25	1	0,5	1

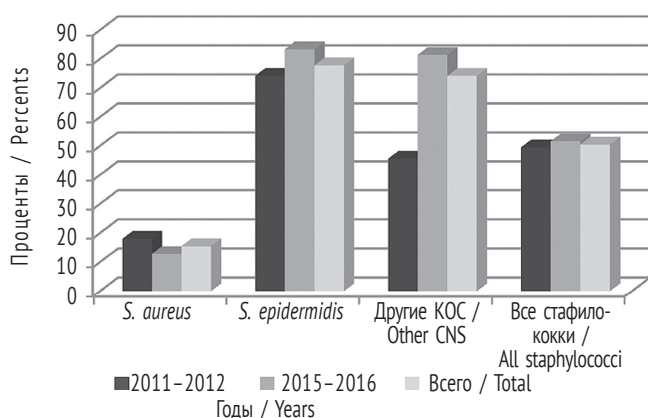


Рис. 9. Динамика удельного веса полирезистентных штаммов стафилококков в 2011–2012 и 2015–2016 гг.

Fig. 9. Dynamics of the proportions of multidrug-resistant staphylococcal strains in 2011–2012 and 2015–2016

тенденцию к увеличению удельного веса штаммов других КОС с резистентностью к большинству АМП в 2015–2016 гг. по сравнению в 2011–2012 гг. оценить достоверность различий в данном исследовании не представляется возможным ввиду ограниченного объема выборки.

Среди стафилококков в стационаре необходимо отметить высокий удельный вес полирезистентных культур (устойчивых к трем и более препаратам раз-

ного механизма действия) — 50,4 % (рис. 9). Доля таких культур среди *S. epidermidis* и других КОС была более чем в пять раз выше (77,7 и 74,1 % соответственно), чем среди *S. aureus* (15,4 %). Удельный вес полирезистентных изолятов стафилококков в 2015–2016 гг. (51,5 %) по сравнению с 2011–2012 гг. (49,4 %) практически не изменился, в то время как доля полирезистентных штаммов *S. aureus* уменьшилась в полтора раза (17,9 и 12,8 % соответственно), а удельный вес полирезистентных изолятов других КОС возрос почти вдвое (45,5 и 81,4 %). Доля таких культур среди *S. epidermidis* также увеличилась, но в меньшей степени (с 74,1 % в 2011–2012 гг. до 83,3 % в 2015–2016 гг.).

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) АМП для стафилококков варьировали в широких интервалах от 0,06 до ≥128 мг/л. МИК₅₀ и МИК₉₀ изученных АМП для штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* представлены в табл. 2. Для золотистого и эпидермального стафилококков одинаковыми оказались МИК₅₀ и МИК₉₀ только пяти АМП (пенициллина, тигециклина, ванкомицина, линезолида и даптомицина), в то время как МИК₅₀ и МИК₉₀ большинства остальных изученных препаратов в отношении *S. epidermidis* были значительно выше, по сравнению с *S. aureus*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, среди стафилококков, выделенных в многопрофильном стационаре, преобладали антибиотикорезистентные культуры (85,4 %), которые чаще встречались среди *S. epidermidis* (92,3 %) и других коагулазоотрицательных стафилококков (92,6 %), чем среди *S. aureus* (76,2 %). Удельный вес метициллинрезистентных и полирезистентных штаммов был в пять раз выше у *S. epidermidis* (73,5 и 77,7 % соответственно) и всех КОС (75,2 и 74,1 % соответственно) по сравнению с *S. aureus* (14,2 и 15,4 %). Была выявлена динамика антибиотикорезистентности стафилококков в стационаре — отрицательная для *S. aureus* (уменьшение в 2015–2016 гг. по сравнению с 2011–2012 гг. в полтора раза доли метициллинрезистентных и полирезистентных изолятов) и положительная для коагулазоотрицательных стафилококков (увеличение удельного веса таких культур почти на 50 %). Уменьшение доли резистентных к ряду отдельных АМП культур *S. aureus* вызвано снижением частоты распространения среди них штаммов MRSA. Наибольшую активность в отношении стафилококков проявляли ванкомицин, даптомицин и тигециклин, к которым были чувствительны все изученные культуры. Из остальных АМП наибольшей активностью обладали линезолид и амикацин, к которым было выявлено всего 2,2 и 2,7 % устойчивых штаммов соответственно. Все штаммы *S. aureus* были чувствительны к линезолиду, высокую активность по отношению к ним сохраняли также фузидин, сульфаметоксазол/триметоприм и рифампицин. Вариабельность устойчивости стафилококков к антимикробным препаратам подтверждает необходимость проведения постоянного мониторинга их антибиотикорезистентности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В. В., Алипов А. Н., Андреев В. А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Т. 2. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

