

УДК 616.24-002.363

## Антибиотикорезистентность возбудителей фатальных внебольничных пневмоний у взрослых

Н.В. Иванчик<sup>1</sup>, С.Н. Козлов<sup>1</sup>, С.А. Рачина<sup>1</sup>,  
О.И. Кречикова<sup>1</sup>, Т.М. Синятникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> Ярцевская ЦРБ, Ярцево, Россия

Изучена антибиотикорезистентность бактериальных возбудителей *внебольничных пневмоний* (ВП), закончившихся летальным исходом у 57 взрослых пациентов в г. Смоленске и г. Ярцево Смоленской области. Для культурального и гистологического исследования использовался аутопсийный материал. Этиология ВП была установлена у 52 пациентов, при этом монокультура выделена от 39 пациентов, микробные ассоциации от 13. Преобладающими возбудителями ВП были *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, они составили 31,4, 28,6, 12,9 и 11,4% от всех выделенных штаммов соответственно. Наибольшую активность *in vitro* в отношении *K. pneumoniae* проявляли амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины III–IV поколений, фторхинолоны и карбапенемы, в отношении *E. coli* – цефалоспорины III–IV поко-

лений и карбапенемы. Среди 20 выделенных штаммов *S. aureus* 2 являлись устойчивыми к оксациллину; наиболее высокую активность в отношении стафилококков демонстрировали ко-тримоксазол, ванкомицин, линезолид, фузидовая кислота и клиндамицин. Штаммы *S. pneumoniae* были чувствительны ко всем протестированным антибиотикам. Наиболее высокую активность против *H. influenzae* проявили цефалоспорины III–IV поколений и фторхинолоны.

В схемах эмпирической терапии тяжелой ВП в г. Смоленске наиболее оптимально использовать цефалоспорины III–IV поколения или карбапенемы, в г. Ярцево – амоксициллин/клавуланат, карбапенемы или фторхинолоны.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, взрослые, аутопсийный материал, этиология, антибиотикорезистентность.

### Antimicrobial Susceptibility of Causative Agents of Fatal Community-Acquired Pneumonia in Adult Patients

N.V. Ivanchik<sup>1</sup>, S.N. Kozlov<sup>1</sup>, S.A. Rachina<sup>1</sup>, O.I. Krechikova<sup>1</sup>, T.M. Sinyatnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> Yartsevo Central Hospital, Yartsevo, Russia

The aim of the study was to determinate the structure of bacterial pathogens and their antimicrobial resistance in adult patients with *community-acquired*

*pneumonia* (CAP). A total of 57 adult patients from Smolensk and Yartsevo hospitals with severe CAP were included in the study. Immediate autopsy samples (blood, lung, liver and spleen tissues) were obtained for histological examination and quantitative cultures. Clinically significant bacterial pathogens were isolated in 52 patients; among them single microorganism were found in 39 patients,  $\geq 2$  – in 13. *K. pneumoniae*, *S.*

Контактный адрес:

Наталья Владимировна Иванчик

Эл. почта: Natali.Ivanchik@antibiotic.ru

*aureus*, *S. pneumoniae* and *H. influenzae* were the most frequent isolates (31.4%, 28.6%, 12.9 and 11.4% of all strains, respectively).

The best *in vitro* activity against *K. pneumoniae* show amoxicillin/clavulanate, III–IV generation cephalosporins, fluoroquinolones and carbapenems, against *E. coli* – III–IV generation cephalosporins and carbapenems. Among 20 strains of *S. aureus* 2 were resistance to oxacillin; the best activity against *S. aureus* show vancomycin, linezolid, trimethoprim/sulfamethoxazole, fusidic acid and

clindamycin. All *S. pneumoniae* strains were susceptible to all antimicrobials tested. III–IV generation cephalosporins and fluoroquinolones were the most active against *H. influenzae*.

III–IV generation cephalosporins and carbapenems can be considered as the drugs for empiric therapy of severe CAP in Smolensk, amoxicillin/clavulanate, carbapenems and fluoroquinolones – in Yartsevo.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, adults, autopsy sample, etiology, antimicrobial resistance.

## Введение

Внебольничная пневмония (ВП) остается широко распространенным и потенциально жизнеугрожающим заболеванием. Заболеваемость ВП в развитых странах составляет в среднем 10–12‰, варьируя в зависимости от возраста, пола и социально-экономических условий обследуемой популяции [1–6]. По данным официальных источников, заболеваемость пневмонией в РФ в 2006 г. составила 344 случая на 100 тыс. взрослого населения, однако, по мнению экспертов, этот показатель значительно ниже прогнозируемого, т.е. существует проблема недостаточной выявляемости и/или регистрации случаев ВП [7].

ВП – ведущая причина смерти от инфекционных заболеваний в развитых странах, причем сложившаяся ситуация не меняется на протяжении многих лет [8–11]. Общеизвестно, что наиболее высокая летальность при ВП наблюдается у пациентов пожилого возраста, с серьезной сопутствующей патологией, при тяжелом течении заболевания [4–6, 8, 12–14]. Одним из типичных для РФ факторов риска летального исхода при ВП является позднее обращение за медицинской помощью [7].

Основа лечения ВП – своевременно начатая и адекватная *антибактериальная терапия* (АБТ), которая в большинстве случаев проводится эмпирически. Стратегия выбора *антимикробных препаратов* (АМП) в последнее время осложняется растущей резистентностью возбудителей ВП к традиционно применяемым антибиотикам. Так, во многих странах мира отмечается увеличение удельного веса клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, устойчивых к пенициллинам и макролидам, растет доля бета-лактамазопродуцирующих штаммов *Haemophilus influenzae* [15–19]. Очевидную угрозу может представлять распространение в амбулаторной практике энтеробактерий, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы *расширенного спектра* (БЛРС), и метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) [20–28].

В связи с необходимостью периодического пересмотра режимов АБТ важную роль приобретает регулярный мониторинг как структуры возбудителей ВП, так и их чувствительности к АМП. Профиль антибиотикорезистентности может иметь выраженные региональные особенности, что определяет целесообразность проведения локальных микробиологических исследований [13–15, 17, 29].

Для прогнозирования стратегии АБТ при тяжелой ВП определенный интерес может представлять исследование аутопсийного материала, так как прижизненная этиологическая диагностика у данной категории пациентов нередко оказывается затруднительной в силу тяжести состояния и быстрого прогрессирования патологического процесса.

