

УДК [616.9-022.363:579.861.2]-085.33.015.8

Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования

А.В. Дехнич¹, И.А. Эйдельштейн¹, А.Д. Нарезкина¹, Г.Е. Афиногенов², Л.И. Ахметова³, Л.Г. Боронина⁴, Е.Н. Гугуцидзе⁵, Л.В. Гудкова⁶, Д.Э. Здзитовецкий⁷, В.Н. Ильина⁸, О.И. Кречикова⁹, Н.Е. Марусина¹⁰, И.Г. Мултых¹¹, С.И. Пылаева¹², И.В. Смирнов¹³, Т.Н. Суборова¹⁴, В.К. Тарабан¹⁵, Н.М. Фурлетова¹⁶, С.Г. Хасанова¹⁷, Е.В. Щетинин¹⁸, Л.С. Страчунский¹

¹ НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск

² РосНИИТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

³ Диагностический центр лабораторной диагностики, Екатеринбург

⁴ Областная детская клиническая больница, Екатеринбург

⁵ КБ при Управлении делами Президента РФ, Москва

⁶ Областная клиническая больница, Томск

⁷ Городская больница скорой медицинской помощи, Красноярск

⁸ Областная клиническая больница, Новосибирск

⁹ Центр госсанэпиднадзора по Смоленской области, Смоленск

¹⁰ Детская республиканская больница, Казань

¹¹ Краевой диагностический центр, Краснодар

¹² НИИ травматологии и ортопедии, Нижний Новгород

¹³ Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Рязань

¹⁴ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

¹⁵ Краевая клиническая больница, Краснодар

¹⁶ Городская клиническая больница № 23, Москва

¹⁷ Городская клиническая больница № 21, Уфа

¹⁸ Ставропольская государственная медицинская академия, Ставрополь

Цель исследования – изучить активность антимикробных препаратов в отношении клинических штаммов *S. aureus*, выделенных у пациентов, госпитализированных в стационары различных регионов России.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 879 клинических штаммов *S. aureus*, выделенных в 2000–2001 гг. у паци-

ентов, госпитализированных в 17 стационаров различных регионов России. Чувствительность к 18 антимикробным препаратам (оксациллин, ванкомицин, тейкопланин, гентамицин, эритромицин, клиндамицин, линкомицин, линезолид, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, мупироцин, рифампицин, тетрациклин, триметоприм/сульфаметоксазол, фузидиевая кислота, хинупристин/дальфопристин, хлорамфеникол) была определена методом разведений в агаре в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS).

Результаты исследования. Наиболее активными антибиотиками были гликопептиды

Контактный адрес:
Андрей Владимирович Дехнич
214019, Смоленск, а/я 5
Факс: (0812) 61-12-94
Эл. почта: andrei@antibiotic.ru

(ванкомицин и тейкопланин), линезолид и фузидиевая кислота, к которым были чувствительны все исследованные штаммы. Высокой активностью обладали также мупироцин, ко-тримоксазол, хинупристин/дальфопристин и рифампицин (0,3, 0,8, 1,9 и 4,1% штаммов были нечувствительны соответственно). Фторхинолоны обладали умеренной активностью. Высокая частота резистентности была отмечена для клиндамицина (27,1%), гентамицина (30,7%), тетрациклина (37,1%), эритромицина (39,6%) и хлорамфеникола (43,1%). Частота метициллинорезистентности составила 33,5%. Наиболее часто MRSA выделялись в ожоговых отделениях (77,5%), отделениях реанимации и интенсивной терапии (54,8%), травматологии и ортопедии (42,1%) Все MRSA были чувствительны к ванкомицину, тейкопланину, линезолиду, фузидиевой кислоте, мупироцину. Высокой активностью также обладал триметоприм/сульфаметоксазол.

Выводы. (1) В отделениях с низкой частотой MRSA (терапевтического и общехирургического профилей) в качестве препаратов выбора при *S. aureus* инфекциях могут использоваться антистафилококковые β -лактамы, в качестве альтернативы – клиндамицин и линезолид. (2) В отделениях с высокой частотой MRSA (ожоговых, реанимации и интенсивной терапии, травматологических) в качестве препарата выбора может использоваться ванкомицин, альтернатива – линезолид и комбинация фузидина с ко-тримоксазолом. (3) Для местной терапии поверхностных стафилококковых инфекций в стационарах препаратами выбора являются мупироцин и фузидин. (4) Необходимо резко ограничить применение в стационарах макролидов, тетрациклинов и особенно хлорамфеникола.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, антибиотикорезистентность, нозокомиальные инфекции, MRSA, ванкомицин, линезолид, мупироцин, фузидиевая кислота.

Epidemiology of Antimicrobial Resistance of Nosocomial Strains of *Staphylococcus aureus* in Russia: Results of Prospective Multicenter Study

A.V. Dekhnich¹, I.A. Edelstain¹, A.D. Narezkina¹, G.E. Afinogenov², L.I. Akhmetova³, L.G. Boronina⁴, E.N. Gugutcidze⁵, L.V. Gudkova⁶, D.E. Zdzitovetcki⁷, V.N. Ilyina⁸, O.I. Kretchikova⁹, N.E. Marusina¹⁰, I.G. Multih¹¹, S.I. Pylaeva¹², I.V. Smirnov¹³, T.N. Suborova¹⁴, V.K. Taraban¹⁵, N.M. Furletova¹⁶, S.G. Hasanova¹⁷, E.V. Schetinin¹⁸, L.S. Stratchounski¹

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy of Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