2. Гладин Д.П., Хайруллина А.Р., Королюк А.М., и др. Видовой состав и чувствительность к антибактериальным препаратам стафилококков, выделенных от пациентов многопрофильного детского стационара Санкт-Петербурга // Педиатр. 2021. Т. 12, № 4. С. 15–25. DOI: 10.17816/PED12415-25
3. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н., и др. Справочник по лабораторным методам исследования. Москва: Питер, 2003. 733 с.
4. Козлова Н.С., Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е., Гоик В.Г. Антибиотикорезистентность стафилококков, выделенных из крови // Научное обозрение. 2014. № 3. С. 184–190.
5. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е. Иванова Л.В., и др. Чувствительность к антибактериальным препаратам стафилококков, циркулирующих в многопрофильном стационаре // Проблемы медицинской микологии. 2015. Т. 17, № 4. С. 58–62.
6. Пестова Н.Е., Баранцевич Е.П., Рыбкова Н.С., и др. Изучение эффективности применения метода секвенирования ДНК по фрагменту гена 16s рРНК для идентификации микроорганизмов // Профилактическая и клиническая медицина. 2011. № 4. С. 54–55.
7. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013–2014 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19, № 1. С. 57–62.
8. Руководство по медицинской микробиологии. Кн. III, Т. 1. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика / под ред. А.С. Лабинской, Н.Н. Костюковой. Москва: БИНОМ, 2013. 752 с.
9. Сбойчаков В.Б., Москалев А.В., Андреев В.А., и др. Медицинская микробиология. Санкт-Петербург: ВМедА, 2017. 448 с.
10. Светличная Ю.С., Колосовская Е.Н., Кафтырева Л.А., и др. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 1. С. 9–14.
11. Степанов А.С., Васильева Н.В. Оценка распространенности механизмов устойчивости *Staphylococcus spp.* среди изолятов, выделенных из клинического материала // Проблемы медицинской микологии. 2016. Т. 18, № 3. С. 45–48.
12. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. Москва: БОРГЕС, 2012. 92 с.
13. Шихвердиев Н.Н., Хубулава Г.Г., Марченко С.П., и др. Выбор антибактериального препарата для мест-

- ного применения при профилактике стерильной инфекции // Педиатр. 2017. Т. 8, № 2. С. 89–93. DOI: 10.17816/PED8289-93
14. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of European Antimicrobial resistance surveillance network (EARS-net). 2015. Stockholm: ECDC, 2017. 120 p.
 15. Beceiro A., Tomas M., Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin Microbiol Rev.* 2013. Vol. 26, No. 2. P. 185–230. DOI: 10.1128/CMR.00059-12
 16. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second information supplement. 30th edition. CLSI document M100. V.40 (1). Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020. 332 p.
 17. EUCAST (2017). Guidance Document: Important considerations for breakpoint setting of antibiotic-inhibitor combinations. 2017. 4 p. Режим доступа: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Дата обращения: 01.10.2021.
 18. Otto M. *Staphylococcus epidermidis* the “accidental” pathogen // *Nat Rev Microbiol.* 2009. Vol. 7, No. 8. P. 555–567. DOI: 10.1038/nrmicro2182
 19. Raad I., Alrahwani A., Rolston K. *Staphylococcus epidermidis*: emerging resistance and need for alternative agents // *Clin Infect Dis.* 1998. Vol. 26, No. 5. P. 1182–1187. DOI: 10.1086/520285
 7. Romanov AV, Dekhnich AV, Sukhorukova MV, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial staphylococcus aureus isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study “marathon” 2013–2014. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;19(1):57–62.
 8. Рукководство по медицинскому микробиологии. Кн. III, Т. 1. Opportunistic infectious diseases: etiology, diagnosis. Labinsky AS, Kostukovoy NN, eds. Moscow: BINOM; 2013. 752 p.
 9. Sbojchakov VB, Moskalev AV, Andreev VA, et al. Медицинская микробиология. Saint Petersburg: VMedA; 2017. 448 p.
 10. Svetlichnaya YuS, Kolosovskaya EN, Kaftyreva LA, et al. Microbiological monitoring in epidemiological surveillance for hospital infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2014;(1):9–14.
 11. Stepanov AS, Vasil'eva NV. Widespread of *Staphylococcus spp.* resistance mechanisms in isolates from clinical specimens. *Problems in Medical Mycology.* 2016;18(3):45–48.
 12. Strategiya i taktika primeneniya antimikrobykh sredstv v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii. Rossiyskie Natsional'nye Rekomendatsii. Savel'eva VS, Gel'fanda BR, Yakovleva SV, eds. Moscow: BORGES; 2012. 92 p.
 13. Shihverdiev NN, Hubulava GG, Marchenko SP, et al. Choice of local antibacterial medications for prevention of sternal infection. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2017;8(2):89–93. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED8289-93
 14. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of European Antimicrobial resistance surveillance network (EARS-net). 2015. Stockholm: ECDC; 2017. 120 p.
 15. Beceiro A, Tomas M, Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(2):185–230. DOI: 10.1128/CMR.00059-12
 16. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second information supplement. 30th edition. CLSI document M100. V.40 (1). Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020. 332 p.
 17. EUCAST (2017). Guidance Document: Important considerations for breakpoint setting of antibiotic-inhibitor combinations. 2017. 4 p. Available at: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
 18. Otto M. *Staphylococcus epidermidis* – the “accidental” pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(8):555–567. DOI: 10.1038/nrmicro2182
 19. Raad I, Alrahwani A, Rolston K. *Staphylococcus epidermidis*: emerging resistance and need for alternative agents. *Clin Infect Dis.* 1998;26(5):1182–1187. DOI: 10.1086/520285

