

АНТИМИКРОБНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *Streptococcus pneumoniae* В РОССИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (фаза А проекта ПеГАС-I)

Р.С. Козлов¹, О.И. Кречикова¹, О.В. Сивая², Л.И. Ахметова³, Л.А. Вишнякова⁴,
Е.Н. Гугуцидзе⁵, В.Н. Ильина⁶, Л.К. Катосова⁷, В.А. Курчавов⁸, В.Б. Кузин⁹,
Н.Е. Марусина¹⁰, Е.А. Молодова¹¹, И.Г. Мултых¹¹, А.Л. Павлов¹²,
А.И. Синопальников¹³, И.В. Смирнов¹⁴, Ю.Г. Тихонов¹³, М.Е. Фаустова⁴,
В.А. Ларченко¹⁵, Л.С. Страчунский¹

¹ НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск

² Кафедра клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск

³ Городской центр лабораторной диагностики болезней матери и ребенка, Екатеринбург

⁴ Государственный центр пульмонологии Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

⁵ Центральная клиническая больница Управления делами Президента РФ, Москва

⁶ Областная клиническая больница, Новосибирск

⁷ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

⁸ Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова, Москва

⁹ Городская инфекционная больница № 23, Нижний Новгород

¹⁰ Детская республиканская клиническая больница, Казань

¹¹ Клинический диагностический центр, Краснодар

¹² Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

¹³ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

¹⁴ Городская клиническая больница № 11, Рязань

¹⁵ Контрактно-исследовательская организация «ИннФарм», Смоленск

Цель исследования — определить структуру резистентности к антимикробным препаратам клинических штаммов пневмококков в различных регионах России.

Материал и методы исследования. В исследование включены 210 штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в 15 центрах Центрального (Москва — 5 центров, Казань, Нижний Новгород, Рязань), Северо-Западного (Смоленск, Санкт-Петербург) и Южного (Краснодар) регионов России, на Урале (Екатеринбург) и в Сибири (Новосибирск, Томск). Чувствительность к 19 антимикробным препаратам — пенициллину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму, цефепиму, эритромицину, азитромицину, кларитромицину, мидекамицину, мидекамицина ацетату, спирамицину, клиндамицину, тетрациклину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, хлорамфениколу, котримоксазолу, рифампицину и ванкомицину — определяли методом микроразведений в бульоне в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS, США).

Результаты исследования. β-Лактамные антибиотики сохраняют высокую *in vitro* активность в отношении исследованной популяции пневмококков: нечувствительность (частота умеренно резистентных и резистентных штаммов) к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату составила 0,5%, к цефотаксиму и цефепиму — 2%, к пенициллину — 9%. Устойчивость к макролидам (эритромицину, азитромицину, кларитромицину, мидекамицину, мидекамицина ацетату, спирамицину) колебалась от 2 до 6%. Хлорамфеникол, клиндамицин и рифампицин сохраняли также относительно высокую активность: нечувствительные штаммы составили 5, 2 и 1%, соответственно. Не выявлено резистентности к левофлоксацину и ванкомицину. Самый высокий процент нечувствительных штаммов (27 и 33% соответственно) отмечен к тетрациклину и ко-тримоксазолу. Полирезистентность у пневмококков (устойчивость к 3 и более классам препаратов) встречалась в 8%.

Выводы. β-Лактамы (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины III), респираторные фторхинолоны (левофлоксацин), макролиды и ванкомицин являются наиболее активными препаратами в отношении протестированных штаммов. Высокая резистентность к ко-тримоксазолу и тетрациклину диктует необходимость ограничения использования данных препаратов для лечения пневмококковых инфекций.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, пневмококки, антимикробная резистентность.

Статья опубликована в журнале «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия», 2002, Том 4, № 3.

Печатается с разрешения редакции журнала.

Адрес для переписки: Козлов Роман Сергеевич

214019, Смоленск, а/я 5

Эл. почта: roman@antibiotic.ru

**АНТИМІКРОБНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE В РОСІЇ:
РЕЗУЛЬТАТИ ПРОСПЕКТИВНОГО
БАГАТОЦЕНТРОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
(фаза А проекту PeГАС–І)**

*Р.С. Козлов, О.І. Кречикова, О.В. Сива,
Л.І. Ахметова, Л.А. Вишнякова, Е.Н. Гугуцидзе,
В.Н. Ільїна, Л.К. Катосова, В.А. Курчавов,
В.Б. Кузін, Н.Е. Марусина, Е.А. Молодова,
І.Г. Мультих, А.Л. Павлов, А.І. Синопальников,
І.В. Смирнов, Ю.Г. Тихонов, М.Е. Фаустова,
В.А. Ларченко, Л.С. Страчунський*

Мета дослідження — визначити структуру резистентності до антимікробних препаратів клінічних штамів пневмококів в різних регіонах Росії.

Матеріал і методи дослідження. В дослідження включені 210 штамів *Streptococcus pneumoniae*, виділених у 15 центрах Центрального (Москва — 5 центрів, Казань, Нижній Новгород, Рязань), Північно-Західного (Смоленськ, Санкт-Петербург) і Південного (Краснодар) регіонів Росії, на Уралі (Єкатеринбург) і в Сибіру (Новосибірськ, Томськ). Чутливість до 19 антимікробних препаратів — пеніциліну, амоксициліну, амоксициліну/клавуланату, цефотаксиму, цефепіму, еритроміцину, азитроміцину, кларитроміцину, мідекаміцину, мідекаміцина ацетату, спіраміцину, кліндаміцину, тетрацикліну, ципрофлоксацину, левофлоксацину, хлорамфеніколу, ко-тримоксазолу, рифампіцину і ванкоміцину — визначали методом мікророзведень в бульйоні у відповідності до рекомендацій Національного комітету з клінічних лабораторних стандартів (NCCLS, США).