² Russian Research Institute for Traumatology and Orthopedic named under R.R. Vreden, Saint-Petersburg, Russia

³ Diagnostic Center for Laboratory Diagnostics, Ekaterinburg, Russia

⁴ Pediatric Regional Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

⁵ Central Clinical Hospital of Business Department of the President of Russian Federation, Moscow, Russia

⁶ Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

⁷ Emergency City Hospital, Krasnoyarsk, Russia

⁸ Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

⁹ Smolensk Regional Center for Epidemiology and Hygiene, Smolensk, Russia

¹⁰ Children Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

¹¹ Clinical Diagnostic Centre, Krasnodar, Russia

¹² Research Institute for Traumatology and Orthopedics, Nizhny Novgorod, Russia

¹³ Ryazan State Medical University named under I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

¹⁴ Academy of Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia

¹⁵ Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russia

¹⁶ City Clinical Hospital No. 23, Moscow, Russia

¹⁷ City Clinical Hospital No. 21, Ufa, Russia

¹⁸ Stavropol State Medical Academy, Stavropol, Russia

Objective. To determine *in vitro* activity of antimicrobials against *S. aureus* isolated from hospitalized patients from different regions of Russia.

Materials and methods. A total of 879 clinical strains of *S. aureus* isolated in 2000–2001 from patients hospitalized in 17 medical institutions in

different parts of Russia. Susceptibility to 18 antimicrobials: oxacillin, vancomycin, teicoplanin, linezolid, erythromycin, clindamycin, lincomycin, gentamicin, mupirocin, fusidic acid, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, quinupristin/dalfopristin, rifampicin, trimethoprim/sulfamethoxazole, tetracycline, chloramphenicol was determined by agar

dilution method in accordance with the NCCLS recommendations.

Results. The most potent antimicrobials were vancomycin, linezolid, teicoplanin and fusidic acid to which no resistance was found. The other antimicrobials with low frequency of resistance were mupirocin, trimethoprim/sulfamethoxazole, quinupristin/dalfopristin and rifampicin (0,3, 0,8, 1,9 and 4,1% of strains were non-susceptible, respectively). Fluoroquinolones have shown moderate activities. The prevalence of MRSA among tested strains was 33,5% and varied from 0% to 89,5% in different hospitals. The high rates of resistance were found to clindamycin (27,1%), gentamicin (30,7%), tetracycline (37,1%), erythromycin (39,6%) and chloramphenicol (43,1%). Most frequently MRSA were isolated in the burn units (77,5%), ICU (54,8%), traumatology/orthopedics (42,1%). All MRSA were susceptible to vancomycin, teicoplanin, linezolid, fusidic acid and mupirocin;

trimethoprim/sulfamethoxazole has shown the high activity as well.

Conclusions. (1) In the units with low frequency of MRSA (general medical and general surgical units) antistaphylococcal β -lactams can be considered as drugs of choice, alternative can be clindamycin and linezolid. (2) In the units with high frequency of MRSA (burn units, ICU, traumatology/orthopedics) vancomycin is a drug of choice, alternative can be linezolid and combination of fusidic acid and trimethoprim/sulfamethoxazole. (3) For the topical therapy of superficial *S. aureus* infections mupirocin and fusidic acid can be considered as drugs of choice. (4) The use of macrolides, tetracyclines, and, especially, of chloramphenicol should be significantly reduced.

Key words: *Staphylococcus aureus*, antimicrobial resistance, antimicrobial resistance, nosocomial infections, MRSA, vancomycin, linezolid, mupirocin, fusidic acid.

Введение

Staphylococcus aureus является одним из ведущих возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций. Так, например, уже при проведении первой программы по контролю за нозокомиальными инфекциями в Детской больнице г. Бостона в 1970 г. *S. aureus* являлся наиболее частым возбудителем нозокомиальных инфекций [1].

По данным *Национальной системы по контролю за нозокомиальными инфекциями* (NNIS, США), *S. aureus* являлся причиной развития 12% всех нозокомиальных инфекций в США, 19% послеоперационных раневых инфекций, 16% инфекций кровяного русла, 20% нозокомиальной пневмонии [2].

Успех антибактериальной терапии зависит от правильного выбора антибиотика, который возможен только при наличии информации о чувствительности предполагаемого возбудителя. В то же время в большинстве случаев терапия начинается эмпирически, в связи с чем необходимо располагать локальными данными об эпидемиологии антибиотикорезистентности.

В последние годы отмечается рост резистентности *S. aureus* к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике. Причем распространенность резистентности может значительно различаться в разных странах и географических регионах. Основную проблему представляют метициллинорезистентные штаммы, устойчивые не только ко всем β -лактамам, но и ко многим другим группам антибиотиков, таким, как макролиды, лин-

косамиды, аминогликозиды, тетрациклины, хлорамфеникол, фторхинолоны [3, 4].

Тревожным фактом является появление и распространение метициллинорезистентных *S. aureus* не только среди возбудителей госпитальных, но и внебольничных инфекций [5, 6, 7]. Долгое время единственными высокоактивными антибиотиками в отношении MRSA были гликопептиды. Однако в последние годы разработан ряд других препаратов, обладающих высокой активностью против *S. aureus*. Из них особо следует отметить представителя оксазолидинонов линезолид, обладающий высокой активностью как в отношении метициллиночувствительных, так и метициллинорезистентных штаммов, в том числе и в отношении штаммов со сниженной чувствительностью к гликопептидам [8].