REFERENCES

1. Alekseev VV, Alipov AN, Andreev VA, et al. Medicinskie laboratornye tekhnologii. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)
2. Gladin DP, Hajrullina AR, Korolyuk AM, et al. Species composition and sensitivity to antibacterial drugs of staphylococci isolated from patients of a multidisciplinary children's hospital in St. Petersburg. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(4):15–25. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12415-25
3. Danilova LA, Basharina OB, Krasnikova EN, et al. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya. Moscow: Piter; 2003. 733 p. (In Russ.)
4. Kozlova NS, Barantsevich EP, Barantsevich NE, Goik VG. Antibiotic resistance of staphylococci isolated from blood. *Nauchnoe Obozrenie.* 2014;3:184–190.
5. Kozlova NS, Barantsevich NE, Ivanova LV, et al. Susceptibility to antibiotics in nosocomial staphylococci from multidisciplinary hospital. *Problems in Medical Mycology.* 2015;17(4):58–62.
6. Pestova NE, Barantsevich EP, Rybkova NS, et al. Study of the effectiveness of DNA sequencing of the 16s rRNA gene fragment for the identification of microorganisms. *Preventive and Clinical Medicine.* 2011;(4): 57–59.

◆ Информация об авторах

Дмитрий Павлович Гладин — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gladin1975@mail.ru

Надежда Сергеевна Козлова — канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской микробиологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: spbkns@gmail.com

Александр Михайлович Королюк — д-р мед. наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: microb3@mail.ru

Наталья Евгеньевна Баранцевич — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории внутрибольничных инфекций. ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lenabara2003@inbox.ru

Илья Андреевич Баранов — студент лечебного факультета. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vodolaz74@yandex.ru

Алина Рамилевна Хайруллина — студентка факультета «Лечебное дело». ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: alinka_1614@mail.ru

Елена Петровна Баранцевич — д-р мед. наук, профессор, заведующая Научно-исследовательской лабораторией внутрибольничных инфекций. ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lenabara2003@inbox.ru

◆ Information about the authors

Dmitry P. Gladin – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology & Immunology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gladin1975@mail.ru

Nadezhda S. Kozlova – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Microbiology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spbkns@gmail.com

Alexander M. Korolyuk – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Microbiology, Virology & Immunology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: microb3@mail.ru

Natalia E. Barantsevich – Junior Researcher, Research Laboratory of Nosocomial Infections. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lenabara2003@inbox.ru

Ilya A. Baranov – Student of faculty General Medicine. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vodolaz74@yandex.ru

Alina R. Khairullina – Student of faculty General Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alinka_1614@mail.ru

Elena P. Barantsevich – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Research Laboratory of Nosocomial Infections. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lenabara2003@inbox.ru