Цель настоящего исследования – изучить активность *in vitro* современных АМП в отношении бактериальных возбудителей, выделенных при культуральном исследовании аутопсийного материала у взрослых пациентов с фатальной ВП.

## Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в г. Смоленске и в г. Ярцево Смоленской области с июня 2005 г. по декабрь 2007 г. Материалом для микробиологического и гистологического исследований служили ткань легких, паренхиматозных органов (печень, селезенка) и кровь из полости сердца, полученные при аутопсии взрослых пациентов с клиническим и/или патологоанатомическим диагнозом ВП. Аутопсийный материал для микробиологического и гистологического исследований отбирался в течение 24 ч после смерти и сразу после получения (в течение 2 ч) передавался в микробиологическую лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии (НИИ АХ) СГМА или бактериологическую лабораторию Ярцевской ЦРБ, где проводилось выделение и идентификация микроорганизмов. Чувствительность выделенных микроорганизмов к АМП определялась в микробиологической лаборатории НИИ АХ. Гистологическое исследование клинического мате-

риала проводилось на базе Смоленского областного института патологии.

Биоптаты легких, печени и селезенки отбирались из периферических отделов в объеме 1–3 см<sup>3</sup>, помещались в стерильные контейнеры и отправлялись параллельно для микробиологического и гистологического исследований. Кровь отбиралась из правых отделов сердца в объеме 5–10 мл и помещалась в коммерческие флаконы с питательной средой (Bact/ALERT aer, Bact/ALERT ana, BLOMERIEUX).

**Гистологическое исследование.** Полученный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, жидкости Карнуа и заливали в парафин. Срезы тканей легких, печени и селезенки толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, по ван Гизону, Гормори и по Вейгерту.

**Микробиологическое исследование.** Для выделения аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов клинический материал высевали на кровяной агар, шоколадный агар, агар МакКонки, агар для селективного выделения энтерококков и желточно-солевой агар (ЖСА) для селективного выделения *Staphylococcus* spp. Чашки с кровяным и шоколадным агаром инкубировали при 35°C в атмосфере с повышенным содержанием CO<sub>2</sub> (5%) (термостат CO<sub>2</sub>, Sanyo, Япония). Чашки с селективными средами инкубировали в аэробных условиях при температуре 35°C (термостат Binder, Германия). Идентификацию аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов проводили, используя стандартные методы.

**Определение чувствительности возбудителей.** Чувствительность выделенных микроорганизмов к АМП определяли в соответствии с Методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 и стандартами CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), 2006 г. [30, 31]. Определение минимальной подавляющей концентрации (МПК) для грамотрицательных неферментирующих бактерий, представителей семейства *Enterobacteriaceae* и *S. aureus* велось методом серийных разведений в агаре, для микроорганизмов со сложными питательными потребностями (*Streptococcus* spp., *Haemophilus* spp.) – методом серийных разведений в бульоне.

В качестве среды для определения чувствительности грамотрицательных неферментирующих бактерий, энтеробактерий и *S. aureus* использовали агар Мюллера–Хинтон (BBL, США); для *S. pneumoniae* – бульон Мюллера–Хинтон (BBL, США) с добавлением лизированной лошадиной крови в концентрации 5%; для *H. influenzae* – *Haemophilus* Test Medium (Unipath).

Интерпретацию результатов определения чувствительности осуществляли в соответствии со стандартами МУК 4.2.1890-04 и CLSI, 2006 г. Контроль качества проводили с использованием соответствующих референтных штаммов: для *S. pneumoniae* – *S. pneumoniae* ATCC 49619, для *H. influenzae* – *H. influenzae* ATCC 49247 и *H. influenzae* ATCC 49766; для грамотрицательных неферментирующих бактерий – *P. aeruginosa* ATCC 27853; для представителей семейства *Enterobacteriaceae* – *E. coli* ATCC 25922 и *E. coli* ATCC 35218, для *S. aureus* – *S. aureus* ATCC 29213.

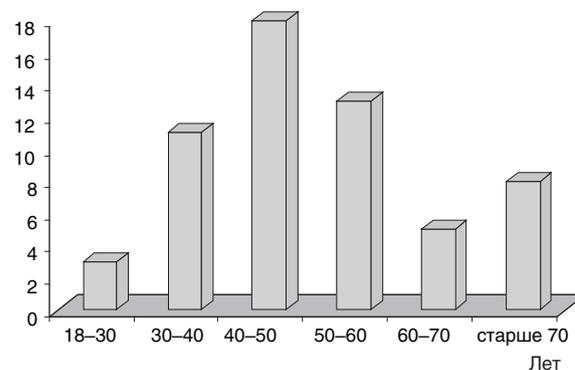
## Результаты исследования

### Характеристика пациентов

Материал для микробиологического и гистологического исследований был получен у 63 пациентов, при этом гистологически подтвержденная пневмония имела место у 57 из них, в том числе у 37 (64,9%) мужчин и 20 (35,1%) женщин. Возраст пациентов составил в среднем 51,1±14,5 (26–85) лет (рисунок).

Продолжительность госпитализации до момента смерти в среднем составляла 2±1,2 сут (от 40 мин до 8 сут). В Ярцевской ЦРБ средняя длительность госпитализации была больше, чем в КБСМП (2,4±1,5 и 1,8±0,8 сут соответственно). Временной интервал от момента смерти пациентов до момента вскрытия в среднем составил 15 ч 52 мин ± 8 ч 2 мин (от 2 ч 54 мин до 34 ч 12 мин, медиана – 14 ч 30 мин). При этом в Ярцевской ЦРБ он равнялся 14 ч 16 мин ± 7 ч 53 мин, в КБСМП – 17 ч ± 8 ч 6 мин.