Очевидно, что необходимо располагать отечественными данными о резистентности конкретного микроорганизма к различным антибактериальным препаратам. Однако до сих пор в России не проводилось многоцентровых исследований антибиотикорезистентности *S. aureus*. Принимать же во внимание суммированные данные отдельно взятых лабораторий невозможно, поскольку методика определения чувствительности в большинстве российских лабораторий не стандартизирована.

Точно также нельзя ориентироваться только на данные зарубежных исследований, поскольку в связи со значительными различиями в политике применения антибиотиков в России и за рубежом

распространенность антибиотикорезистентности может значительно различаться.

Целью данного исследования явилось изучение *in vitro* активности антибиотиков в отношении клинических штаммов *S. aureus*, выделенных от госпитализированных пациентов в различных регионах России.

Материал и методы исследования

Данная работа является проспективным многоцентровым микробиологическим исследованием.

В исследование были включены 879 клинических штаммов *S. aureus*, выделенных в 2000–2001 гг. у пациентов, госпитализированных в 17 стационаров различных регионов России (рис. 1): 2 в Москве, 2 в Санкт-Петербурге, 2 в Краснодаре, 2 в Екатеринбурге и по 1 стационару соответственно в Казани, Красноярске, Нижнем Новгороде, Новосибирске, Рязани, Смоленске, Ставрополе, Томске и Уфе.

Материалом для микробиологического исследования служили раневое отделяемое, кровь, мокрота, отделяемое дренажей, перитонеальная жидкость и др. (рис. 2).

В центральной лаборатории (микробиологическая лаборатория НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии) реидентификацию штаммов проводили на основе микроскопии, изучения морфологии колоний на маннитол-солевом агаре (Becton Dickinson, США), положительного результата реакции плазмокоагуляции в пробирке, а в некоторых случаях – с использованием систем биохимической идентификации API 20 STAPH (bioMerieux, Франция).

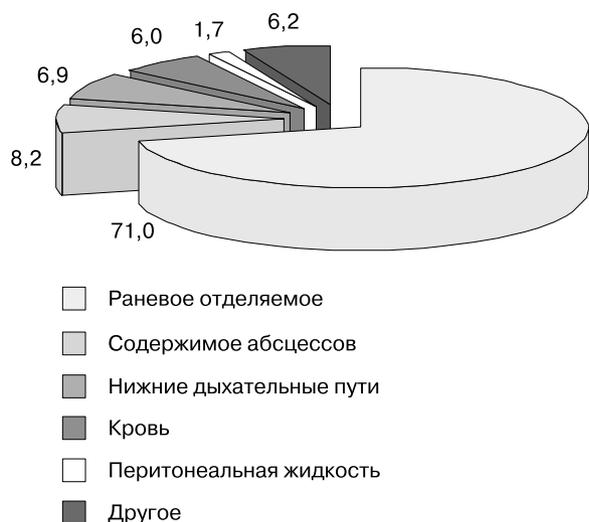


Рис. 2. Структура клинического материала, %



Рис. 1. Географическое распределение российских центров, участвовавших в исследовании

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

Чувствительность определяли в соответствии со стандартами *Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS)* [9].

При тестировании использовали двойные серийные разведения в агаре Мюллера–Хинтона (Becton Dickinson, США) химических чистых субстанций антибиотиков: ванкомицина (Eli Lilly, США), гентамицина (Sigma, Германия), клиндамицина (Sigma, Германия), линезолида (Pharmacia, США), левофлоксацина (Aventis Pharma, Франция), линкомицина (Sigma, Германия), моксифлоксацина (Bayer, Германия), мупироцина (GlaxoSmithKline, Великобритания), оксациллина (Sigma, Германия), рифампицина (Fluka, Германия), тейкопланина (Sigma, Германия), тетрациклина (Sigma, Германия), триметоприма/сульфаметоксазола (Sigma, Германия), фузидиевой кислоты (Leo Pharmaceutical, Дания), хинупристина/дальфопристина (Aventis Pharma, Франция), хлорамфеникола (Fluka, Германия), цiproфлоксацина (Sigma, Германия), эритромицина (Sigma, Германия).

Инокулированные чашки инкубировали в атмосферных условиях при температуре 35°C . Результаты определения чувствительности оценивали в соответствии с рекомендациями NCCLS (2002), за исключением фузидиевой кислоты (оценку проводили в соответствии с рекомендациями *Комитета по антибиотикам Французского общества микробиологов – Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie*) [10], мупироцина – использованы рекомендации производителя [11], а также моксифлоксацина и линкомицина, для которых адекватных рекомендаций по интерпретации результатов определения чувствительности не существует (табл. 1).

Таблица 1. Рекомендуемые пограничные концентрации для интерпретации результатов определения чувствительности *S. aureus* к антибактериальным препаратам

Антибиотик	МПК, мг/мл		
	Чувствителен	Умеренно резистентен	Резистентен
Ванкомицин	≤ 4	8–16	≥ 32
Гентамицин	≤ 4	8	≥ 16
Клиндамицин	≤ 0,5	1–2	≥ 4
Левифлоксацин	≤ 2	4	≥ 8
Линезолид	≤ 4	–	–
Линкомицин	–	–	–
Моксифлоксацин	–	–	–
Мупироцин*	≤ 4	–	≥ 8
Оксациллин	≤ 2	–	≥ 4
Рифампицин	≤ 1	2	≥ 4
Тейкопланин	≤ 8	16	≥ 32
Тетрациклин	≤ 4	8	≥ 16
Триметоприм/сульфаметоксазол	≤ 2/38	–	≥ 4/76
Фузидиевая кислота**	≤ 2	–	> 16
Хинупристин/дальфопристин	≤ 1	2	≥ 4
Хлорамфеникол	≤ 8	16	≥ 32
Ципрофлоксацин	≤ 1	2	≥ 4
Эритромицин	≤ 0,5	1–4	≥ 8

* По данным производителя [11].

