

**Я. О. Дзюблик****АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ:  
ОГЛЯД РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ SOAR ТА ПЕРСПЕКТИВИ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО  
МОНІТОРИНГУ В УКРАЇНІ***ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України"*

Для проведення ефективної антибіотикотерапії необхідне знання не тільки етіології інфекційного процесу, але й рівню резистентності мікроорганізмів. Проблема розповсюдження мікробної стійкості є глобальною і безпосередньо пов'язана із частотою застосування антибіотиків в клінічній практиці. В зв'язку з тим, що на долю інфекцій дихальних шляхів припадає близько 50 % всіх призначень антибіотиків, головна увага медичної спільноти зосереджена саме на основних респіраторних патогенах. Якщо спектр та розподіл їх за частотою виділення при інфекціях дихальних шляхів є відносно сталим, то значення антибіотикорезистентності щодо тих чи інших препаратів має значні регіональні відмінності. Дослідження антибіотикорезистентності в країні повинно проводитися постійно, тобто необхідний моніторинг стійкості мікроорганізмів. В світі існує практика проведення багатоцентрових досліджень, які виконуються за єдиним протоколом із залученням великої кількості країн. Ініціатором та спонсором проведення таких досліджень є, звичайно, великі фармакологічні компанії (наприклад, дослідження Alexander project фінансувалося компанією GlaxoSmithKline, дослідження PROTEKT — компанією Aventis). Паралельно, визнавши загрозу національній безпеці від антибіотикорезистентності, яка постійно зростає, уряди економічно розвинених країн створюють державні мережі мікробіологічних лабораторій, які здійснюють постійний моніторинг резистентності (в Європі діє система спостереження за станом мікробної резистентності під назвою EARSS – European Antimicrobial Resistance Surveillance System). Слід зазначити, що будь-яка країна Європи (в тому числі і Україна) має можливість відправляти результати власних мікробіологічних досліджень до цієї системи. Дані, які отримують в результаті епідеміологічних досліджень, використовують при укладанні регіональних рекомендацій з емпіричної терапії інфекційних захворювань.

Сьогодні в світі одним з наймасштабніших епідеміологічних досліджень стійкості мікроорганізмів-збудників бактеріальних інфекцій дихальних шляхів є дослідження SOAR (Survey of Antibiotic Resistance). Дослідження сплановане і проводиться за фінансової підтримки компанії GlaxoSmithKline, Великобританія з 2002 року. Об'єктом дослідження є штами *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*, *M. catarrhalis* та *S. pyogenes*, виділені від хворих із позаликарняними інфекціями дихальних шляхів. Мета — отримати дані щодо антибіотикорезистентності в досліджуваній місцевості (країні). Серед ізолятів мікроорганізмів проводиться визначення чутливості до 10-12 основних антибактеріальних препаратів, які традиційно застосовуються для лікування даної категорії хворих. Чутливість до антибіоти-

ків визначається диско-дифузійним методом та методом Е-тестів, який дає можливість визначити мінімальні подавляючі концентрації (МПК) антибіотиків. Станом на 2010 рік в дослідженні SOAR беруть участь 28 країн.

З огляду на те, що вперше за історію Україна отримала можливість взяти участь у епідеміологічному дослідженні такого масштабу, доцільно зосередити увагу на особливостях проведення SOAR. По-перше, воно проводиться в декількох регіонах Земної кулі (Латинська Америка, Близький Схід, Африка та Азія), тому можна говорити про його глобальний характер. Україна — єдина європейська країна, яка бере участь у дослідженні. У наступному році планують приєднатися Білорусь, Казахстан та Росія. Стрімкий розвиток міжнародної торгівлі, туризму, трудова та інша міграції призводять до того, що кордони між країнами та континентами стають дедалі все більше умовними. Поширення резистентних штамів мікроорганізмів у світі визнається як серйозна проблема і потребує моніторингу. Тому дослідження з включенням такої кількості країн різних регіонів має за мету ще і відстежувати поширення найбільш небезпечних мультирезистентних штамів. Значна кількість із цих країн на світовій карті резистентності виглядає як білі плями, тобто відсутня будь-яка інформація щодо стійкості мікроорганізмів (на жаль це стосується і України). Здебільшого, країни, перераховані вище, не мають скоординованої мікробіологічної мережі; фінансування державою подібних проектів не проводиться; національні програми із стримання загрози антибіотикорезистентності відсутні. Вочевидь причина полягає не тільки в економічних факторах, але й в недостатній оцінці суспільством і урядом можливих наслідків неконтрольованого зростання антибіотикорезистентності. У деяких країнах, таких як Росія, моніторинг антибіотикорезистентності проводиться на постійній основі, створена навіть карта резистентності респіраторних патогенів, яка відображає ситуацію у регіонах [1]. Для цих країн участь у проекті дає змогу порівняти локально отримані дані з регіональними та світовими з використанням уніфікованих методик.

