

## Спектр антибиотикорезистентности клинических изолятов стрептококков групп С и G, патогенных для человека

Ю.Ю. Ильясов<sup>1</sup>, Е.С. Лыгина<sup>2</sup>, А.В. Дмитриев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> НИИ экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Новый университет Лиссабона, Лиссабон, Португалия

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

В представленной работе проведено исследование спектра резистентности к антимикробным препаратам коллекции стрептококков групп С и G, состоящей из 69 штаммов стрептококков: 58 штаммов *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* и 11 штаммов *Streptococcus anginosus*. Определение чувствительности к антимикробным препаратам осуществлялось диско-диффузионным методом (МУК 4.12.1890-04) с использованием стандартизованных дисков (НИЦФ, Санкт-Петербург). Пенициллины сохраняли активность в отношении 100% штаммов

коллекции. Чувствительными среди *S. anginosus* и *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* к макролидам были от 5,8 до 26,1%, к препаратам тетрациклинового ряда – от 10,1 до 18,8% соответственно. Исследование показало, что бета-лактамы антибактериальные препараты и ванкомицин являются наиболее активными в отношении протестированных штаммов коллекции стрептококков групп С и G.

**Ключевые слова:** *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, *Streptococcus anginosus*, антибиотикорезистентность.

### Antimicrobial Resistance of Clinical Isolates of Streptococci Group C and G

Yu.Yu. Ilyasov<sup>1</sup>, E.S. Lygina<sup>2</sup>, A.V. Dmitriev<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Universidade Nova de Lisboa, Faculdade Ciencia e Tecnologia, Lisbon, Portugal

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

We tested antimicrobial susceptibility of retrospective collection of clinical strains group C and G streptococci (69 strains including 58 strains of *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* and 11 strains of *Streptococcus anginosus*). Susceptibility testing was performed by disc-diffusion method according to Russian national guidelines. Penicillins, as well as cephalosporins and vancomycin were active against all tested strains. Susceptibility of

*S. anginosus* and *S. dysgalactiae* subspecies *equisimilis* to macrolides was from 5.8% to 26.1%, to tetracyclines – from 10.1% to 18.8%, respectively.

**Key words:** *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*, *Streptococcus anginosus*, antimicrobial resistance.

Контактный адрес:

Александр Валентинович Дмитриев

Эл. почта: admtriev10@yandex.ru

## Введение

Среди более чем 18 видов бактерий, имеющих медицинское значение и причисленных к важнейшим патогенам человека, стрептококки играют особую роль. По медицинской значимости они занимают второе место после стафилококков. Среди стрептококков, патогенных для человека, с середины 80-х гг. XX столетия во многих странах мира наблюдается рост заболеваемости, обусловленной *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* и *Streptococcus pneumoniae* [1, 2]. Согласно классификации R. Lancefield, стрептококки дифференцируют на различные серологические группы (от А до М) в зависимости от структуры полисахарида, входящего в состав клеточной стенки. В последние годы значительно возрос удельный вес инфекций, вызванных стрептококками групп С и G [3–5]. Эти микроорганизмы являются этиологическими агентами инфекционных заболеваний кожи и мягких тканей, слизистых верхних дыхательных путей и ЛОР органов, эпителия кишечника и мочеполового тракта [3, 6]. Они могут вызывать такие заболевания, как эндокардит, менингит, синдром токсического шока и др. [7]. Кроме того, стрептококки групп С и G способны вызывать заболевания животных, такие как мастит, лимфаденит и заболевания респираторного тракта [8].

Стрептококки групп С и G, способные вызывать заболевания человека, представлены тремя видами: *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, *Streptococcus constellatus* и *Streptococcus anginosus* [9]. При этом, *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* и *S. anginosus* могут относиться как к группе С, так и к группе G, тогда как *S. constellatus* – только к группе С. В настоящее время в литературе описывается всё большее количество случаев заболеваний и их осложнений, вызванных *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* и *S. anginosus* [4, 10]. Поэтому изучение этих этиологических агентов является актуальной задачей.

Для врача-клинициста одной из важнейших характеристик выделенного штамма микроорганизма является спектр его чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП). Этот спектр зависит от многих причин, и часто генетически детерминированная устойчивость к АБП не проявляется фенотипически. В мировой литературе появляется всё больше данных о резистентности различных видов стрептококков даже к пенициллину, что делает важной задачей выявление приобретенной резистентности к АБП у природно-чувствительных к ним микроорганизмов [11–13]. Препаратами выбора для лечения инфекций, выз-

ванных стрептококками, в большинстве случаев являются бета-лактамы антибиотики. Исходя из этого, антибактериальная терапия назначается эмпирически. В настоящее время систематических исследований спектра резистентности стрептококков групп С и G к АБП в различных странах мира, и в России в частности, проводилось мало, а в последние годы описаны рост приобретённой резистентности у стрептококков групп С и G, и рост числа заболеваний, вызванных этими стрептококками [10]. Учитывая вышесказанное, выделение чистых культур возбудителей и определение спектра их антибиотикорезистентности является важной эпидемиологической задачей.