Для микробиологического и гистологического исследований от пациентов с гистологически подтвержденной пневмонией было получено 170 образцов: 134 образца ткани легких (10 и 17 образцов ткани верхней доли левого и правого легких соответственно, 54 и 53 образца ткани нижней доли



Распределение пациентов с ВП с летальным исходом по возрастам

Таблица 1. Структура возбудителей фатальной ВП у взрослых

Возбудитель	Всего		Смоленск		Ярцево	
	п	%	п	%	п	%
<i>K. pneumoniae</i>	22	31,4	9	22,5	13	43,3
<i>S. aureus</i>	20	28,6	4	10,0	16	53,3
<i>H. influenzae</i>	8	11,4	7	17,5	1	3,3
<i>E. coli</i>	7	10,0	7	17,5	–	–
<i>S. pneumoniae</i>	9	12,9	9	22,5	–	–
<i>Enterobacter</i> spp.	2	2,9	2	5,0	–	–
<i>P. mirabilis</i>	1	1,4	1	2,5	–	–
<i>Streptococcus</i> гр. G	1	1,4	1	2,5	–	–
Всего	70	100	40	100	30	100

левого и правого легких соответственно), 25 биоптатов паренхиматозных органов (21 – печени, 3 – селезенки, 1 – головного мозга), 11 образцов крови из полости сердца.

#### Выделенные возбудители

Бактериальные возбудители при гистологически подтвержденном диагнозе ВП были выделены у 52 (91,2%) пациентов. Всего идентифицировано 70 аэробных бактерий, в монокультуре – в 75,0% (39 из 52), в микробных ассоциациях – в 25,0% (13 из 52) случаев. Преобладающими возбудителями ВП были *K. pneumoniae* и *S. aureus*, составившие соответственно 31,4% (22 из 70) и 28,6% (20 из 70) от всех выделенных штаммов (табл. 1). Монокультура этих штаммов выделена у 15 из 52 (28,8%) и 13 из 52 (25,0%) пациентов соответственно, у 5 (9,6%) пациентов выявлена ассоциация этих возбудителей. В 4 случаях *S. aureus* и *K. pneumoniae* выделены в ассоциации с другими микроорганизмами (табл. 2). Реже встречались *H. influenzae* – 11,4% (8 из 70), *E. coli* – 10,0% (7 из 70) и *S. pneumoniae* – 12,9% (9 из 70) от всех выделенных штаммов (см. табл. 1).

Среди микробных ассоциаций наиболее часто встречались ассоциации *K. pneumoniae* и *S. aureus*, *H. influenzae* и *K. pneumoniae*, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* (см. табл. 2). Обращает на себя внимание частое выделение ассоциации *K. pneumoniae* и *S. aureus* из образцов, полученных в Ярцевской ЦРБ. В Смоленске чаще имели место ассоциации *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, а также ассоциации *E. coli* с другими энтеробактериями.

#### Чувствительность бактерий семейства *Enterobacteriaceae* к антибиотикам

**Бета-лактамы.** Среди изученных штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* резистентными к ампициллину были 42,9% (МПК<sub>90</sub> 64 мг/л) и 100% (МПК<sub>90</sub> 128 мг/л) соответственно, к амоксициллину/клавуланату – 14,3% (МПК<sub>90</sub> 16 мг/л) и 0% (МПК<sub>90</sub> 4 мг/л). Амоксициллин/клавуланат был не активен в отношении штаммов *Enterobacter* spp. (МПК<sub>90</sub> 128 мг/л).

Цефалоспорины III–IV поколения были высокоактивны в отношении *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Enterobacter* spp. Штаммов, резистентных к цефо-

Таблица 2. Микробные ассоциации, выделенные при фатальной пневмонии у взрослых

Возбудители	Всего		Смоленск		Ярцево	
	п	%	п	%	п	%
<i>K. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	5	38,5	–	–	5	83,3
<i>H. influenzae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	2	15,4	1	14,3	1	16,7
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	2	15,4	2	28,6	–	–
<i>A. baumannii</i> + <i>E. coli</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1	7,7	1	14,3	–	–
<i>E. aerogenes</i> + <i>E. coli</i> + <i>P. mirabilis</i>	1	7,7	1	14,3	–	–
<i>E. cloacae</i> + <i>S. aureus</i>	1	7,7	1	14,3	–	–
<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>	1	7,7	1	14,3	–	–
Всего	13	100,0	7	100,0	6	100,0

таксиму, цефтриаксону, цефтазидиму и цефепиму выявлено не было.

Все тестированные штаммы энтеробактерий обладали высокой чувствительностью к карбапенемам (имипенему, меропенему и эртапенему).

**Фторхинолоны.** Ципрофлоксацин, моксифлоксацин и левофлоксацин проявляли одинаковую активность в отношении *Enterobacteriaceae*: резистентными среди *E. coli* были 14,3%, среди *Enterobacter* spp. – 50% штаммов. Штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к ципрофлоксацину, левофлоксацину и моксифлоксацину, выявлено не было.

**Аминогликозиды.** К гентамицину и амикацину обладали чувствительностью 100% штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, однако МПК этих АМП была близкой к пограничной концентрации между чувствительными и резистентными штаммами, что свидетельствует о возможности быстрого роста устойчивости к ним. Амикацин и гентамицин проявляли активность в отношении 50% штаммов *Enterobacter* spp.

**Ко-тримоксазол.** Среди изученных штаммов *K. pneumoniae* и *E. coli* характеризовались чувстви-

тельностью к ко-тримоксазолу 100% и 85,7% штаммов соответственно.

**Полирезистентность.** Из 7 исследованных штаммов *E. coli* один был одновременно устойчив к АМП 3 классов: амоксицилину/клавуланату, фторхинолонам и ко-тримоксазолу.

Данные по чувствительности *K. pneumoniae* и *E. coli* к АМП представлены в табл. 3, 4.

### Чувствительность *S. aureus*

**Бета-лактамы.** Из 20 исследованных штаммов 2 (10%) оказались резистентными к метициллину (MRSA). Они были устойчивы также к фторхинолонам, гентамицину, рифампицину, тетрациклину, хлорамфениколу, эритромицину и линкомицину. Активность в отношении данных штаммов сохраняли линезолид, ко-тримоксазол, ванкомицин, фузидовая кислота и клиндамицин.