По-друге, методологічно робота спланована із використанням уніфікованого підходу до виділення культур мікроорганізмів і визначення їх чутливості до антиінфекційних хіміопрепаратів із використанням лабораторних стандартів CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute), США та високоякісних лабораторних матеріалів, у тому числі й оригінальних антибіотиків. Це дозволяє порівнювати ступінь резистентності у різних країнах та узагальнювати результати з подальшими рекомендаціями та прогнозуванням.

По-третє, дослідження SOAR триває з 2002 року і кількість країн-учасниць з року в рік зростає. Оскільки в

кожній країні проект є багатоцентровим і до нього залучаються кращі фахівці в галузі клінічної мікробіології та клініцисти (пульмонологи, педіатри, оториноларингологи, інфекціоністи), то це безпосередньо ініціює створення та функціонування національної мережі моніторингу резистентності основних збудників респіраторних інфекцій в країнах-учасниках. За 8 років у країнах, які є постійними учасниками (Туреччина, Пакистан, ОАЕ), сформовані бази даних резистентності респіраторних патогенів, які є основою для розробки локальних протоколів та рекомендацій щодо антибіотикотерапії при захворюваннях дихальної системи.

Глобальний рівень проекту, широке висвітлення результатів на провідних медичних форумах (ECC, ICAAC та ін.), в пресі та на телебаченні сприяє формуванню суспільної думки та привертає увагу урядів та міжнародної наукової спільноти до даної проблеми.

Дослідження SOAR було розпочато у 2002 році. Протягом 2002-2003 рр. участь у ньому взяли 11 країн — Кенія, Південна Африка, Туніс, Єгипет, Йорданія, Кувейт, Ліван, Саудівська Аравія, Туреччина, ОАЕ, Пакистан. За 2 роки віділено 1064 штами *S. pneumoniae* (максимальною кількістю ізолятів була в Саудівській Аравії — 337; мінімальною (17) — в Йорданії) та 989 штамів *H. influenzae* (386 — в Саудівській Аравії; 30 — в ОАЕ).

На другому етапі дослідження протягом 2004-2006 рр. вивчення резистентності проводили в 10 країнах: Кот-д'Івуар, Сенегал, Марокко, Нігерія, Туніс, Кувейт, Ліван, Туреччина, ОАЕ, Пакистан. Всього в мікробіологічних лабораторіях країн-учасників було виділено 1128 штамів *S. pneumoniae* (лідер — Туреччина — 301 штамп) та 871 штамп *H. influenzae* (з них 379 — знову ж у Туреччині). Результати були представлені на 46-й конференції з антибіотиків та антимікробної хіміотерапії у Сан-Франциско, США [5] та 8-му Європейському конгресі з антиінфекційної хіміотерапії у Будапешті, Угорщина [4].

Результати дослідження SOAR у Туреччині були опубліковані у 2007 році [3]. У 6 центрах дослідники виділили 301 штамп *S. pneumoniae* та 379 штамів *H. influenzae*. Чутливими до пеніциліну виявились 67,8 % штамів *S. pneumoniae*. Резистентність до пеніциліну спостерігали у 7,6 % штамів. Помірно чутливими були 24,6 % штамів даного мікроорганізму. Рівень резистентності до еритроміцину складав 15,6 %, а до офлоксацину — 2,7%. Частота продукції  $\beta$ -лактамаз *H. influenzae* складала 5,5 %.