** По данным Комитета по антибиотикам Французского общества микробиологов (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) [10].

Таблица 2. Чувствительность к антибиотикам *S. aureus*, выделенных от госпитализированных пациентов

Антибиотик	S, %	I, %	R, %	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон МПК
Оксациллин	66,5	0	33,5	0,5	128	0,06–256
Ванкомицин	100	0	0	1	1	0,5–4
Тейкопланин	100	0	0	1	2	0,5–4
Линезолид	100	0	0	2	2	0,5–4
Эритромицин	60,4	1	38,5	0,5	256	0,125–256
Клиндамицин	72,8	0,2	26,9	0,125	256	0,06–256
Линкомицин	–	–	–	2	256	0,25–256
Мупироцин	99,7	0	0,3	0,25	0,25	0,125–16
Гентамицин	69,3	0	30,7	0,5	128	0,125–256
Ципрофлоксацин	86,9	2,4	10,7	0,5	4,0	0,125–64
Левифлоксацин	90,9	2,0	7,1	0,25	1	0,06–16
Моксифлоксацин	–	–	–	0,06	0,25	0,015–4
Рифампицин	93,0	3,0	4,0	0,03	0,06	0,03–128
Триметоприм/ сульфаметоксазол	99,2	0	0,8	0,125	0,5	0,015–64
Тетрациклин	62,9	0	37,1	0,5	128	0,125–128
Фузидиевая кислота	100	0	0	0,125	0,25	0,03–2
Хинупристин/ дальфопристин	98,2	1,4	0,4	0,5	1	0,125–16
Хлорамфеникол	43,1	0,3	42,8	8	128	0,5–256

Таблица 3. Распределение популяции *S. aureus* по значениям МПК исследованных антибиотиков, %

Антибиотик	МПК, мг/л														
	≤0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥256
Ванкомицин						6,9	87,5	5,5	0,1						
Гентамицин				0,1	5,0	57,3	6,5	0,1	0,2			0,5	0,8	29,1	0,3
Клиндамицин			0,9	64,3	5,9	1,7	0,3		0,1		0,1				26,7
Ко-тримоксазол	0,1		32	50,2	6,8	5,5	2,2	2,5	0,2	0,2	0,2		0,1		
Левифлоксацин			0,3	21,8	57	10,4	1,4	2,1	0,3	4,9	1,8				
Линезолид						0,1	8,2	89,5	2,2						
Линкомицин					0,1	0,3	30,2	39,9	0,5	0,1		0,1	1,3	0,5	27,1
Моксифлоксацин	4,2	22,2	52,9	10,2	1,3	2	1,4	4,8	0,9	0,1					
Мупироцин				41,6	53,8	2,9	1,3					0,3			
Оксациллин			0,1	1	17,3	40,2	6,7	1,1	1,4	1	1,5	9,6	8	5,2	6,9
Рифампицин	79,2	12				0,3	1,4	3	0,6	0,1	0,3	1,3	1,7	0,1	
Тейкопланин						7,1	65,2	27,3	0,4						
Тетрациклин				1,3	22,2	37,1	2,1	0,1	0,2		0,1	3,6	22,8	10,6	
Фузидиевая кислота		3,1	22,1	64,4	9,3	0,2	0,5	0,5							
Хинупристин/ дальфопристин				1	18,8	53,3	25,1	1,4	0,3		0,1				
Хлорамфеникол						0,1	0,1		19,7	36,9	0,3	0,3	24,9	17,4	0,1
Ципрофлоксацин				0,2	12,2	69,5	5,0	2,4	1,7	0,1	3,2	5,6	0,1		
Эритромицин				1,5	16,2	42,9	0,9	0,1						0,2	38,2

Контроль качества определения чувствительности проводили с использованием штамма *S. aureus* ATCC 29213.

Результаты исследования

Все штаммы *S. aureus*

Из протестированных антибиотиков наибольшей активностью обладали гликопептиды (ванкомицин и тейкопланин), линезолид и фузидиевая кислота, к которым были чувствительны все исследованные штаммы, МПК₅₀, МПК₉₀, диапазон МПК и распределение МПК представлены в табл. 2 и 3.

Низкая частота резистентности была отмечена к следующим антибиотикам:

- к мупироцину, к которому резистентность низкого уровня (МПК=16 мг/л) выявлена только у 3 (0,3%) штаммов из Новосибирска (рис. 3, табл. 2);
- к триметоприму/сульфаметоксазолу – 7 (0,8%) штаммов резистентны;

- к хинупристину/дальфопристину – нечувствительны 16 (1,9%) штаммов, из которых 4 были резистентны, 12 обладали промежуточной резистентностью;

- к рифампицину – нечувствительны 62 (7,1%) штаммов, из которых 36 (4,1%) были резистентны, 26 (3%) обладали промежуточной устойчивостью.

Фторхинолоны проявляли переменную актив-

ность. К левифлоксацину было нечувствительно 9,1% штаммов, к ципрофлоксацину – 13,1%, из которых 2,4% умеренно резистентны. МПК₅₀ и МПК₉₀ были ниже для левифлоксацина – 0,25 и 1,0 мг/л по сравнению с 0,5 и 4 мг/л для ципрофлоксацина. Моксифлоксацин обладал наибольшей активностью из исследованных фторхинолонов: МПК₅₀ и МПК₉₀ для него составили 0,06 и 0,25 мг/л соответственно, диапазон МПК – 0,015–8 мг/л.