**Макролиды и линкозамиды.** Установлено, что 20% штаммов *S. aureus* были резистентны к эритромицину (МПК<sub>90</sub> 128 мг/л), в то время как линкозамиды обладали высокой активностью: клиндамицин проявил активность в отношении 100%

Таблица 3. Чувствительность к АМП штаммов *K. pneumoniae*, выделенных при фатальной ВП у взрослых (n=22)

Антибиотики	МПК, мг/л			Ч, %	У/Р, %	Р, %
	диапазон МПК	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>			
Ампициллин	16,0–128,0	64	128	0	13,3	86,7
Амоксициллин/клавуланат	2,0–4,0	2,0	4,0	100	0	0
Пиперациллин	8,0–32,0	16	16	95,5	4,5	0
Пиперациллин/тазобактам	2,0–8,0	4	8	100	0	0
Цефоперазон	0,125–0,5	0,25	0,5	100	0	0
Цефотаксим	0,06	0,06	0,06	100	0	0
Цефтазидим	0,125–0,5	0,25	0,5	100	0	0
Цефтриаксон	0,03–0,06	0,06	0,06	100	0	0
Цефокситин	2,0–8,0	4	4	100	0	0
Цефепим	0,03–0,125	0,06	0,125	100	0	0
Имипенем	0,125–0,5	0,25	0,5	100	0	0
Меропенем	0,03–0,06	0,03	0,06	100	0	0
Эртапенем	0,008–0,06	0,008	0,06	100	0	0
Амикацин	1,0–8,0	2	4	100	0	0
Гентамицин	0,5–2,0	1,0	1,0	100	0	0
Ципрофлоксацин	0,03–0,125	0,06	0,06	100	0	0
Левофлоксацин	0,06–0,125	0,06	0,06	100	0	0
Моксифлоксацин	0,125–0,25	0,125	0,25	100	0	0
Ко-тримоксазол	0,125 – 1	0,5	0,5	100	0	0

**Примечание.** Здесь и в табл. 4–7: Ч – чувствительные, У/Р – умеренно резистентные и Р – резистентные штаммы

Таблица 4. Чувствительность к АМП штаммов *E. coli*, выделенных при фатальной ВП у взрослых (n=7)

Антибиотики	МПК, мг/л			Ч, %	У/Р, %	Р, %
	диапазон МПК	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>			
Ампициллин	2,0–256,0	4	64	57,1	0	42,9
Амоксициллин/клавуланат	2,0–16,0	4,0	16,0	85,7	14,3	0
Пиперациллин	4,0–128,0	4,0	128,0	57,1	0	42,9
Пиперациллин/тазобактам	1,0–256,0	4	8	85,7	14,3	0
Цефоперазон	0,06–16,0	0,125	16,0	100	0	0
Цефотаксим	0,03–0,125	0,06	0,125	100	0	0
Цефтазидим	0,25–0,5	0,25	0,5	100	0	0
Цефтриаксон	0,03–0,06	0,03	0,06	100	0	0
Цефокситин	2,0–8,0	4,0	8,0	100	0	0
Цефепим	0,03–0,125	0,06	0,125	100	0	0
Имипенем	0,125	0,125	0,125	100	0	0
Меропенем	0,016–0,06	0,016	0,06	100	0	0
Эртапенем	0,008–0,06	0,008	0,06	100	0	0
Амикацин	2,0–4,0	4,0	4,0	100	0	0
Гентамицин	1,0–2,0	1,0	2,0	100	0	0
Ципрофлоксацин	0,08–128,0	0,016	128,0	85,7	14,3	0
Левифлоксацин	0,03–32,0	0,03	32,0	85,7	14,3	0
Моксифлоксацин	0,03–64,0	0,06	64,0	85,7	14,3	0
Ко-тримоксазол	0,125–256,0	0,125	256,0	85,7	14,3	0

тестированных штаммов (МПК<sub>90</sub> 0,125 мг/л), линкомицин – 95% штаммов (МПК<sub>90</sub> 2 мг/л).

**Фторхинолоны.** Выявлено 2 (10%) штамма *S. aureus*, не чувствительных к фторхинолонам: МПК ципрофлоксацина для них составила 32 мг/л, левофлоксацина – 4–8 мг/л; эти штаммы были умеренно резистентны к моксифлоксацину (МПК 2 мг/л). МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> были существенно ниже у моксифлоксацина (0,03 и 1 мг/л) по сравнению с левофлоксацином (0,25 и 4 мг/л) и ципрофлоксацином (0,5 и 32 мг/л).

**Гликопептиды.** К ванкомицину были чувствительны 100% штаммов *S. aureus* (его МПК<sub>90</sub> составляла 2,0 мг/л).

**Оксазолидиноны.** Линезолид проявлял активность в отношении 100% штаммов *S. aureus* (МПК<sub>90</sub> 2,0 мг/л).

**АМП других групп.** Высокой активностью в отношении 100% штаммов *S. aureus* обладали ко-тримоксазол (МПК<sub>90</sub> 0,25 мг/л) и фузидовая кислота (МПК<sub>90</sub> 0,125 мг/л). Невысокая частота резистентности *S. aureus* была отмечена к гентамицину – устойчивыми оказались 2 (10%) штамма (МПК<sub>90</sub> 128 мг/л), рифампицину – также 2 (10%) устойчивых штамма (МПК<sub>90</sub> 256 мг/л). Более

высокая частота резистентности *S. aureus* отмечена к тетрациклину (15% устойчивых штаммов, МПК<sub>90</sub> 64 мг/л) и хлорамфениколу – 20% штаммов (МПК<sub>90</sub> 64 мг/л).

Данные по чувствительности *S. aureus* к антибиотикам представлены в табл. 5.

#### Чувствительность *S. pneumoniae*

Все протестированные штаммы *S. pneumoniae* были чувствительны к амоксициллину (МПК<sub>90</sub> 0,032 мг/л), пенициллину (МПК<sub>90</sub> 0,016 мг/л), амоксициллину/клавуланату (МПК<sub>90</sub> 0,032 мг/л), цефтриаксону (МПК<sub>90</sub> 0,032 мг/л), цефотаксиму (МПК<sub>90</sub> 0,064 мг/л), цефепиму (МПК<sub>90</sub> 0,032 мг/л) и цефоперазону (МПК<sub>90</sub> 0,064 мг/л). Отмечено мономодальное распределение исследованных штаммов по МПК данных антибиотиков. Все штаммы оказались чувствительными к имипенему (МПК<sub>90</sub> 0,008 мг/л).