Дещо детальніше хотілося б зупинитися на результатах останнього SOAR 2007–2009 рр, які доповідалися на 49-й конференції ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy) [2]. В мікробіологічних лабораторіях 9 країн було виділено 929 штамів *S. pneumoniae* та 645 штамів *H. influenzae*. Завдяки тому, що в більшості із країн-учасників дослідження вже тривало декілька років, з'явилася можливість порівнювати дані резистентності мікроорганізмів, виявляючи певні регіональні тенденції.

Рівень резистентності *S. pneumoniae* до пеніциліну становив: Алжир — 2,9 %, Катар — 4,9 %, Кот-д'Івуар — 9 %, Єгипет — 13,4 %, Марокко 5,6 %, ОАЕ — 10 %, Кенія — 4,1 %. У Пакистані та Сенегалі виділяли лише ізоляти із

проміжною чутливістю до пеніциліну, відповідно у 34,1 і 34 % випадків. Чутливими до нереспіраторних фторхінолонів (офлоксацин та ципрофлоксацин) були 91,2 % штамів *S. pneumoniae* у Алжирі, 91,2 % — у Пакистані, 93,1 % — у Катарі, 67 % — у Кот-д'Івуарі, 89,3 % — у Єгипті, 44,9 % — у Марокко, 98,1 % — у Сенегалі, 28,6% — ОАЕ; 97,6 % у Кенії. Рівень чутливості до макролідів коливався від 68,6 % у ОАЕ до 92,2 % у Сенегалі. Згідно даних Алжиру понад 80 % стійких до пеніциліну штамів були також резистентними до азитроміцину. Враховуючи той факт, що географічно країни розташовані дуже близько, доцільно звернути увагу на відмінності у чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних агентів. Наведені результати доводять необхідність саме локальних досліджень. При екстраполяції даних про резистентність з інших країн (навіть дуже близьких сусідів) є велика ймовірність помилок і, як наслідок, неефективної антибіотикотерапії.

Аналізуючи показники резистентності до антибактеріальних хіміопрепаратів можна зробити висновок, що практично в усіх країнах-учасниках дослідження SOAR чутливість *S. pneumoniae* до амоксициліну/клавуланату була на рівні 99-100 % згідно як фармакокінетичних/фармакодинамічних критеріїв, так і стандартів CLSI.

Щодо штамів *H. influenzae*, то за результатами проведеного дослідження резистентність до ампіциліну, амоксициліну/клавуланату, азитроміцину та офлоксацину відповідно складала: Марокко — 4 %, 0 %, 7,8 %, 0 %; Кот-д'Івуар — 7 %, 0 %, 76 %, 53 %; Сенегал — 28 %, 0 %, 0 %, 0 %; ОАЕ — 20,3 %, 0 %, 0 %, 0 %; Пакистан — 4 %, 0 %, 6,1 %, 8,1 %; Катар — 11 %, 0 %, 0 %, 0 %. Частота продукції  $\beta$ -лактамаз *H. influenzae* коливалася від 2,9 % у Марокко до 26,7 % у Сенегалі. Таким чином, результати показують, що практично всі штами *H. influenzae* у регіоні зберігають чутливість до амоксициліну/клавуланату незалежно від рівня продукції  $\beta$ -лактамаз.

Узагальнюючи результати в групі країн, які взяли участь в дослідженні SOAR у 2007-2009 рр, робоча група зробила такі висновки.

1. Відповідно до критеріїв CLSI 2008 було виявлено 38,5 % штамів *S. pneumoniae*, стійких до пеніциліну.

2. Структура антибіотикорезистентності досліджуваних мікроорганізмів характеризується суттєвою регіональною варіабельністю.

3. Чітких трендів щодо зміни частоти резистентності у порівнянні із попередніми роками спостереження в усіх країнах не виявлено, хоча й достовірні відмінності по окремих антибіотиках в тих чи інших регіонах було продемонстровано.

4. В усіх виділених штамів *S. pneumoniae* та *H. influenzae* зберігалася висока (майже 100 %) чутливість до амоксициліну/клавуланату як за критеріями CLSI, так і за фармакокінетичними/фармакодинамічними критеріями.

Починаючи із 2009 року участь у дослідженні приймають Китай, Сингапур, Таїланд, Мексика, Бразилія, Малайзія.