Результати дослідження. β-лактамі антибіотики зберігають високу *in vitro* активність у відношенні дослідженої популяції пневмококів: нечутливість (частота помірно резистентних і резистентних штамів) до амоксициліну та амоксициліну/клавуланату склала 0,5%, до цефотаксиму і цефепіму — 2%, до пеніциліну — 9%. Стійкість до макролідів (еритроміцину, азитроміцину, кларитроміцину, мідекаміцину, мідекаміцина ацетату, спіраміцину) коливалася від 2 до 6%. Хлорамфенікол, кліндаміцин і рифампіцин зберігали також відносно високу активність: нечутливі штами склали 5, 2 і 1%, відповідно. Не виявлено резистентності до левофлоксацину і ванкоміцину. Найбільший відсоток нечутливих штамів (27 і 33% відповідно) відмічений до тетрацикліну і ко-тримоксазолу. Полірезистентність у пневмококів (стійкість до 3 і більше класів препаратів) зустрічалась у 8%.

Висновки. β-лактами (амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, цефалоспорины III), респіраторні фторхінолони (левофлоксацин), макроліди і ванкоміцин є найбільше активними препаратами у відношенні протестованих штамів. Висока резистентність до ко-тримоксазолу і тетрацикліну диктує необхідність обмеження використання даних препаратів для лікування пневмококових інфекцій.

Ключові слова: *Streptococcus pneumoniae*, пневмококи, антимікробна резистентність.

**ANTIMICROBIAL RESISTANCE
OF *Streptococcus Pneumoniae* IN DIFFERENT
REGIONS OF RUSSIA: RESULTS
OF PROSPECTIVE MULTICENTRE STUDY
(phase A of project PeHAS–I)**

*R.S. Kozlov, O.I. Kretchikova, O.V. Sivaya,
L.I. Akhmetova, L.A. Vishnyakova, E.N. Gugutsidze,
V.N. Ilyina, L.K. Katosova, V.A. Kurchavov,
V.B. Kuzin, N.E. Marusina, E.A. Molodova,
I.G. Mulykh, A.L. Pavlov, A.I. Sinopalnikov,
I.V. Smirnov, Yu.G. Tikhonov, M.E. Faustova,
V.A. Larchenko, L.S. Stratchounski*

Objective. To determine the structure of antimicrobial resistance of clinical isolates of pneumococci in different regions of Russia.

Materials and methods. A total of 210 *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in 15 centres of Central (Moscow — 5 centers, Kazan, Nizniy Novgorod, Ryzan), North-Western (Smolensk, St. Petersburg), Southern (Krasnodar) regions, Urals (Ekaterinburg) and Siberia (Novosibirsk, Tomsk) were included in this study. Susceptibility to 19 antimicrobials — penicillin G, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, cefotaxime, cefepime, erythromycin, azithromycin, clarithromycin, midecamycin, midecamycin acetate, spiramycin, clindamycin, tetracycline, ciprofloxacin, levofloxacin, chloramphenicol, cotrimoxazole, rifampicin and vancomycin — was determined by broth microdilution in accordance with NCCLS recommendations.

Results. β-Lactams sustain high *in vitro* activity against studied population of pneumococci: non susceptibility (percentage of both intermediate and fully resistant isolates) to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate was 0,5%, to cefotaxime and cefepime — 2%, to penicillin G — 9%. Resistance to studied macrolides/azalide (erythromycin, azithromycin, clarithromycin, midecamycin, midecamycin acetate, spiramycin) varied from 2 to 6%. Chloramphenicol, clindamycin and rifampicin also sustained high activity (proportion of nonsusceptible strains was 5, 2 and 1% respectively). No resistance to levofloxacin and vancomycin was found. The highest percentage of nonsusceptible isolates (27 and 33% respectively) was determined to tetracycline and cotrimoxazole. Multi-resistance (defined as resistance to 3 and more classes of antimicrobials) was found in 8% of strains.

Conclusions. β-Lactams and macrolides might be recommended as drugs of choice for the therapy of pneumococcal infections. Respiratory fluoroquinolones (levofloxacin) are highly active against pneumococci. High resistance to cotrimoxazole and tetracycline dictates the necessity to limit use of these antimicrobials for the therapy of the above infections.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, pneumococci, antimicrobial resistance.

ВВЕДЕНИЕ

Streptococcus pneumoniae является одним из основных возбудителей инфекций дыхательных путей, таких, как внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита, острый синусит, острый средний отит. Пневмококки также вызывают менингит, бактериемию и первичный перитонит.

Эмпирическая антимикробная терапия пневмококковых инфекций предполагает наличие достоверных региональных и локальных данных о резистентности их возбудителей к наиболее часто используемым препаратам. Разработка национальных стандартов (протоколов) терапии различных болезней диктует необходимость учета особенностей структуры и механизмов резистентности микробов в соответствующей стране.

В последнее десятилетие особую актуальность в США и ряде стран Европы приобрели появление и распространение пенициллино- и макролидорезистентных пневмококков [1, 2].

Принимая во внимание указанное, а также увеличение потока туристов в страны (Испания, Португалия, США и др.) с высокой распространенностью *антибиотикорезистентных пневмококков* (АРП), представляется целесообразным проведение мониторинга резистентности к антимикробным препаратам клинических штаммов *S. pneumoniae* в различных регионах России. Полученные данные могут являться основой для создания и оптимизации рекомендаций по эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

Исследование чувствительности пневмококков, относящихся к «привередливым» микроорганизмам, — трудоемкий и дорогостоящий процесс, обусловленный необходимостью применения особых питательных сред, реагентов и специального оборудования, которые недоступны для большинства российских лабораторий. Вследствие этого наиболее обоснованно проведение проспективных многоцентровых исследований с определением чувствительности в одной референтной лаборатории.

Для обеспечения сравнимости получаемых данных с результатами международных исследований критически важным является использование общепринятых рекомендаций и критериев интерпретации результатов, в частности метода микроразведения в бульоне, и критериев *Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS)*.

Цель данного исследования — определение структуры резистентности к антимикробным препаратам клинических штаммов пневмококков в различных регионах России.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная работа является проспективным многоцентровым микробиологическим исследованием. В каждом из 15 центров-участников в 1999–2000 гг. проводился отбор последовательных клинически

значимых штаммов пневмококков, выделенных от пациентов с инфекциями различной локализации.

Материалом для микробиологического исследования служили мокрота, кровь, спинномозговая жидкость, содержимое синусов, отделяемое из среднего уха, жидкость, полученная при *бронхоальвеолярном лаваже* (БАЛ) и др.