Установлена высокая активность *in vitro* макролидов: МПК<sub>90</sub> эритромицина – 0,064 мг/л, кларитромицина – 0,032 мг/л, азитромицина – 0,25 мг/л, mideкамицина – 0,5 мг/л, спирамицина – 0,25 мг/л. В зависимости от МПК этих антибиотиков распределение штаммов носило мономодальный харак-

Таблица 5. Чувствительность к АМП штаммов *S. aureus*, выделенных при фатальной ВП у взрослых (n=20)

Антибиотики	МПК, мг/л			Ч, %	У/Р, %	Р, %
	диапазон МПК	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>			
Оксациллин	0,25–256	0,25	256	90,0	0	10,0
Эритромицин	0,25–512	0,5	128	80,0	10,0	10,0
Клиндамицин	0,125	0,125	0,125	100,0	0	0
Линкомицин	1–64	2	2	95,0	0	5,0
Хлорамфеникол	4–128	8	64	80,0	0	20,0
Ципрофлоксацин	0,25–32	0,5	32	90,0	0	10,0
Левифлоксацин	0,125–8	0,25	4	90,0	0	10,0
Моксифлоксацин	0,03–1	0,03	1	90,0	10,0	0
Гентамицин	0,5–128	0,5	128	90,0	0	10,0
Линезолид	2–4	2	2	100,0	0	0
Рифампицин	0,008–256	0,016	256	90,0	0	10,0
Тетрациклин	0,25–64	0,25	64	85,0	0	15,0
Фузидовая кислота	0,125	0,125	0,125	100	0	0
Ко-тримоксазол	0,03–0,25	0,06	0,25	100,0	0	0
Ванкомицин	1–2	2	2	100,0	0	0

тер. Пневмококков, резистентных к макролидам, выявлено не было. К клиндамицину были чувствительны 100% штаммов *S. pneumoniae* (МПК<sub>90</sub> 0,064 мг/л). Распределение штаммов по степени чувствительности носило мономодальный характер.

Выделенные штаммы *S. pneumoniae* были чувствительны к фторхинолонам: МПК<sub>90</sub> ципрофлоксацина – 1,0 мг/л, левофлоксацина – 1,0 мг/л, моксифлоксацина – 0,125 мг/л.

Все тестированные штаммы были чувствительны к тетрациклину (МПК 0,125–2,0 мг/л), хлорамфениколу (МПК<sub>90</sub> 2 мг/л), ванкомицину (МПК<sub>90</sub> 0,5 мг/л) и ко-тримоксазолу, но для большинства штаммов МПК ко-тримоксазола составила 0,125 мг/л, т.е. была близка к пограничной между чувствительными и умеренно резистентными штаммами.

Данные по чувствительности *S. pneumoniae* к антибиотикам представлены в табл. 6.

### Чувствительность *H. influenzae*

Всего протестировано 8 штаммов *H. influenzae*, среди которых не было выявлено резистентных к амоксициллину/клавуланту (МПК<sub>90</sub> 4,0 мг/л), цефтриаксону (МПК<sub>90</sub> 0,125 мг/л) и цефепиму (МПК<sub>90</sub> 2,0 мг/л). Распределение штаммов по МПК перечисленных антибиотиков носило мономодальный характер. К ампициллину были умеренно резистентны 12,5% штаммов (МПК 2 мг/л), для 50% штаммов МПК были близки к

пограничным значениям между чувствительными и умеренно резистентными штаммами (МПК 0,5–1 мг/л). Имипенем был активен в отношении 100% всех протестированных штаммов (МПК<sub>90</sub> 2,0 мг/л).

Ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин проявили одинаково высокую активность в отношении всех выделенных штаммов *H. influenzae* (МПК<sub>90</sub> 0,06 мг/л).

Все штаммы *H. influenzae* были чувствительны к тетрациклину (МПК<sub>90</sub> 0,5 мг/л) и хлорамфениколу (МПК<sub>90</sub> 0,5 мг/л), распределение штаммов по величине МПК носило мономодальный характер.

К ко-тримоксазолу был устойчив один штамм (МПК 16 мг/л). Распределение МПК было бимодальным с образованием чувствительной и резистентной популяции.

Данные по чувствительности *H. influenzae* к антибиотикам представлены в табл. 7.

### Обсуждение результатов исследования

Как показывают результаты нашего исследования, наиболее частыми возбудителями фатальных ВП у взрослых были представители семейства *Enterobacteriaceae* – на их долю приходилось 46,7% от всех выделенных штаммов. Среди энтеробактерий безусловным лидером как в Смоленске, так и в Ярцево была *K. pneumoniae* (см. табл. 1, 2). В Смоленске существенное место в структуре возбу-

Таблица 6. Чувствительность к АМП штаммов *S. pneumoniae*, выделенных при фатальной ВП у взрослых (n=9)

Антибиотики	МПК, мг/л			Ч, n	У/Р, n	Р, n
	диапазон МПК	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>			
Амоксициллин	0,03	0,03	0,03	9	0	0
Пенициллин	0,008–0,016	0,008	0,016	9	0	0
Амоксициллин/клавуланат	0,03	0,03	0,03	9	0	0
Цефтриаксон	0,008–0,03	0,008	0,03	9	0	0
Цефотаксим	0,016–0,06	0,016	0,06	9	0	0
Цефепим	0,008–0,03	0,015	0,03	9	0	0
Цефоперазон	0,06	0,06	0,06	9	0	0
Имипенем	0,008	0,008	0,008	9	0	0
Азитромицин	0,03–0,25	0,06	0,25	9	0	0
Эритромицин	0,016–0,06	0,016	0,06	9	0	0
Кларитромицин	0,016–0,03	0,016	0,03	9	0	0
Мидекамицин	0,06–0,5	0,25	0,5	9	0	0
Спирамицин	0,06–0,25	0,125	0,25	9	0	0
Клиндамицин	0,016–0,06	0,03	0,06	9	0	0
Ципрофлоксацин	0,125–1,0	0,5	1,0	9	0	0
Левифлоксацин	0,125–1,0	0,5	1,0	9	0	0
Моксифлоксацин	0,015–0,125	0,06	0,125	9	0	0
Хлорамфеникол	0,06–2,0	1,0	2,0	9	0	0
Тетрациклин	0,125–2,0	0,125	2,0	9	0	0
Ко-тримоксазол	0,06–0,125	0,125	0,125	9	0	0
Ванкомицин	0,25–0,5	0,25	0,5	9	0	0

дителей занимали *S. pneumoniae* и *H. influenzae* (22,5 и 17,5% соответственно). В Ярцево преобладающим микроорганизмом был *S. aureus* (53,3%), ни в одном из образцов не обнаруживался *S. pneumoniae*, а на долю *H. influenzae* приходилось всего лишь 3,3%.