Отмечена высокая частота резистентности *S. aureus* к следующим антибиотикам:

- к линкосаидам; к клиндамицину были нечувствительны 27,1% штаммов (26,9% – резистентны, 0,2% – умеренно резистентны); линкомицин был значительно менее активен, чем клиндамицин, МПК₅₀ и МПК₉₀ для него составили 2 и 256 мг/л соответственно. Более того, из штаммов, чувствительных к клиндамицину, 23 имели МПК для линкомицина 64–256 мг/л;

- к гентамицину – 30,7% штаммов резистентны;

- к тетрациклину – 37,1% штаммов резистентны;

- к эритромицину – 39,5% штаммов нечувствительны (38,5% – резистентны, 1% – умеренно резистентны); из 335 эритромицинорезистентных штаммов 108 (32,2%) были чувствительны к клиндамицину. В то же время из 238 штаммов, резистентных к клиндамицину, 11 (4,6%) сохраняли чувствительность к эритромицину;



Рис. 3. Количество нечувствительных (резистентные + умеренно резистентные) к антибиотикам штаммов *S. aureus* ($n = 879$), %

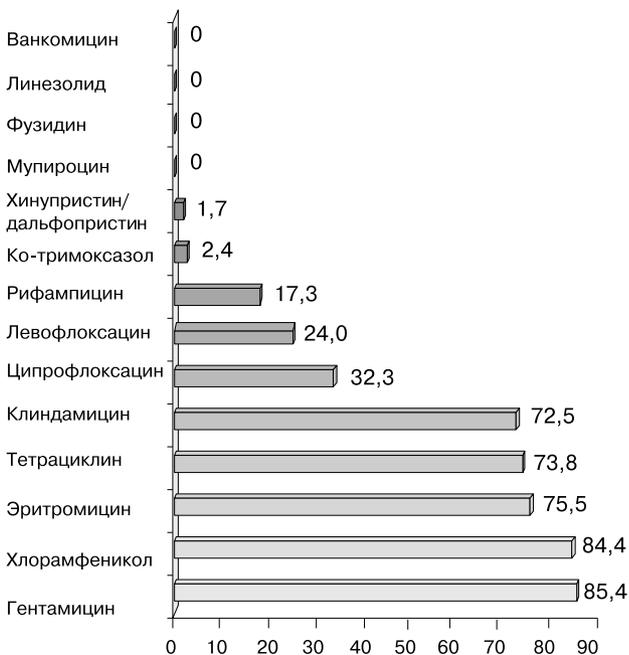


Рис. 4. Количество нечувствительных (резистентные + умеренно резистентные) к антибиотикам штаммов MRSA ($n = 294$), %

– к хлорамфениколу – 43,1% штаммов нечувствительны (42,8% – резистентны, 0,3% – умеренно резистентны).

Распределение МПК исследованных штаммов представлено в табл. 3.

Метициллинорезистентные штаммы *S. aureus*

Из 879 включенных в исследование штаммов 294 (33,5%) были резистентны к метициллину (MRSA). Доля MRSA значительно варьировала в различных центрах от 0 до 89,5% и зависела не от географического расположения стационара, а от профиля отделения (рис. 4).

Достоверно чаще ($p < 0,0001$) MRSA выделялись от пациентов ожоговых (77,5%), ортопедических/травматологических (42,1%) и реанимационных (54,8%) отделений, в то время как в терапевтических отделениях и хирургических отделениях общего профиля метициллинорезистентность встречалась относительно редко (7,7 и 10,9% соответственно).

Все штаммы MRSA были чувствительны к линезолиду, гликопептидам (ванкомицину и тейкопланину), мупироцину и фузидиевой кислоте. Триметоприм/сульфаметоксазол и хинупристин/дальфопристин также сохраняли относительно высокую активность: было нечувствительно 2,4 и 1,7% штаммов соответственно.

Остальные протестированные антибиотики проявляли значительно более низкую активность против MRSA, чем в отношении штаммов, чувствительных к оксациллину. К рифампицину, левифлоксацину, ципрофлоксацину, клиндамицину, тетрациклину, эритромицину, хлорамфениколу и гентамицину были нечувствительны 17,3, 24,0, 32,3, 72,5, 73,8, 75,5, 84,5 и 85,4% штаммов соответственно (рис. 4).

Отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)

Все штаммы, выделенные от пациентов, находившихся в ОРИТ ($n=104$), были чувствительны к ванкомицину, линезолиду и фузидиевой кислоте (рис. 5).

Высокой активностью обладали также мупироцин, хинупристин/дальфопристин и ко-тримоксазол, к которым были резистентны 1,1 и 2,9% штаммов соответственно. Остальные протестированные антибиотики обладали низкой активностью.

Встречаемость MRSA у данной категории пациентов составила 54,8%.

Ожоговые отделения

Штаммы *S. aureus*, выделенные в ожоговых отделениях ($n=173$), характеризовались высокой частотой распространенности антибиотикорезистентности (рис. 6) к большинству исследованных

препаратов: к рифампицину (19,1%), фторхинолонам (22% – к левофлоксацину, 32,9% – к ципрофлоксацину), клиндамицину (57,8%), тетрациклину (65,9%), эритромицину (67,6%), гентамицину (68,8%), хлорамфениколу (83,8%).

Подавляющее большинство штаммов (77,5%) в этих отделениях являлись метициллинорезистентными.