Центры-участники были обеспечены питательными средами, в частности агаром «Колумбия» (bioMérieux, Франция), дисками с оптохином (bioMérieux, Франция) для предварительной идентификации и транспортной средой (модифицированная среда Дорсэ, Смоленск) для пересылки штаммов в центральную микробиологическую лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск).

В центральной лаборатории для субкультивирования *S. pneumoniae* использовали агар «Колумбия» (bioMérieux, Франция) с добавлением 5% дефибринированной крови. Инкубация проводилась в атмосфере с повышенным (3–7%) содержанием CO₂ при температуре 35 °С в течение 24 ч.

Пневмококки реидентифицировали на основе морфологии колоний на кровяном агаре, наличия α-гемолиза, чувствительности к оптохину, лизиса в присутствии солей желчных кислот с 10% раствором дезоксихолата натрия (Sigma, США) и/или положительных результатов латекс-агглютинации с использованием Slidex Pneumo-Kit (bioMérieux, Франция).

После реидентификации штаммы хранили в пробирках с триптиказосоевым бульоном (bioMérieux, Франция) с добавлением 10% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре — 70 °С.

В соответствии с рекомендациями NCCLS исследование чувствительности *S. pneumoniae* с определением *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) проводили методом микроразведения в катион-сбалансированном бульоне Мюллера–Хинтон (Becton Dickinson, США) с добавлением лизированной лошадиной крови в итоговой концентрации 2,5%.

При тестировании использовали двойные серийные разведения химически чистых субстанций антибиотиков: пенициллина (Sigma, Германия), амоксициллина (Sigma, Германия), амоксициллина/клавуланата (Glaxo SmithKline, Великобритания), цефотаксима (Aventis Pharma, Франция), цефепима (Bristol-Myers Squibb, США), эритромицина (Sigma, Германия), азитромицина (Pliva, Хорватия), кларитромицина (KRKA, Словения), мидекамицина (KRKA, Словения), мидекамицина ацетата (KRKA, Словения), спирамицина (Aventis Pharma, Франция), клиндамицина (Sigma, Германия), тетрациклина (Sigma, Германия), ципрофлоксацина (Sigma, Германия), левофлоксацина (Aventis Pharma, Франция), хлорамфеникола (Fluka, Германия), ко-тримоксазола

(Sigma, Германия), рифампицина (Fluka, Германия), ванкомицина (Eli Lilly, США) в микротитровальных планшетах (Медполимер, Санкт-Петербург).

Из чистой суточной культуры готовили бактериальную суспензию, соответствующую по мутности 0,5 по стандарту МакФарланда. Суспензию вносили в лунки микротитровальных планшетов с помощью многоканальных пипеток (Dynatech, Германия). После этого планшеты инкубировали при температуре 35 °С в течение 20–24 ч в обычных атмосферных условиях.

Интерпретацию результатов и контроль качества с использованием контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619 проводили при каждой постановке чувствительности в соответствии со стандартами NCCLS (2001). Критерии интерпретации результатов и допустимые значения МПК для контрольного штамма представлены в табл. 1.

Ввод, статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, версия 7.0, SAS, версия 6.12 (SAS Institute, США) и M-Lab (НИИХ, Смоленск).

Для сравнения регионов по резистентности использовали критерий Фишера с поправкой на множественные сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовали 210 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в 15 центрах (рис. 1) Центрального (Москва – 5 центров, Казань, Нижний Новгород, Рязань), Северо-Западного (Смоленск, Санкт-Петербург) и Южного (Краснодар) регионов России, на Урале (Екатеринбург) и в Сибири (Новосибирск, Томск).

Структура клинического материала, из которого были выделены штаммы, представлена на рис. 2.

Большинство штаммов пневмококков (82,9%, $n=174$) выделено из респираторных образцов: мокрота – 130 (62%), содержимое синуса – 18 (8,7%), жидкое отделяемое из среднего уха – 14 (6,7%), жидкость, полученная при БАЛ, – 12 (5,5%).

Из ликвора получено 20 (9,5%) штаммов, из крови – 7 (3,3%).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

β-Лактамы

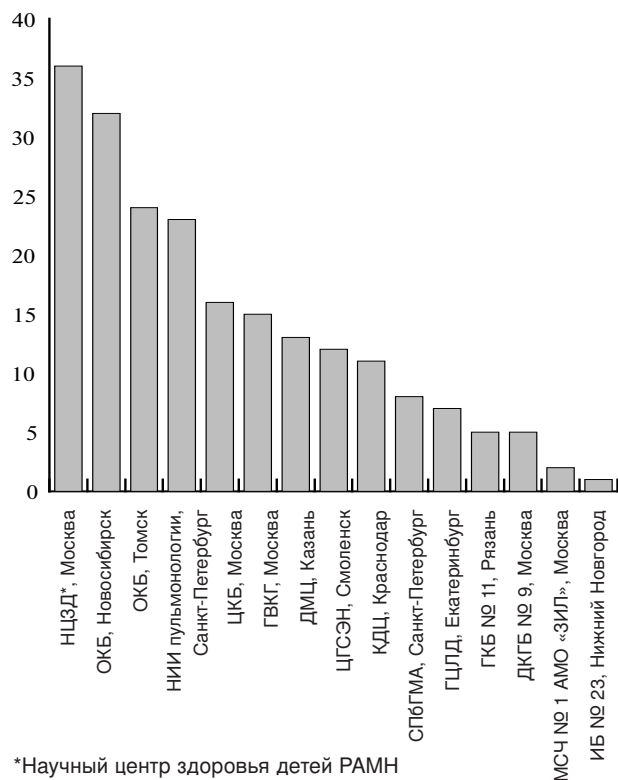
Как видно из данных табл. 2, к пенициллину были нечувствительны 9% штаммов пневмококков, из них 7% обладали умеренной резистентностью (МПК – 0,12–1 мг/л) и 2% – высокой (МПК ≥ 2 мг/л).