Данные литературы по структуре возбудителей тяжелой ВП, полученные на основе микробиологического исследования клинических образцов (мокрота, кровь, бронхоальвеолярный лаваж и т.д.), отличаются от результатов нашего исследования. Анализ данных литературы показывает, что наиболее частым возбудителем при тяжелой ВП установленной этиологии оказывается *S. pneumoniae* [13, 32]. Пневмококк также является самым часто выделяемым микроорганизмом при ВП, осложненной вторичной бактериемией (до 60%) [33]. Некоторые авторы отмечают существенную роль *H. influenzae* в этиологической структуре тяжелой ВП [34, 35]. Однако серьезных проблем в лечении инфекций, вызванных *H. influenzae*, не возникает, так как этот микроорганизм характеризуется достаточно высокой чувствительностью к традиционно назначаемым при тяжелой ВП  $\beta$ -лактамам (цефалос-

поринам III поколения, ингибиторозащищенным пеницилинам). Летальность при ВП, вызванной *H. influenzae*, чаще всего обусловлена декомпенсацией сопутствующей бронхолегочной патологии [36].

Однако, если проанализировать структуру возбудителей ВП у пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания и летальным исходом, то этиологическая картина приобретает иной характер. Как и в нашем исследовании, в качестве этиологических агентов у данной категории пациентов на первый план выходят энтеробактерии, а также грамотрицательные неферментирующие бактерии, в первую очередь *P. aeruginosa*.

Так, наиболее частыми возбудителями тяжелой ВП у пациентов, не ответивших на стартовую АБТ и нуждающихся в ИВЛ, в исследовании С.Л. Wu и соавт. являлись *K. pneumoniae* (25%) и *P. aeruginosa* (22,5%) [37]. В другой работе выявление грамотрицательных палочек в качестве этиологического агента ВП являлось независимым фактором риска летального исхода [38]. Аналогичная связь была продемонстрирована в работе F. Paganin и соавт.: тяжелая ВП, ассоциированная с *K. pneumoniae*,

Таблица 7. Чувствительность к АМП штаммов *H. influenzae*, выделенных при фатальной ВП у взрослых (n=8)

Антибиотики	МПК, мг/л			Ч, n	У/Р, n	Р, n
	диапазон МПК	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>			
Ампициллин	0,25–2,0	0,5	2,0	7	1	0
Амоксициллин/клавуланат	0,5–4,0	1,0	4,0	8	0	0
Цефтриаксон	0,03–0,125	0,03	0,125	8	0	0
Цефепим	0,125–0,5	0,125	0,5	8	0	0
Имипенем	0,5–2,0	1,0	2,0	8	0	0
Азитромицин	0,5–2,0	1,0	2,0	8	0	0
Кларитромицин	2,0–16,0	8,0	16,0	4	4	0
Ципрофлоксацин	0,03–0,06	0,03	0,06	8	0	0
Левифлоксацин	0,06	0,06	0,06	8	0	0
Моксифлоксацин	0,06	0,06	0,06	8	0	0
Хлорамфеникол	0,25–0,5	0,25	0,5	8	0	0
Тетрациклин	0,25–0,5	0,25	0,5	8	0	0
Ко-тримоксазол	0,06–16	0,125	16	7	0	1

сопровождалась достоверно более высокой летальностью по сравнению с ВП пневмококковой этиологии [29].

В нашем исследовании как *E. coli*, так и *K. pneumoniae*, характеризовались высокой чувствительностью к цефалоспорином III поколения, которые, согласно современным рекомендациям, рассматриваются в качестве препаратов выбора у пациентов с тяжелой ВП (они применяются в комбинации с макролидами или фторхинолонами) [2, 3, 7, 39]. Следует отметить, что цефепим превосходил цефотаксим и цефтриаксон по активности в отношении *Enterobacter* spp., но в то же время не проявлял никаких преимуществ по сравнению с указанными препаратами в отношении других энтеробактерий. Важно отметить, что штаммов, продуцирующих БЛРС, при исследовании аутопсийного материала обнаружено не было.

Амоксициллин/клавуланат характеризовался высокой активностью в отношении наиболее частого возбудителя – *K. pneumoniae*, но не действовал на *Enterobacter* spp. и один из протестированных штаммов *E. coli*. Энтеробактерии сохраняли 100% чувствительность к карбапенемам.

Все изученные фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин) демонстрировали сходную активность в отношении *Enterobacteriaceae*, но при этом только штаммы *K. pneumoniae* проявляли к ним 100% чувствительность.

Несмотря на то что формально все протестированные штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae* относились

к категории чувствительных к гентамицину и амикацину, характер распределения МПК и особенности фармакокинетики этих аминогликозидов, а также отсутствие активности в отношении одного из ведущих возбудителей ВП – пневмококка не позволяют рекомендовать их широкое использование при ВП.

Клиническое значение *S. aureus* в этиологии тяжелых ВП определяется несколькими факторами. Во-первых, высокая частота выявления данного возбудителя ограничивает использование в схемах эмпирической АБТ цефалоспоринов III поколения, которые обладают низкой антистафилококковой активностью [39, 40]. Так, например, в одном из наших центров (г. Ярцево) *S. aureus* выявлялся более чем в 50% исследованных образцов (см. табл. 1). Во-вторых, выбор антибиотиков для терапии инфекций, ассоциированных с *S. aureus*, определяется частотой встречаемости штаммов, устойчивых к метициллину, и профилем резистентности к другим классам АМП. Наибольшую проблему представляет распространение внебольничных метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (CA-MRSA), которые вызывают быстро прогрессирующее поражение легочной ткани за счет наличия у большинства из них штаммов различных факторов вирулентности, в частности лейкоцидина Пантона-Валентина [41–43]. Кроме того, CA-MRSA устойчивы к  $\beta$ -лактамам, которые на сегодняшний день являются основой лечения тяжелой ВП [20, 22, 25, 40].

Как показывает наше исследование, 2 из 20 (10%) выделенных штаммов *S. aureus* оказались

резистентными к оксациллину. Данные штаммы были также нечувствительны к ряду других АМП – фторхинолонам, гентамицину, рифампицину, тетрациклину, хлорамфениколу, эритромицину и линкомицину. Учитывая профиль резистентности, а также тот факт, что пациенты, от которых были выделены данные штаммы, с момента поступления в стационар до момента смерти находились на ИВЛ, скорее всего, речь идет о нозокомиальном инфицировании и/или посмертной контаминации легочной ткани штаммами MRSA, колонизирующими дыхательные пути. Однако, безусловно, каждый случай выявления у пациентов с ВП штаммов *S. aureus*, устойчивых к оксациллину, требует проведения эпидемиологического расследования.