Не выявлено резистентности к гликопептидам, линезолиду и фузидиевой кислоте. Два штамма были нечувствительны к мупироцину.

Высокую активность проявляли также хинупристин/дальфопристин и триметоприм/сульфаметоксазол, к которым были нечувствительны 0,6 и 1,7% штаммов соответственно.

Отделения травматологии и ортопедии

Встречаемость MRSA среди штаммов, выделенных у пациентов, госпитализированных в отделения травматологии и ортопедии ($n = 95$), составила 42,1%.

Не выявлено резистентности к гликопептидам, линезолиду, мупироцину, фузидиевой кислоте и хинупристину/дальфопристину (рис. 7).

Относительно высокой активностью обладали рифампицин и триметоприм/сульфаметоксазол (по 1,1% штаммов нечувствительно), а также фторхинолоны (к левофлоксацину нечувствительно 3,2% штаммов, к ципрофлоксацину – 9,5%). Клиндамицин, тетрациклин, гентамицин, эритромицин и хлорамфеникол характеризовались низкой активностью (рис. 7).

Отделения общехирургического профиля

Штаммы ($n = 396$), выделенные от пациентов, госпитализированных в хирургические отделения, за исключением отделений, указанных выше, характеризовались значительно меньшей частотой резистентности к большинству протестированных препаратов (рис. 8).

Так, встречаемость MRSA составила 10,9%, что достоверно ниже ($p < 0,0001$) встречаемости MRSA в ожоговых отделениях, ОРИТ и отделениях травматологии и ортопедии. Рифампицин, левофлоксацин, ципрофлоксацин, гентамицин, клиндамицин также обладали относительно высокой активностью: к ним было нечувствительно 1,5, 1,8, 3, 9,9 и 11,4% штаммов соответственно.

Не отмечено резистентности к ванкомицину, линезолиду, тейкопланину, фузидиевой кислоте и триметоприму/сульфаметоксазолу.

Отделения терапевтического профиля

Все штаммы ($n = 65$), выделенные от пациентов, госпитализированных в отделения терапевтическо-



Рис. 5. Количество нечувствительных (резистентные + умеренно резистентные) к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных в ОРИТ ($n = 104$), %



Рис. 6. Количество нечувствительных (резистентные + умеренно резистентные) к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных в ожоговых отделениях ($n = 173$), %



Рис. 7. Количество нечувствительных (резистентные + умеренно резистентные) к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных в отделениях травматологии и ортопедии ($n = 95$), %



Рис. 8. Количество нечувствительных (резистентные + умеренно резистентные) к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных в отделениях общехирургического профиля ($n = 396$), %

го профиля, были чувствительны к ванкомицину, линезолиду, тейкопланину, фузидиевой кислоте, триметоприму/сульфаметоксазолу и левофлоксацину (рис. 9).

Встречаемость MRSA составила 7,7%, что достоверно ниже ($p < 0,0001$) встречаемости MRSA в ожоговых отделениях, ОПИТ и отделениях травматологии и ортопедии. Большинство штаммов было также чувствительно к рифампицину (96,9%), ципрофлоксацину (95,4%), хинупристину/дальфопристину (95,4%), клиндамицину (93,8%) и гентамицину (90,8%).

Остальные препараты обладали относительно низкой активностью: 23,1% штаммов было нечувствительно к эритромицину, 24,6% – к тетрациклину, 27,7% – к хлорамфениколу.

Различия между отдельными стационарами

Отмечены значительные различия чувствительности исследованных штаммов, выделенных в различных стационарах. Так, к оксациллину были резистентны от 0 до 89,5% штаммов. Чувствительность к ципрофлоксацину, клиндамицину и гентамицину колебалась в пределах от 100,0 до 36,7, 36,8 и 34,7% соответственно. Чувствительность к тетрациклину варьировала в пределах 87,5–15,8%, к эритромицину – в пределах 93,8–31,6%, а к хлорамфениколу – в пределах 93,2–22,5%.

Обсуждение результатов исследования

Основной эффективной эмпирической антибиотикотерапии являются данные об эпидемиологии антибиотикорезистентности. Работа явилась первым многоцентровым исследованием антибиотикорезистентности *S. aureus* у госпитализированных пациентов в России.

Наибольшую активность продемонстрировали гликопептиды (ванкомицин и тейкопланин) и представитель группы оксазолидинонов линезолид. Это позволяет использовать данные препараты для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *S. aureus*. Следует отметить, что при применении линезолида возможно проведение ступенчатой терапии, что, в свою очередь, повышает комплаентность, а в ряде случаев позволяет сократить длительность пребывания больного в стационаре.

Также не выявлено резистентности к фузидиевой кислоте, несмотря на то что этот препарат давно широко используется в некоторых регионах. По данным зарубежной литературы, резистентность к фузидиевой кислоте также встречается редко, обычно не превышает 2–5% и значительно не возросла в последние годы [12, 13, 14]. Однако это

не позволяет рекомендовать ее для системной монотерапии тяжелых стафилококковых инфекций, поскольку эффективность такой монотерапии не подтверждена в адекватно проведенных клинических исследованиях.

Относительно высокой активностью обладали хинупристин/дальфопристин, триметоприм/сульфаметоксазол, рифампицин и новые фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин). Однако ни один из них не может быть рекомендован для монотерапии тяжелых нозокомиальных стафилококковых инфекций по ряду причин, основная из которых – отсутствие данных адекватных клинических исследований.