Анализ пенициллинорезистентности пневмококков в отдельных регионах (табл. 3) показал, что в Сибири частота резистентных штаммов

Таблица 1
Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *S. pneumoniae* к антибиотикам (МПК, мг/л) и диапазоны МПК (мг/л) для контрольного штамма [3]

Антибиотик	Чувствительный	Умеренно резистентный	Резистентный	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619
Пенициллин	≤0,06	0,12–1	≥2	0,25–1
Амоксициллин	≤2	4	≥8	0,03–0,12
Амоксициллин/клавуланат	≤2	4	≥8	0,03–0,12
Цефотаксим	≤0,5	1	≥2	0,03–0,12
Цефепим	≤0,5	1	≥2	0,06–0,25
Эритромицин	≤0,25	0,5	≥1	0,03–0,12
Азитромицин	≤0,5	1	≥2	0,06–0,25
Кларитромицин	≤0,25	0,5	≥1	0,03–0,12
Мидекамицин*	≤1	–	≥1	0,03–128
Мидекамина ацетат* (миокамин)	≤1	–	≥1	0,03–128
Спирамицин*	≤1	–	>4	0,03–64
Клиндамицин	≤0,25	0,5	≥1	0,03–0,012
Тетрациклин	≤2	4	≥8	0,12–1,0
Ципрофлоксацин	–	–	–	–
Левифлоксацин	≤2	4	≥8	0,5–2
Хлорамфеникол	≤4	–	≥8	2–8
Ко-тримоксазол	≤0,5	–	≥4	0,12–1
Рифампицин	≤1	2	≥4	0,015–0,06
Ванкомицин	≤1	–	–	0,12–0,5

* Критерии Французского общества микробиологов [15].



*Научный центр здоровья детей РАМН

Рис. 1. Количество штаммов *S. pneumoniae*, полученных из 15 центров

(3,9%) достоверно выше, чем в Москве (0%, $p < 0,0003$). При сравнении устойчивости к пенициллину пневмококков в остальных регионах статистически значимой разницы не получено.



Рис. 2. Клинический материал, из которого были выделены *S. pneumoniae*

Чувствительность к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату составила 99,5%.

Цефотаксим и цефепим обладали одинаково высокой активностью (98%) *in vitro* в отношении исследованных штаммов *S. pneumoniae* со значениями $МПК_{90}=0,06$ мг/л. Резистентные штаммы (по 2) были выделены из мокроты у взрослых пациентов в Смоленске и Новосибирске.

Распределение МПК β -лактамов представлено на рис. 3–6.

Макролиды

В целом макролиды обладали высокой *in vitro* активностью в отношении пневмококков: уровень резистентности — 2–6% (табл. 2)

Таблица 2

Суммарная чувствительность *S. pneumoniae* в России

Антибиотик	Ч, %	У/Р, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Пенициллин	91	7	2	0,016	0,06	0,002–4
Амоксициллин	99,5	0	0,5	0,125	0,25	0,03–8
Амоксициллин/клавуланат	99,5	0	0,5	0,125	0,25	0,03–8
Цефотаксим	98	1	1	0,016	0,06	0,008–2
Цефепим	98	0,5	1,5	0,016	0,06	0,008–4
Эритромицин	94	0	6	0,03	0,06	0,016–128
Азитромицин	94	0,5	5,5	0,06	0,125	0,03–128
Кларитромицин	94	0,5	5,5	0,03	0,06	0,008–128
Мидекамицин	96	3	1	0,125	0,5	0,03–128
Мидекамина ацетат	94	4	2	0,25	0,5	0,03–128
Спирамицин	98	0	2	0,125	0,25	0,03–64
Клиндамицин	98	0	2	0,03	0,06	0,008–128
Тетрациклин	73	2	25	0,5	32	0,125–128
Ципрофлоксацин	–	–	–	1	2	0,125–8
Левифлоксацин	100	0	0	1	1	0,25–4
Хлорамфеникол	95	0	5	2	4	0,125–32
Ко-тримоксазол	67	26	7	0,25	2	0,06–8
Рифампицин	99	1	0	0,03	0,06	0,016–2
Ванкомицин	100	0	0	0,25	0,5	0,03–0,5

Примечание: Ч — чувствительные штаммы, У/Р — умеренно резистентные штаммы, Р — резистентные штаммы, МПК₅₀ — минимальная подавляющая концентрация в отношении 50% исследованных штаммов, МПК₉₀ — минимальная подавляющая концентрация в отношении 90% исследованных штаммов.

По значенням МПК₉₀ в порядку убывания активності досліджані препарати можна розпорядити наступним чином: еритромицин = кларитромицин < азитромицин < спирамицин < mideкамидин = mideкамидин ацетат.

При порівнянні регіональної стійкості пневмококів до макролідів слід відзначити, що у більшості препаратів не відзначено статистично значимих відмінностей в рівні резистентності. Єдине виключення — mideкамидин ацетат, до якого в Сибірі резистентні 10,7% пневмококів, що достовірно вище, ніж в Москві (0%, $p=0,01$) і Северо-Западному регіоні (3%, $p=0,04$).

Розподіл МПК макролідів представлено на рис. 7–12.

Линкосамиды

К кліндаміцину були чутливі 98% штамів пневмококів. Розподіл МПК представлено на рис. 13. В регіонах рівень резистентності варіювався від 0 до 2% (табл. 3) при відсутності статистично значимих відмінностей.

Тетрациклин

К тетрацикліну були нечутливі 27% штамів пневмококів, причому 25% мали високим рівнем резистентності (рис. 14). Значимих регіональних відмінностей в рівні стійкості не виявлено.

Фторхинолоны

Всі досліджані пневмококи виявилися чутливими до левофлоксацину незалежно від резистентності до інших класів препаратів. В той же час у 12 (5,7%) штамів МПК

ципрофлоксацина становила 4 мг/л, що, по думці ряду авторів, говорить про стійкість до даного препарату [5].

Розподіл МПК фторхінолонів представлено на рис. 15–16.

Хлорамфеникол

К хлорамфеніколу були резистентні 5% штамів (рис. 17) без значимих відмінностей в стійкості в різних регіонах.

Ингибиторы синтеза фолиевой кислоты

К сульфаметоксазолу/триметоприму (ко-три-моксазолу) були нечутливі 33% штамів. З них 7% — високорезистентні (рис. 18).

В Москві рівень резистентності (35,4%) був вище ($p<0,0001$), ніж в Северо-Западному регіоні і Сибірі (6,1 і 5,9% відповідно).