## Материалы и методы

В работе были использованы 69 штаммов стрептококков групп С и G из коллекции Отдела молекулярной микробиологии ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН. Они были выделены в различных регионах мира за последние 15 лет от пациентов с фарингитами, тонзиллитами, вульвовагинитами и идентифицированы как *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (58 штаммов) и *S. anginosus* (11 штаммов) [14].

Микроорганизмы культивировали на плотной питательной среде Columbia Base Agar (HiMedia, Индия) с добавлением 4% инактивированной лошадиной сыворотки и 3% человеческой эритроцитарной массы, жидкой питательной среде Todd-Hewitt Broth (HiMedia) при температуре 37 °С. Определение серологической группы стрептококков проводили с использованием наборов диагностикумов фирмы «Аквапаст» (Санкт-Петербург) в соответствии с инструкцией производителя. Определение спектра антибиотикорезистентности осуществлялось диско-диффузионным методом (МУК 4.12.1890-04) с использованием стандартизованных дисков (НИЦФ, Санкт-Петербург) на сложной питательной среде, приготовленной на основе агара Мюллера–Хинтона с добавлением 4% инактивированной лошадиной сыворотки и 3% крови. Чувствительность микроорганизмов определяли к следующим антибактериальным препаратам: ципрофлоксацину, офлоксацину, тетрациклину, эритромицину, амоксициллину/клавуланату, амикацину, ванкомицину, цефепиму и цефтриаксону.

## Результаты исследования

Все штаммы коллекции были чувствительны к ванкомицину и амоксициллину (амоксициллину/клавуланату) (таблица). Цефалоспорины также были высокоактивны в отношении стрептококков групп С и G, что соответствует данным других

## Чувствительность штаммов стрептококков групп С и G к антибактериальным препаратам

Антибиотики	Количество штаммов, абс. (%)					
	Ч		УР		Р	
	<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	<i>S. anginosus</i>	<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	<i>S. anginosus</i>	<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	<i>S. anginosus</i>
Фторхинолоны:						
ципрофлоксацин	22 (31,9)	6 (8,7)	28 (40,6)	5 (7,2)	8 (11,6)	0
офлоксацин	42 (60,9)	8 (11,6)	9 (13,1)	3 (4,3)	7 (10,1)	0
Тетрациклины:						
тетрациклин	13 (18,8)	8 (11,6)	6 (8,7)	1 (1,5)	39 (56,5)	2 (2,9)
Макролиды:						
эритромицин	18 (26,1)	4 (5,8)	28 (40,6)	2 (2,9)	12 (17,4)	5 (7,2)
Пенициллины:						
амоксциллин/ клавуланат	58 (84)	11 (16)	0	0	0	0
Аминогликозиды:						
амикацин	2 (2,9)	4 (5,8)	0		56 (81,2)	7 (10,1)
Цефалоспорины:						
цефтриаксон	58 (84)	11 (16)	0	0	0	0
цефепим	58 (84)	11 (16)	0	0	0	0
Гликопептиды:						
ванкомицин	58 (84)	11 (16)	0	0	0	0

авторов [4, 15]. Чувствительными к цефепиму и цефтриаксону были 100% изученных штаммов.

При оценке чувствительности к фторхинолонам было обнаружено, что только 28 (40,6%) из 69 штаммов были чувствительны к ципрофлоксацину (22 штамма *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* и 6 штаммов *S. anginosus*). В то же время офлоксацин обладал несколько большей активностью – чувствительными оказались 50 (72,5%) из 69 штаммов коллекции (см. таблицу).

Активность препаратов тетрациклинового ряда находится на достаточно низком уровне: к тетрациклину оказались чувствительны 21 (30,4%) из 69 штаммов.

К амикацину были устойчивы 63 (91,3%) из 69 штаммов коллекции, при этом чувствительными к нему были лишь 6 штаммов (2 штамма *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* и 4 штамма *S. anginosus*).

В целом, только 4 (5,8%) из 69 штаммов были чувствительны ко всем антимикробным агентам, использованным в этой работе: 2 штамма *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (группа G) и 2 штамма *S. anginosus* (по одному из групп С и G).

## Обсуждение результатов

Одним из наиболее важных аспектов работы врача-клинициста является получение данных о

спектре антибиотикорезистентности каждого конкретного штамма микроорганизма, что позволяет добиться эффективной терапии и скорейшего излечения. Следует отметить, что данная работа представляет собой первое комплексное исследование большой коллекции штаммов стрептококков групп С и G. В результате исследования было выявлено, что 35 (50,7%) из 69 штаммов были устойчивы к трём и более антибактериальным препаратам. Поскольку данных по систематическим исследованиям спектра антибиотикорезистентности стрептококков групп С и G в различных странах мира крайне мало [16–18], трудно сопоставить наши результаты с данными, полученными в других странах. Тем не менее, учитывая, что количество описанных случаев заболеваний, вызванных стрептококками групп С и G, не уменьшается, а, наоборот, увеличивается, данное исследование является необходимым при разработке стандартов терапии, адаптированных к конкретным территориям.