Влітку 2010 протокол вивчення антибіотикорезистентності *S. pneumoniae* та *H. influenzae* було схвалено Центральною комісією з питань етики МОЗ України. В

жовтні дослідження SOAR стартувало в Україні. Зараз в ньому беруть участь провідні пульмонологи та оториноларингологи України з Києва, Дніпропетровська, Вінниці, Львова, Івано-Франківська у тісній співпраці з мікробіологічними лабораторіями та кафедрами мікробіології медичних навчальних закладів (лабораторія діагностичного центру Дніпропетровської медичної академії, лабораторія Головного військово-медичного клінічного центру "ГВКГ", м. Київ; мікробіологічна лабораторія ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України" та інші). Розглядається питання про розширення географії дослідження за рахунок східних та південних регіонів країни.

Незважаючи на те, що країна давно потребує епідеміологічних досліджень, подібних до SOAR, ініціативи з їх проведення стикаються з певними труднощами об'єктивного та суб'єктивного характеру. Доводиться констатувати, що недостатня увага до розвитку і оснащення мікробіологічної служби, фінансування та підвищення професійного рівня фахівців призвели до критичного зниження ефективності роботи мікробіологічної служби, закриття лабораторій та відтоку кваліфікованих кадрів. При запровадженні протоколу дослідження в Україні була виявлена відсутність відпрацьованої методики співпраці клініцистів з мікробіологами. За таких умов клініцисти фактично відмовилися від визначення етіології неспецифічного інфекційного процесу. При госпіталізації хворих із середньотяжкими і тяжкими інфекціями нижніх дихальних шляхів, навіть у провідних установах, посіви крові та харкотиння хворих, всупереч світовій практиці, не проводяться, а антимікробна хіміотерапія призначається емпірично. Критеріями призначення антибіотиків у нашій країні не завжди є затверджені протоколи лікування та принципи доказової медицини. Крім того, особливістю обігу медикаментів у нашій країні є те, що кожен бажачий може придбати в аптечній мережі будь-який антибактеріальний препарат за своїм бажанням (включно з препаратами так званого «резерву»).

Пацієнт отримує доступ до препаратів, які у всьому цивілізованому світі має право призначати і контролювати тільки лікар. Тому часто виникає ситуація, коли клініцист починає працювати з хворим не на початку інфекційного процесу, а бореться з наслідками неадекватної антибіотикотерапії, яка вже призвела до ускладнень або тяжкого перебігу хвороби. Тому одна із вимог протоколу дослідження — відсутність попередньої антибіотикотерапії даного клінічного випадку – може дещо обмежити кількість пацієнтів. Проте, незважаючи на труднощі, як свідчить досвід інших країн, підхід, який запропонований протоколом дослідження, здатний надати безцінну та конче необхідну інформацію щодо проблеми резистентності основних респіраторних збудників та слугувати імпульсом для відтворення неспецифічної мікробіологічної діагностики в пульмонології, оториноларингології та інших галузях медицини в Україні.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kozlov, R. Current and future issues in resistance of respiratory pathogens: is the horizon still bright? [Text] / R. Kozlov // 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Vienna, Austria, 10-13 April, 2010, S. 173.
2. O'Brien, D. The SOAR Study Group (2007-2009). Antibacterial resistance among *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *S. pyogenes* from nine countries in Middle East and Africa: results from SOAR 2007-2009 [Text] / D. O'Brien // In: Program and Abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, USA, Abstract C2 – P. 1402.
3. Sener, B. The SOAR study group (Turkey). A survey of antibiotic resistance in *S. pneumoniae* and *H. influenzae* in Turkey 2004-2005 [Text] / B. Sener // J. Ant. Chemother. – 2007. – Vol. 60. – P. 587-593.
4. Sievers, J. The SOAR Study Group (2006). Antibacterial resistance among *H. influenzae* from ten countries in Africa and Middle East: results from SOAR 2004-2006 [Text] / J. Sievers // In: Program and 8th European Congress of Chemotherapy and Infection, Budapest, Hungary. Abstract 279.
5. Sievers, J. The SOAR Study Group (2006). Antibacterial resistance among *S. pneumoniae* from ten countries in Africa and Middle East: results from SOAR 2004-2006. [Text] / J. Sievers // In: Program and Abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, USA. Abstract C2-425, p. 112.

AGMT/10/UA/30.11.2010/4204

Печатается при поддержке ГлаксоСмитКляйн