Другие препараты

К рифампіцину були стійкі (МПК=2 мг/л) 2 штами, виділені в Смоленську. Штамів, резистентних до ванкоміцину, не виявлено.

Розподіл МПК рифампіцину і ванкоміцину представлено на рис. 19 і 20 відповідно.

ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

З усіх досліджуваних штамів пневмококів 17 (8%) мали полірезистентність — стійкістю до 3 і більше класів антибіотиків. Більшість штамів виділені з респіраторних джерел: 15 — з мокрот, 1 — з слизової синуса. Один штам пневмокока виявлений в лікворі.

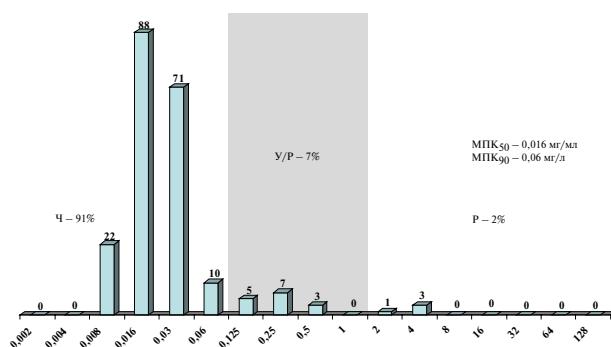


Рис. 3. Розподіл МПК пеніциліну

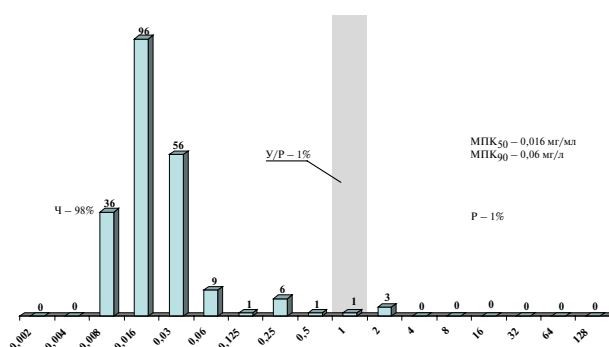


Рис. 5. Розподіл МПК цефотаксиму

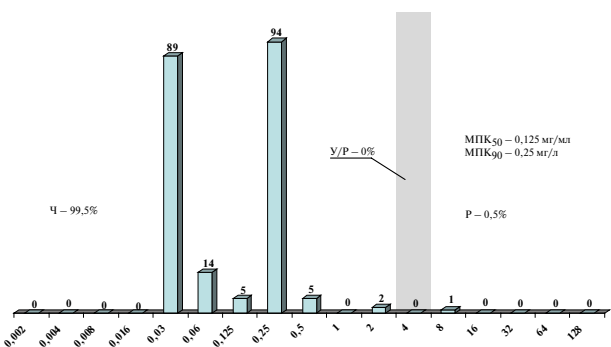


Рис. 4. Розподіл МПК амоксициліну і амоксициліну/клавуланату

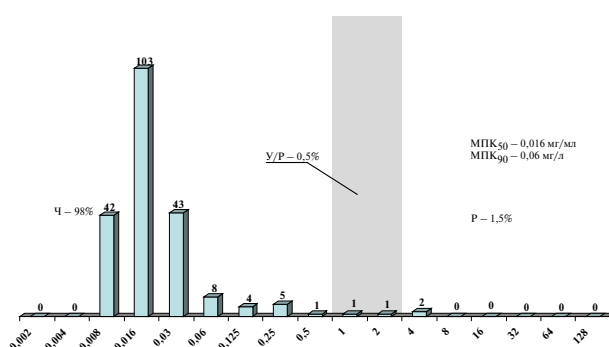


Рис. 6. Розподіл МПК цефепіму

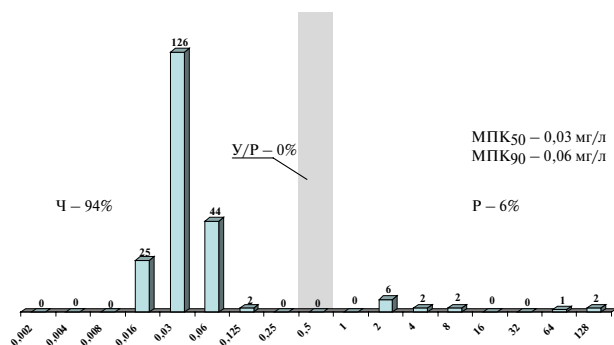


Рис. 7. Распределение МПК эритромицина

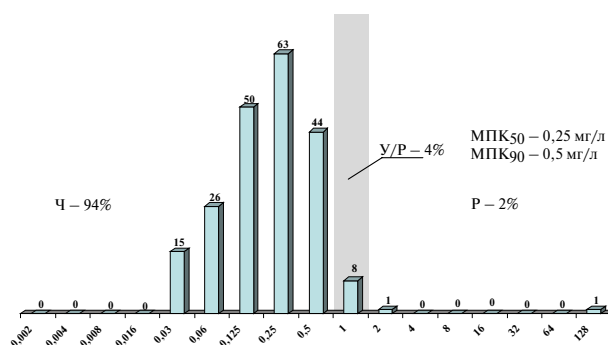


Рис. 10. Распределение МПК мидекамицина

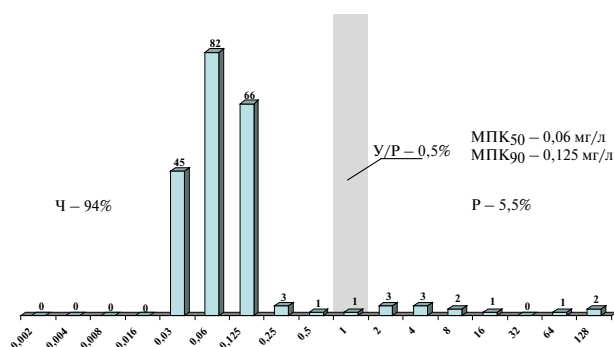


Рис. 8. Распределение МПК азитромицина

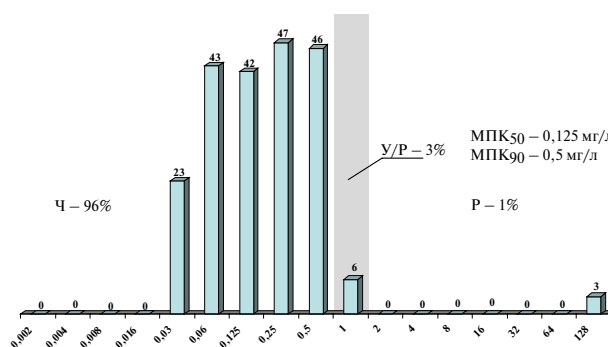


Рис. 11. Распределение МПК мидекамицина ацетата

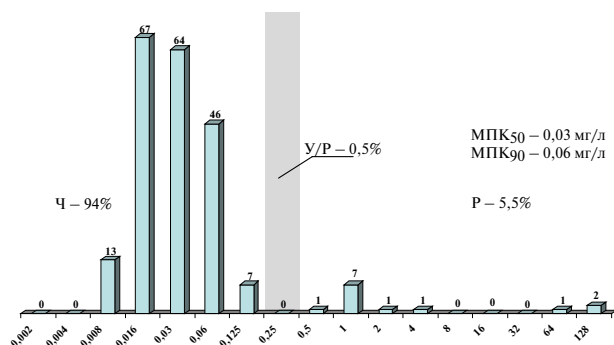


Рис. 9. Распределение МПК кларитромицина

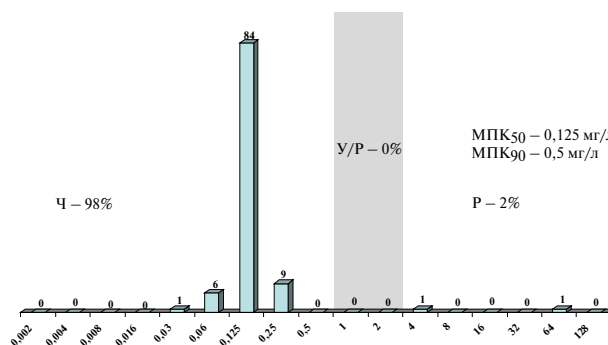


Рис. 12. Распределение МПК спирамицина

Данные пневмококки выделены в различных центрах Центрального (3 – в Москве, по 1 – в Казани и Рязани), Северо-Западного (3 – в Смоленске, 1 – в Санкт-Петербурге), Южного (2 – в Краснодаре) регионов и в Сибири (6 – в Новосибирске).

Все полирезистентные штаммы сохраняли 100% чувствительность к левофлоксацину, рифампицину и ванкомицину, а 16 из 17 (94,1%) – к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату. Пневмококк, выделенный из ликвора, сохранял чувствительность к цефотаксиму и цефепиму (МПК = 0,016 мг/л).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В последние годы проблема резистентности *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам приобретает все большую актуальность. Появившиеся в середине 60-х годов в США и Австралии АРП в настоящее время приобрели практически повсеместное распространение. Во многих странах отмечен рост резистентности *S. pneumoniae* [2, 4, 6, 8].