Кроме того, хинупристин/дальфопристин не зарегистрирован на территории России и характеризуется частыми нежелательными реакциями. При применении триметоприма/сульфаметоксазола и рифампицина также часто отмечаются нежелательные лекарственные реакции, а для рифампицина характерно быстрое формирование резистентности в процессе монотерапии [15].

Несмотря на то что новые фторхинолоны показали относительно высокую активность в отношении протестированных штаммов, больше половины (53,5%) ципрофлоксацинорезистентных штаммов было нечувствительно к левофлоксацину, а 16 (14%) штаммов имели МПК моксифлоксацина 4 мг/л. Это обстоятельство свидетельствует о высокой вероятности распространения резистентности к новым фторхинолонам у стафилококков в ближайшее время при увеличении частоты их применения и как следствие о нецелесообразности использования фторхинолонов для монотерапии серьезных нозокомиальных стафилококковых инфекций [8].

Другим высокоактивным антибиотиком в отношении протестированных штаммов был мупиноцин. Несмотря на то что в некоторых странах, по данным литературы, число мупиноцинорезистентных штаммов *S. aureus* в последние годы несколько возросло [16, 17], в нашем исследовании к этому антибиотику было чувствительно 99,7% исследованных штаммов. Три штамма (0,3%) имели МПК 16 мг/л, то есть обладали резистентностью низкого уровня к мупиноцину.

Однако в этом случае можно говорить только о биологической (появление у микробной клетки приобретенного механизма резистентности), а не о клинической резистентности, так как концентрации мупиноцина, создаваемые при местном его применении, значительно превышают данное значение МПК [11].

Клиническую резистентность к мупиноцину

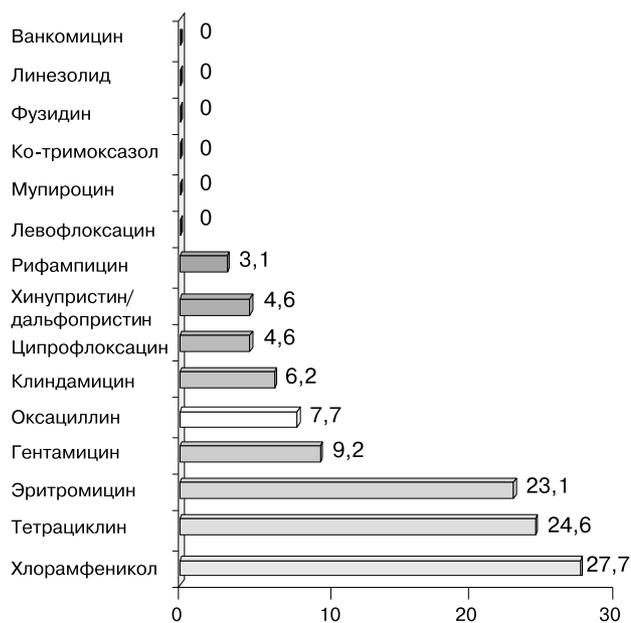


Рис. 9. Количество нечувствительных (резистентные + умеренно резистентные) к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных в отделениях терапевтического профиля ($n = 65$), %

можно уверенно констатировать лишь в случае высокого уровня резистентности – МПК > 512 мг/л [11]. Все штаммы MRSA были чувствительны к мупиноцину.

Можно утверждать, что мупиноцин является оптимальным антистафилококковым антибиотиком для местного применения. Это связано не только с низкой частотой резистентности *S. aureus* и с тем, что при местном применении создаются концентрации, значительно превышающие даже МПК штаммов с низким уровнем резистентности, но и с тем, что его эффективность показана в сравнительных исследованиях.

Более того, поскольку мупиноцин обладает уникальным механизмом действия и не имеет перекрестной резистентности с другими группами антибиотиков, его использование не может привести к селекции резистентности к системным препаратам. В то же время фактически все другие антибактериальные препараты, доступные в формах для местного применения, используются и системно.

В целом следует переоценить практику включения антимикробных препаратов для системного использования в местные лекарственные формы. Хорошо известны примеры, когда бесконтрольное местное использование антибиотиков вело к росту антибиотикорезистентности [18].

Остальные протестированные антибиотики проявляли низкую активность. Так, к клиндамицину, гентамицину, тетрациклину, эритромицину и хлорамфениколу было нечувствительно 27,1, 30,7, 37,1, 39,6 и 43,1% штаммов соответственно. Подобная ситуация отмечается и во многих других странах мира, где резистентность к макролидам, аминогликозидам, тетрациклинам и линкосамидам широко распространена [4, 19–23].

Резистентность к хлорамфениколу в российских стационарах выше (43,1%), чем в зарубежных [20, 21]. Это, по-видимому, объясняется тем, что в большинстве стран мира этот антибиотик уже несколько десятилетий не применяется. В то же время в России он используется очень широко не только для системной терапии, но и входит в состав таких средств для местного применения, как левомеколь, левосин, кортикомицетин, левовинизоль, фулевил, линимент синтомицина.

В ходе исследования зарегистрированы значительные отличия частоты антибиотикорезистентности в различных стационарах. Так, резистентность к оксациллину (а следовательно, и ко всем β -лактамам) варьировала от 0 до 89,5%. Различия, по-видимому, связаны не с географическим расположением стационара, а с локальными особенностями применения антибиотиков, особенно с нозологическим профилем пациентов.

Например, при анализе различий резистентности к оксациллину выявлена статистически значимая более частая встречаемость MRSA у пациентов, госпитализированных в ожоговые отделения, ОРИТ и отделения травматологии/ортопедии, по сравнению с таковой в отделениях общехирургического и терапевтического профилей.