Высокую (100%) активность в отношении всех штаммов *S. aureus* сохраняли линезолид, ванкомицин, ко-тримоксазол, фузидовая кислота и клиндамицин. В отношении метициллиночувствительных штаммов хорошей активностью обладал моксифлоксацин (МПК<sub>90</sub> 1 мг/л), который по данному параметру превосходил левофлоксацин (МПК<sub>90</sub> 4 мг/л) и ципрофлоксацин (МПК<sub>90</sub> 32 мг/л). Более высокая частота резистентности *S. aureus* отмечена к эритромицину (20%) при сохранении чувствительности таких штаммов к клиндамицину.

Частота встречаемости *S. pneumoniae* в данном исследовании существенно варьировала между центрами. Так, например, в Смоленске *S. pneumoniae* в структуре возбудителей уступал только энтеробактериям, в то время как в Ярцевской ЦРБ пневмококки не выявлялись вообще. Причинами выявленных различий, по-видимому, могут быть особенности фоновой и сопутствующей патологии, а также сроки пребывания пациентов в стационаре:  $2,4 \pm 1,5$  сут в Ярцевской ЦРБ vs  $1,8 \pm 0,8$  сут в КБСМП Смоленска.

АБТ пневмококковых инфекций в последние годы осложняется ростом резистентности *S. pneumoniae* к различным классам АМП [15, 17, 44–48]. Учитывая то, что основу терапии ВП составляют  $\beta$ -лактамы, уровень устойчивости к ним в значительной степени определяет алгоритм эмпирической терапии. Во многих зарубежных и отечественных исследованиях показаны различия в частоте выявления *пенициллинорезистентных S. pneumoniae* (ПРП). Наряду со странами с высоким уровнем устойчивости к пенициллину (США – 34,2% [17], Венгрия – 60% [45], Хорватия – 54%, Румыния – 52%, Болгария – 49% [46]), есть государства, в которых доля ПРП остается сравнительно низкой (Австрия – 4,4%, Германия – 6% [47]). В РФ, согласно результатам многоцентрового исследования ПЕГАС,  $\beta$ -лактамы антибио-

тики сохраняли высокую активность в отношении пневмококков: в 2004–2005 гг. резистентными к пенициллину, амоксициллину/клавуланату, цефтриаксону и цефотаксиму были 8,1%, 0,3%, 0,3 и 2% штаммов соответственно [15]. В нашем исследовании ситуация оказалась еще более благоприятной: все протестированные штаммы *S. pneumoniae* были чувствительны к пенициллину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, цефтриаксону, цефотаксиму и цефепиму, на основании чего можно сделать вывод о том, что как пенициллины, так и цефалоспорины III поколения сохраняют клиническое значение при терапии тяжелых пневмококковых инфекций.

Все полученные в данном исследовании штаммы *S. pneumoniae* были также чувствительны к фторхинолонам, что соответствует общей картине в мире и в России [15, 48], из них наиболее активным препаратом проявил себя моксифлоксацин.

Аналогичная картина была характерна для других групп АМП, включая макролиды и линкозамиды, которые оказались активными против 100% выделенных пневмококков. Невысокий уровень устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам также подтверждается результатами многоцентровых исследований антибиотикорезистентности респираторных патогенов, выделенных из клинических образцов (ПЕГАС-I, ПЕГАС-II), где доля нечувствительных штаммов к 14 и 15-членным макролидам составила менее 7%, а к 16-членным макролидам – 4% [15]. Несмотря на высокую активность *in vitro*, макролиды не рассматриваются в качестве препаратов выбора при тяжелых пневмококковых инфекциях, в том числе тяжелой ВП. Это обусловлено как бактериостатическим механизмом их действия в отношении пневмококков, так и невысокими сывороточными концентрациями большинства макролидов и, как следствие, риском развития у пациентов с тяжелой ВП так называемых «прорывных» бактериемий [49].

Основным механизмом резистентности *H. influenzae* к  $\beta$ -лактамам АМП является продукция бета-лактамаз. Бета-лактамазопродуцирующие штаммы устойчивы к ампициллину и амоксициллину, как правило, сохраняя при этом чувствительность к ингибиторозащищенным аминопенициллинам (амоксициллину/клавуланату и др.).

Исследование ПРОТЕКТ показало, что распространение  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* в мире колеблется от 7,1% в Восточной Европе до 27,7% в Австралии [50]. В России устойчивость к ампициллину среди *H. influenzae*, выделенных в рамках исследования ПЕГАС, составила 6% [15].

Среди выделенных нами штаммов *H. influenzae* один был нечувствительным к ампициллину, при этом все сохраняли чувствительность к амоксициллину/клавуланату, цефтриаксону и цефепиму. Наибольшую активность *in vitro* в отношении *H. influenzae* проявляли фторхинолоны: значения МПК<sub>90</sub> ципрофлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина были одинаковыми и составляли 0,06 мг/л.

### Выводы

1. Основными бактериальными возбудителями фатальных ВП у взрослых, по результатам культурального исследования аутопсийного материала, были *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

2. Наиболее высокую активность *in vitro* в отношении *Enterobacteriaceae* проявили цефалоспорины

III-IV поколений и карбапенемы.

3. Среди 20 штаммов *S. aureus* 2 были устойчивы к метициллину; наиболее высокую активность в отношении стафилококков демонстрировали котримоксазол, ванкомицин, линезолид, фузидовая кислота и клиндамицин.

4. *S. pneumoniae* был чувствительным ко всем протестированным АМП.

5. Наиболее высокой активностью против *H. influenzae* обладали цефалоспорины III-IV поколений и фторхинолоны.

6. Учитывая структуру возбудителей и профиль резистентности к АМП в схемах эмпирической терапии тяжелой ВП в Смоленске целесообразно использовать цефалоспорины III поколения или карбапенемы, а в Ярцево – амоксициллин/клавуланат, карбапенемы или респираторные фторхинолоны.