Для выбора оптимального антибиотика необходимо как минимум опираться на региональные показатели чувствительности возбудителя. Данные о резистентности *S. pneumoniae* в России ограничены и носят разрозненный характер.

В связи с отсутствием единых стандартных методик тестирования микроорганизмов достоверность многих результатов сомнительна. Все это послужило причиной многоцентрового исследования чувствительности *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам.

Принимая во внимание, что β-лактамы составляют основу терапии пневмококковых инфекций, уровень резистентности к ним значительно влияет на алгоритмы эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

Данные об устойчивости к β-лактамам в различных регионах мира существенно варьируют

Так, например, в Азии число пенициллинорезистентных штаммов пневмококков составляет 47%, в Северной Америке – 46%, в Южной Америке – 35%, в Европе – 19% [5]. В Европе наряду со странами с высоким уровнем устойчи-

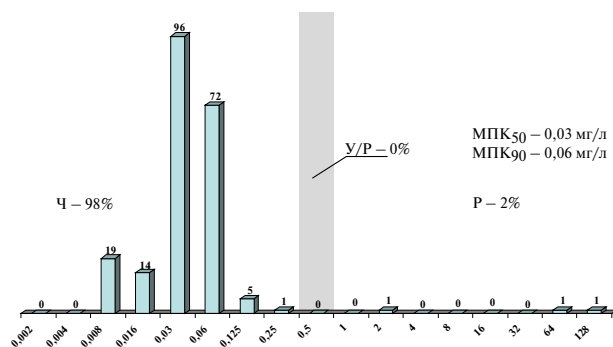


Рис. 13. Распределение МПК клиндамицина

ности (Испания – 38%, Португалия – 19%) [2, 6] есть государства, где доля пенициллино-резистентных *S. pneumoniae* попрежнему остается низкой (Германия, Исландия и Нидерланды – 2, 2 и 1% соответственно) [2, 7, 8].

В нашем исследовании число штаммов пенициллинорезистентных пневмококков составило 9%. Только 2% из них были высокорезистентны (МПК $\geq$ 2 мг/л). Кроме того, уровень устойчивости к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату не превышал 0,5%.

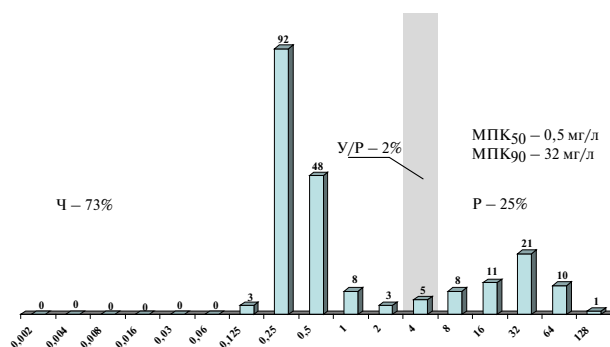


Рис. 14. Распределение МПК тетрациклина

Несмотря на то что в некоторых странах уровень резистентности *S. pneumoniae* к цефалоспоринам достаточно высокий и колеблется от 4% к цефотаксиму и цефепиму до 22% к цефуросиму [9], только 2% штаммов пневмококков были устойчивы к цефотаксиму и цефепиму в данном исследовании.