В настоящей работе у многих антибактериальных препаратов была отмечена низкая активность в отношении стрептококков групп С и G. Так, например, к препаратам тетрациклинового ряда, ципрофлоксацину и амикацину были устойчивы более 60% штаммов, что не позволяет их рекомендовать в качестве средств адекватной терапии.

Анализ полученных в настоящем исследовании данных показал, что пенициллины, цефалоспорины III и IV поколения и ванкомицин являются наиболее активными в отношении исследованных

штаммов стрептококков: к этим препаратам были чувствительны все использованные штаммы стрептококков групп С и G, патогенных для человека.

#### Благодарности:

Работа поддержана проектом NANO-GUARD № 269138.

Выражаем благодарность д.б.н. **Т.В. Гупаловой** (отдел молекулярной микробиологии ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН) и врачу-бактериологу **О.А. Каменевой** (бактериологическая лаборатория ДГБ № 22, Санкт-Петербург) за помощь в сборе коллекции.

#### Литература

1. Fischetti V.A., et al. 2000. Gram-positive pathogens. ASM Press, Washington, D.C.
2. Lindahl G., Stalhammar-Carlemalm M., Areschoug T. Surface proteins of *Streptococcus agalactiae* and related proteins in other bacterial pathogens. Clin Microbiol Reviews 2005; 18(1):102-27.
3. Rausch J., Foca M. Necrotizing fasciitis in a pediatric patient caused by Lancefield group G *streptococcus*: case report and brief review of the literature. Case Report Med 2011;:671365.
4. Kittang B.R., Langeland N., Skrede S., Mylvaganam H. Two unusual cases of severe soft tissue infection caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. J Clin Microbiol 2010, 48(4):1484-7.
5. Suemori S., Sawada A., Komori S., Mochizuki K., Ohkusu K., Takemura H. Case of endogenous endophthalmitis caused by *Streptococcus equisimilis*. Clin Ophthalmol 2010, 4:917-8.
6. Reissmann S., Friedrichs C., Rajkumari R., et al. Contribution of *Streptococcus anginosus* to infections caused by groups C and G streptococci, Southern India. Emerg Infect Dis 2010, 16(4):656-63.
7. Hashikawa S., Iinuma Y., Furushita M., et al., Characterization of group C and G streptococcal strains that cause streptococcal toxic shock syndrome. J Clin Microbiol 2004, 42(1):186-92.
8. Timoney J. F. The pathogenic equine streptococci. Vet Res 2004, 35:397-409.
9. Woo P.C., Fung A.M., Lau S.K., Wong S.S., Yuen K.Y. Group G beta-hemolytic streptococcal bacteremia characterized by 16S ribosomal *ma* gene sequencing. J Clin Microbiol 2001, 39(9):3147-55.
10. Savini V., Catavittello C., Talia M., et al. -Lactam failure in treatment of two group G *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* pharyngitis patients. J Clin Microbiol 2008, 46(2):814-6.
11. Maeda Y., Goldsmith C.E., Coulter W.A., et al. Comparison of minimum inhibitory concentration by broth microdilution testing versus standard disc diffusion testing in the detection of penicillin, erythromycin and ciprofloxacin resistance in viridans group streptococci. J Med Microbiol 2011, 60(12):1782-6.
12. Maeda Y., Elborn J.S., Parkins M.D., et al. Population structure and characterization of viridans group streptococci (VGS) including *Streptococcus pneumoniae* isolated from adult patients with cystic fibrosis (CF). J Cyst Fibros 2011, 10(2):133-9.
13. Yang Q., Xu Y., Chen M., et al. *In vitro* activity of cefditoren and other comparators against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* causing community-acquired respiratory tract infections in China. Diagn Microbiol Infect Dis 2012, 73(2):187-91.
14. Ильясов Ю.Ю., Biswas I., Тотолян А.А., Дмитриев А.В. Метод дифференциальной ПЦР-диагностики стрептококков групп С и G. Клин лабор диагностика 2011, 2:40-3.
15. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В., и соавт. Антибиотикорезистентность *S. pyogenes* в России. Клин микробиол антимикроб химиотер 2005; 7(2):154-66.
16. Biedenbach D.J., Toleman M.A., Walsh T.R., Jones R.N. Characterization of fluoroquinolone-resistant beta-hemolytic *Streptococcus* spp. isolated in North America and Europe including the first report of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2004). Diagn Microbiol Infect Dis 2006, 55(2):119-27.
17. Lloyd C.A., Jacob S.E., Menon T. Antibiotic resistant beta-hemolytic streptococci. Indian J Pediatr 2007, 74(12):1077-80.
18. Petrovski K.R., Laven R.A., Lopez-Villalobos N. A descriptive analysis of the antimicrobial susceptibility of mastitis-causing bacteria isolated from samples submitted to commercial diagnostic laboratories in New Zealand (2003-2006). N Z Vet J 2011, 59(2):59-66.