### Литература

- National Center for Health Statistics. Health, United States, 2006, with chartbook on trends in the health of Americans. Available at: www.cdc.gov/nchs/data/health/06/pdf.
- Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al. Guidelines for management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26:1138-30.
- Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired pneumoniae in Adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S27-S72.
- Centers for Disease Control and Prevention. Premature deaths, monthly mortality and monthly physician contacts: United States. *Morb Mortl Wkly Rep* 1997;46: 556.
- Medicare and Medicaid statistical supplement, 1995. *Health Care Financ Rev* 1995;16.
- Ewig S. Community-acquired pneumonia. *Epidemiology, risk and prognosis. Eur Respir Mon* 1997; 3: 13-35.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и соавт.. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2006; 8(1):54-86.
- Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., et al. A prediction rule to identify low risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243-50.
- Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. 352 с.
- Marston B., Plouffe J., File T. et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance study in Ohio. The Community-Acquired Pneumonia Study Group. *Arch Intern Med* 1997; 157:1709-18.
- Premature death, monthly mortality and monthly physician contacts – United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46:556-61.
- Hoogewerf M., Oosterheert J.J., Hak E., et al. Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 1097-104.
- Gutierrez F., Masia M., Rodriguez J.C., et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adult patients at the dawn of the 21<sup>st</sup> century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:788-800.
- Marrie T.J. Epidemiology of community-acquired pneumonia in the elderly. *Semin Respir Inf* 1990; 5:260-8.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2006; 8(1):33-47.
- Bandak S.I., Turnak M.R., Allen B.S., et al. Antibiotic susceptibilities among recent clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from fifteen countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:55-60.
- Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Gruneberg R.N.; The Alexander Project Group. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infections to commonly used antimicrobial agents *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:229-46.
- Mera R.M., Miller L.A., Daniels J.J., Weil J.G., White A.R. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States over a 10-year period: Alexander Project. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51:195-200.
- Thomsberry C., Sahm D.F., Kelly L.J., et al. Regional

- trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the TRUST surveillance program, 1999-2000. Clin Infect Dis 2002; 34 (Suppl 1): S4-S16.
20. Naimi T.S., LeDell K.H., Como-Sabetti K., et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA. 2003; 290: 2976-84.
  21. Francis J.S., Doherty M.C., Lopatin U., et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. Clin Infect Dis. 2005; 40:100-7.
  22. Johnston B.L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of community-acquired pneumonia - a critical review. Semin Respir Infect 1994; 9:199-206.
  23. Hageman J.C., Uyeki T.M., Francis J.S., et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza season. Emerg Infect Dis 2006; 12: 894-9.
  24. Fridkin S.K., Hageman J.C., Morrison M., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. N Engl J Med 2005; 352:1436-44.
  25. Tenover F.C., McDougal L.K., Goering R.V., et al. Characterization of a strain of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* widely disseminated in the United States. J Clin Microbiol 2006; 44:108-18.
  26. Rodríguez-Ban̄o J., Ngugro M.D. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. Clin Microbiol Infect 2008; 14 (Suppl. 1): 104-10.
  27. Rodríguez-Baño J., Navarro M.D., Romero L., et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. J Clin Microbiol 2004, 42, 3:1089-94.
  28. Pitout J.D.D., Nordmann P., Laupland K.B., Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) in the community. J antimicrob Chemother 2005; 56: 52-9.
  29. Paganin F., Lilienthal F., Bourdin A., et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor. Eur Respir J 2004; 24:779-85.
  30. Методические указания МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91 с.
  31. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement // CLSI. – 2006. - M100-S16, Vol.26 №.3.
  32. Lim W.S., Macfarlane J.T., Boswell T.C., et al. Study of community-acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. Thorax 2001; 56:296-301.
  33. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2000; 31: 347-82.
  34. Luna C.M., Famiglietti A., Absi R., et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology and outcome at a teaching hospital in Argentina. Chest 2000; 118: 1344-54.
  35. El-Solh A.A., Sikka P., Ramadan F., et al. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:645-51.
  36. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. Пневмония. М.: Экономика и информатика, 2002. 480 с.
  37. Wu C.L., Chan M.C., Chang G.C., et al. Etiology and cytokine expression in patients requiring mechanical ventilation due to severe community-acquired pneumonia. J Formos Med Assoc 2006; 105: 49-55.
  38. Kang C.-I., Song J.-H., Oh W.S., et al. Clinical outcomes and risk factors of community-acquired pneumonia caused by gram-negative bacilli. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27:657-61.
  39. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
  40. Palmer S.M., Kang S.L., Cappelletty D., Rybak M.J. Bactericidal killing activities of cefepime, ceftazidime, cefotaxime, and ceftriaxone Against *Staphylococcus aureus* and  $\beta$ -lactamase-producing strains of *Enterobacter aerogenes* and *Klebsiella pneumoniae* in an *in vitro* infection model. Antimicrob Agents and Chemother.1995; 39: 8: 1764-71.
  41. Vandenesch F., Naimi T., Enright M.C., et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. Emerg Infect Dis. 2003; 9:978-84.
  42. Labandeira-Rey M., Couzon F., Boisset S., et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. Science 2007; 315: 1130-3.
  43. Roberts J.C., Gulino S.P., Kealy Peak K., Luna V.A., Sanderson R. Fatal necrotizing pneumonia due to a Panton-Valentine leukocidin positive community-associated methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and Influenza co-infection: a case report. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2008; 7: 5.
  44. Doern G.V., Richter S.S., Miller A., et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? Clin Infect Dis 2005; 41:139-48.
  45. Drugeon H.B., Juvin M., Janus C., et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in Europe, Turkey, Middle East, Africa and Asia (eBAS-KET2). Proceeding of the 44<sup>th</sup> ICAAC, 2004. Abstr C2-832.
  46. Bozdogan B., Apelbaum P.C., Kelly L.M., et al. Activity of telitromycin and seven other agents against 1034 pediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from ten central and eastern European centers. Clin Microbiol Infect 2003; 9:653-61.

47. Reinert R.R., Reinet S., van der Linden M., et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2903-13.
48. Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального синусита. Результаты многоцентрового микробиологического исследования SSSR. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7(4): 337-49.
49. Kelley M., Weber D., Gilligan P., Cohen M. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1008-11.
50. Hoban D., Felmingham D. The PROTEKT surveillance study antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (Suppl S1):49-59.