К сожалению, недостаточный объем выборок пациентов в отдельно взятых стационарах не позволяет установить статистически значимые различия антибиотикорезистентности в различных отделениях одного и того же стационара.

Итак, учитывая значительную вариабельность антибиотикорезистентности *S. aureus* в различных стационарах и отделениях России, нельзя разрабо-

тать однозначные национальные рекомендации по эмпирической антибиотикотерапии нозокомиальных стафилококковых инфекций. Политика применения антибиотиков в каждом стационаре должна формироваться в зависимости от локальной картины антибиотикорезистентности.

Однако на основе данных нашего исследования можно выявить тенденции антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *S. aureus* в России и разработать пути их решения, которые должны стать основой национального формуляра, являющегося, в свою очередь, основой создания локальных формуляров, естественно, с учетом локальной картины антибиотикорезистентности.

Выводы

1. В связи со значительными различиями чувствительности *S. aureus* политика применения антибиотиков в каждом стационаре должна формироваться с учетом локальной картины антибиотикорезистентности.

2. В отделениях с низкой частотой MRSA (отделения терапевтического и общехирургического профилей) для включения в формуляр в качестве препаратов выбора можно рекомендовать антистафилококковые β -лактамы (оксациллин, цефазолин, амоксициллин/клавуланат). В качестве альтернативных препаратов можно применять клиндамицин и линезолид.

3. В отделениях с высокой частотой MRSA (ожоговые отделения, ОРИТ, отделения травматологии и ортопедии) для включения в формуляр в качестве препаратов выбора можно рекомендовать ванкомицин. В качестве альтернативных препаратов можно применять линезолид и комбинацию фузидиевой кислоты с ко-тримоксазолом.

4. Для местной терапии поверхностных стафилококковых инфекций в стационарах препаратами выбора являются мупироцин и фузидиевая кислота.

5. Следует существенно ограничить использование для терапии стафилококковых инфекций в стационарах макролидов, тетрациклинов и особенно хлорамфеникола.

Литература

- Gardner P., Carles D.G. Infections acquired in a pediatric hospital. *J Pediatr* 1972; 81:1205-10.
- Emori T.G., Gaynes R.P. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6:428-42.
- Mandell L.A. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Raphael D., editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 306-7.
- Jorgensen J.H. Laboratory and epidemiologic experience with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the USA. *Eur J Clin Microbiol* 1986; 5:693-6.
- Kallen A., Driscoll T., Thornton S., Olson P., Wallace M. Increase in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a naval medical center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:223-6.

6. O'Brien F., Pearman J., Gracey M., Riley T., Grubb W. Community strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involved in a hospital outbreak. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2858-62.
7. Gosbell I.B., Mercer J.L., Neville S.A., Chant K.G., Munro R. Community-acquired, non-multiresistant oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (NORSA) in south western Sydney. *Pathology* 2001; 33:206-10.
8. Presterl E., Mueller-Uri P., Grisold A., Georgopoulos A., Graninger W. Ciprofloxacin- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* susceptible to moxifloxacin, levofloxacin, teicoplanin, vancomycin and linezolid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:486-9.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twelfth informational supplement. NCCLS Document M100-S4. 2002; 22(1).
10. Statement 1996 CA-SFM. Zone sizes and MIC breakpoints for non-fastidious organisms. *Clin Microbiol Infect* 1996; 2 (Suppl 1):46-9.
11. Богданович Т.М., Страчунский Л.С. Мупироцин: уникальный антибиотик для местного применения. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 1999; 1(1):57-65.
12. Turnidge J., Collignon P. Resistance to fusidic acid. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12 (Suppl 2):35-44.
13. Samra Z., Gadba R., Ofir O. Antibiotic susceptibility and phage typing of methicillin-resistant and sensitive *Staphylococcus aureus* clinical isolates at the period during 1991-1997. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:425-7.
14. O'Neill A.J., Cove J.H., Chopra I. Mutation frequencies for resistance to fusidic acid and rifampicin in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:647-50.
15. Schmitz F.-J., Fluit A.C., Hafner D., et al. Development of resistance to ciprofloxacin, rifampin, and mupirocin in methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agent Chemother* 2000; 44:3229-31.
16. Kochman M., Fordymacki P., Lawrynowicz-Pacior M., et al. Susceptibility to selected chemotherapeutics *Staphylococcus aureus* strains resistant to methicillin isolated from clinical materials in the years 1991-1992 and 1997. *Med Dosw Microbiol* 1999; 51:187-98.
17. Perez-Fontan M., Rosales M., Rodriguez-Carmona A., Falcon T.G., Valdes F. Mupirocin resistance after long-term use for *Staphylococcus aureus* colonization in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:337-41.
18. Swarz M.N. Use of antimicrobial agents and drug resistance. *N Engl J Med* 1997; 337:491-2.
19. Nishijima S., Kurokawa I. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from skin infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19:241-3.
20. Guerin F., Buu-Hoi A., Mainardi J.-L., et al. Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in Parisian hospital. *J Clin Microbiol* 2000; 38:2985-8.
21. Rohani M.Y., Raudzah A., Lau M.G., et al. Susceptibility pattern of *Staphylococcus aureus* isolated in Malaysian hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 13:209-13.
22. Hamilton-Miller J.M.T., Shah S. Patterns of phenotypic resistance to the macrolides-lincosamide-ketolide-streptogramin group of antibiotics in staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:941-9.
23. Kantzanou M., Tassios P.T., Tseleni-Kotsovili A., et al. A multi-centre study of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Greece. *Int J Antimicrob Agent* 1999; 12:115-9.