В целом в Сибири уровень резистентности был выше, чем в других регионах, что, возможно, связано с особенностями применения антимикробных препаратов. Данная гипотеза должна быть подтверждена фармакоэпидемиологическими данными.

Таблица 3

Резистентность *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам в различных регионах России, %

[illegible]

Примечание: У/Р – умеренно резистентные штаммы, Р – резистентные штаммы.

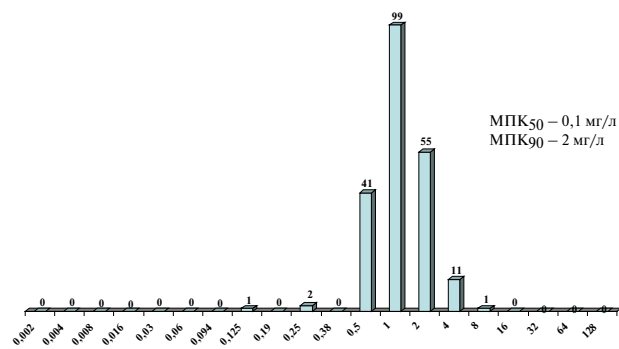


Рис. 15. Распределение МПК ципрофлоксацина

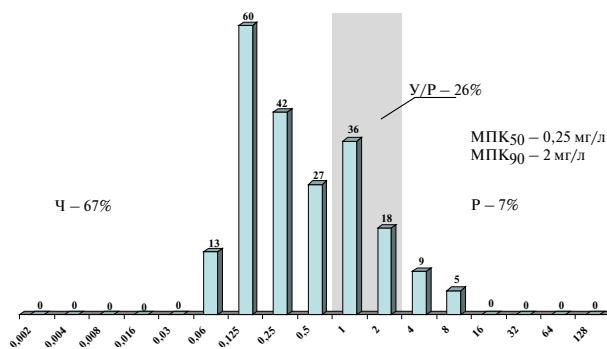


Рис. 18. Распределение МПК котримоксазола

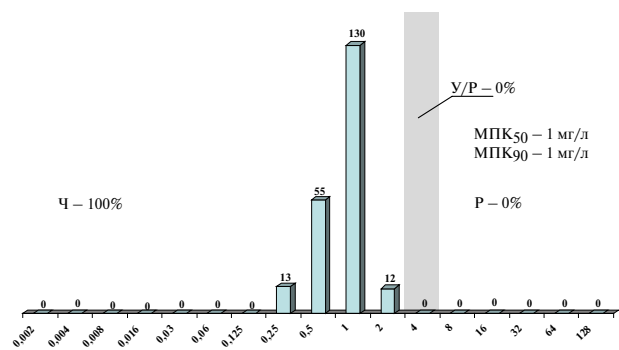


Рис. 16. Распределение МПК левофлоксацина

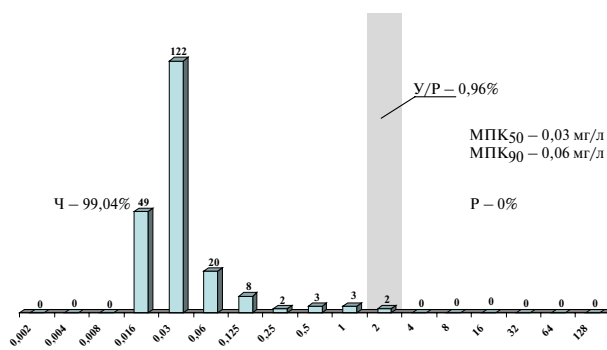


Рис. 19. Распределение МПК рифампицина

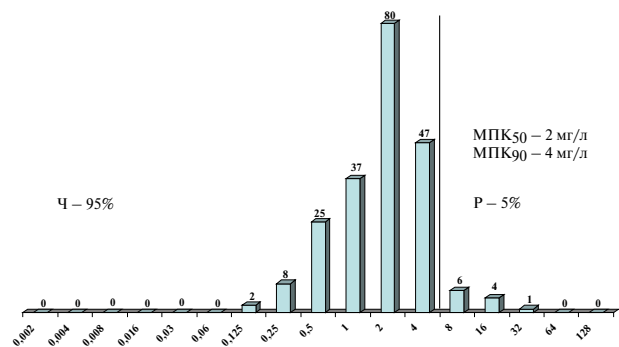


Рис. 17. Распределение МПК хлорамфеникола

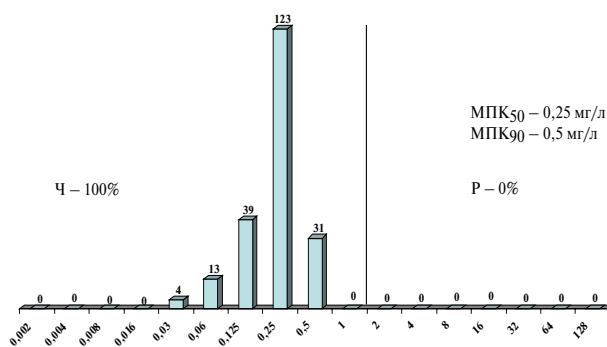


Рис. 20. Распределение МПК ванкомицина

В последние десятилетия во всем мире наблюдается тенденция к росту устойчивости пневмококков к макролидам. Например, в США в 1997 г. частота резистентности пневмококков составила 14–26%, во Франции – 45%, в Испании – 32,6%, в Бельгии – 31,1%, в Италии – 24,1%, в Швеции – 15,8%, в Азии – до 39% [2, 9, 10, 13].

Препараты данной группы также составляют основу терапии пневмококковых инфекций, особенно в педиатрии, и при гиперчувствительности к β -лактамам. Результаты фазы А проекта ПеГАС-I показали, что макролиды сохраняют высокую активность в отношении пневмококков с уровнем резистентности не более 6%. Несколько большая частота макролидо-резистентности *S. pneumoniae* выявлена на юге России (9–10%) и на Урале (14–25%).

В целом частота резистентности к 16-членным макролидам оказалась несколько ниже, чем к 14- и 15-членным. Это, вероятно, связано с наличием у таких штаммов *mef E* гена, кодирующего систему активного выброса (эффлюкса), активную в отношении 14- и 15-членных макролидов, но не

способную удалить из микробной клетки 16-членные макролиды и линкосамиды.

Учитывая относительно низкую частоту резистентности к макролидам у *S. pneumoniae*, эти препараты можно рекомендовать для эмпирической терапии неинвазивных форм пневмококковых инфекций.

На основе полученных данных в качестве альтернативы для терапии пневмококковых инфекций (синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония), включая полирезистентные штаммы, можно рекомендовать респираторные фторхинолоны, в частности левофлоксацин. Однако следует продолжать мониторинг устойчивости к этому классу препаратов в связи с сообщениями о росте резистентности параллельно с увеличением их потребления.

Так, например, в Канаде с 1988 по 1997 г. использование фторхинолонов увеличилось с 0,8 до 5,5 случаев на каждые 100 человек в год. При этом уровень устойчивости возрос от 0 (1993) до 2,9% (1997–1998) [4].

Для России наибольшую тревогу вызывает высокая резистентность к тетрациклину и ко-тримоксазолу. Общий уровень устойчивости к тетрациклину составил 27%, высокорезистентны были 25% штаммов. Максимальная частота устойчивости выявлена в Сибири (31,4%), в Северо-Западном регионе она оказалась в 2 раза ниже (15,3%).

В других регионах земного шара резистентность пневмококков к тетрациклину также высокая и варьирует от 17 (США) до 42% (Азия), причем отмечается тенденция к росту этих показателей [2, 9].

Устойчивостью к ко-тримоксазолу обладали 33% *S. pneumoniae*, из них 7% были высокорезистентными. Самая высокая резистентность выявлена в Москве (35,4%), тогда как в Северо-Западном регионе и Сибири доля резистентных штаммов составила соответственно 5,9 и 6,1%.

В Европе, по данным многоцентрового проспективного исследования SENTRY, устойчивость к ко-тримоксазолу равнялась 12% [9].

Полученные данные свидетельствуют о необходимости ограничения использования тетрациклинов и ко-тримоксазола при эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

На сегодняшний день в терапии менингитов пневмококковой этиологии в России продолжают применять хлорамфеникол. Поэтому важно знать резистентность к нему *S. pneumoniae*. В данном исследовании этот показатель составил 5% с диапазоном колебаний от 0% на Урале до 7,8% в Северо-Западном регионе.

Особую терапевтическую проблему представляют полирезистентные штаммы, определяемые как устойчивые к 3 и более классам препаратов. Так, в США полирезистентные пневмококки встречаются в 22,4% случаев [2]. Проведенное исследование продемонстрировало, что частота полирезистентности *S. pneumoniae* в нашей стране сравнительно низкая (8%). Подобные штаммы встречались во всех регионах, за исключением Урала.

Таким образом, принимая во внимание высокую активность β-лактамов, макролидов и респираторных фторхинолонов (левофлоксацин), данные препараты можно применять в качестве препаратов выбора для лечения пневмококковых инфекций.

Высокая резистентность (>25%) к ко-тримоксазолу и тетрациклину диктует необходимость ограничения использования их при пневмококковых инфекциях.

Отмеченные качественные и количественные различия антибиотикорезистентности пневмококков в 15 регионах России свидетельствуют о необходимости расширения мониторинга лекарственной устойчивости с целью использования его результатов при выборе антимикробных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bronzwaer S., Cars O., Buchholz U., Molstad S., Goettsch W., Veldhuijzen I., et al. A European study on relationship between use and antimicrobial resistance. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002; 8: 278–82.
2. Doern G.V., Heilmann K.P., Huynh H.K., Rhomberg P.R., Coffman S.L., Brueggemann A.B. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *S. pneumoniae* in the United States during 1999–2000, including a comparison of resistance rates since 1994–1995. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2001; 45: 1721–9.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically – M100–S12. MIC testing supplemental tables. NCCLS, Villanova, PA; 2002. p. 110–2.
4. Chen D.K., McGeer A., Azavedo J.C., Low D.E. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341: 233–9.
5. Appelbaum P.C. Resistance among *Streptococcus pneumoniae* [RTF bookmark start: z8]: Implications for Drug Selection. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 1613–20.
6. Baquero F., Granizo J.J., Aguilar L., Casal J., Garsia-Rey C., Dal-Rel R. *S. pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and β-lactam consumption in Spain. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 46: 767–73.
7. Reinert R.F., Lahlam A., Tenholte C., Briefs C., Haupts S. Emergence of macrolide and penicillin resistance among invasive pneumococcal isolates in Germany. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 49: 61–8.
8. Neeling A.J., Overbeek B.P., Horrevorts A.M., Ligtoet E.J., Goettsch W.G. Antibiotic use and resistance of *S. pneumoniae* in the Netherlands during the period 1994–1999. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 48: 441–4.
9. Hoban D.J., Doern V.G., Fluit A.C., Roussel-Delvallez M., Jones N.R. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* in the SENTRY antimicrobial surveillance program 1997–1999. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32 (Suppl 2): 81–93.
10. Nagai K., Appelbaum P.C., Davis T.A., Kelly L.M., Hoellman D.B., Andrasevic A.T., et al. Susceptibilities to telithromycin and six other agents and prevalence of macrolide resistance due to L4 ribosomal protein mutation among 992 pneumococci from 10 Central Eastern European countries. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46: 371–7.
11. Schmitz F.J., Verhoef J., Milatovic D., Fluit A.C. Treatment options for *Streptococcus pneumoniae* strains resistant to macrolides, tetracycline, quinolones or trimethoprim/sulfamethoxazole. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2001; 20: 827–9.
12. Legg J.M., Bint A.J. Will pneumococci put quinolones in their place? *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44: 425–7.
13. Coyle E.A., Kaatz G.W., Rybak M.J. Activities of newer fluoroquinolones against ciprofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 1654–9.
14. Klugman K.P. Antibiotic selection of multiply resistant pneumococci. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 489–91.
15. Statement 1996 CA-SFM. Zone sizes and MIC breakpoints for non-fastidious organisms. *Clin. Microbiol. Infect.* 1996; 2 (Suppl 1): S46–8.