

УДК [579.862.04+616.98:579.862]-036.22

Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг.

(Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС)

Р.С. Козлов, О.В. Сивая, О.И. Кречикова, Н.В. Иванчик
и Группа исследователей проекта «ПеГАС»

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Цель. Изучить уровень и структуру резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антимикробным препаратам в различных регионах России и оценить их динамику за период 1999–2009 гг.

Материал и методы. За период 1999–2009 гг. в исследование было включено 2419 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в различных городах Центрального, Северо-Западного, Южного, Приволжского, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов России. Чувствительность к 23 антимикробным препаратам определялась методом микроразведений в бульоне в соответствии с рекомендациями Института клинических лабораторных стандартов (CLSI).

Результаты. Бета-лактамы сохраняют хорошую активность в отношении пневмококков. За исследованный период (1999–2009 гг.) количество резистентных к пенициллину, амоксициллину (амоксициллину/клавуланату и амоксициллину/сульбактаму), цефиксиму, цефтибутену, цефтриаксону и цефотаксиму не превышало 11, 0,4 (0,4 и, 0,4) 6,8, 12,9 и 1% штаммов соответственно, при полном отсутствии устойчивых к эртапенему. Устойчивость к 14-, 15- и 16-членным макролидам в течение указанного периода была относительно стабильной и составляла не более 8,2, 8,2 и 6,3% соответственно. Нечувствительность к клиндамицину варьировала от 2,9% в 1999–2003 гг. до 4,5% в 2006–2009 гг. Наиболее высокая активность была отмечена у респираторных фтор-

хинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин): в 2006–2009 гг. все пневмококки были чувствительны к данным препаратам. В отношении цiproфлоксацина было отмечено снижение количества резистентных к нему штаммов в 2 раза – с 16,1% в 1999–2003 гг. до 7,8% в 2006–2009 гг. Отмечалась высокая активность в отношении исследованных пневмококков хлорамфеникола (92,3–94,1% чувствительных штаммов). В течение 1999–2009 гг. сохранялась высокая резистентность к тетрациклину (27,3% устойчивых в 1999–2003 гг. и 24,6% в 2006–2009 гг.). Стабильно низкая активность наблюдалась у ко-тримоксазола (31,7% устойчивых в 1999–2003 гг. и 39,0% в 2006–2009 гг.). Ванкомицин сохраняет высокую активность в отношении пневмококков – 100% штаммов были чувствительны к данному препарату.

Выводы. Бета-лактамы (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат/сульбактам, цефиксим, цефтриаксон/цефотаксим), макролиды, линкозамиды, левофлоксацин, моксифлоксацин, хлорамфеникол и ванкомицин являются наиболее активными препаратами в отношении *S. pneumoniae*. Высокая резистентность к ко-тримоксазолу и тетрациклину диктует необходимость ограничения использования данных препаратов для лечения пневмококковых инфекций.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, пневмококки, резистентность к антибиотикам.

Контактный адрес:
Роман Сергеевич Козлов
Эл. почта: roman@antibiotic.ru

Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia over the 1999–2009: Results of Multicenter Prospective Study PEHASus

R.S. Kozlov, O.V. Sivaya, O.I. Kretchikova, N.V. Ivanchik, and Study Group «PEHASus»

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Objective. To assess antimicrobial resistance and its trends among *Streptococcus pneumoniae* in different regions of Russia over the 1999–2009.

Materials and Methods. A total of 2419 *S. pneumoniae* strains from different cities of Central, North-Western, Southern, Volga, Ural, Siberia, Far-Eastern regions of Russia were included into the study over the period from 1999 to 2009. Susceptibility to 23 antimicrobials was determined using microdilution method according to *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) guidelines.

Results. Beta-lactams keep active against pneumococci. Over the period of 1999–2009, resistance rates to penicillin, amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, amoxicillin/sulbactam, cefixime, ceftibuten, ceftriaxone/cefotaxime, and ertapenem did not exceed 11%, 0.4%, 0.4%, 0.4%, 6.8%, 12.9%, 1.0% and 0%, respectively. Resistance to 14/15-membered and 16-membered macrolides was stable over the study period (no more than 8.2% and 6.3%, respectively). Proportion of clindamycin non-susceptible strains varied from 2.9% in 1999–2003 to 4.5% in 2006–2009. The most active (100%) against

S. pneumoniae were respiratory fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin). There was found a 2-fold decrease in ciprofloxacin resistance from 16.1% in 1999–2003 to 7.8% in 2006–2009. *In vitro* activity of chloramphenicol had no significant changes over the study period (92.3 to 94.1% of strains were susceptible). Over the 1999–2009, resistance to tetracycline remained high: 27.3% in 1999–2003 and 24.6% in 2006–2009. Co-trimoxazole demonstrated constantly lower activity against tested pneumococci (31.7 to 39% of strains were resistant). All *S. pneumoniae* strains (100%) were susceptible to vancomycin.

Conclusions. Therefore, beta-lactams (amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, amoxicillin/sulbactam, cefixime, ceftriaxone/cefotaxime, ertapenem), macrolides, lincosamides, levofloxacin, moxifloxacin, chloramphenicol, and vancomycin are the most active antimicrobial agents against *S. pneumoniae*. High resistance rates to tetracycline and co-trimoxazole require limiting their use for the treatment of pneumococcal infections.

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

Введение

Пневмококковые инфекции в настоящее время остаются серьезной проблемой, как в развитых, так и в развивающихся странах. *Streptococcus pneumoniae* является одним из основных возбудителей внебольничной пневмонии, бактериемии, менингита, среднего отита, синусита [1–6]. В России число зарегистрированных случаев пневмонии в 1998 г. составило более 400 000, при этом пневмококки были возбудителями в 15–60% случаев от общего числа пневмоний [7].

Пневмококки являются представителями облигатной микрофлоры носоглотки и ротовой полости человека [8], поэтому первым этапом патогенеза пневмококковых инфекций является колонизация. Анатомо-физиологические особенности (узкий просвет евстахиевой трубы, устья синусов и др.) и ряд предрасполагающих факторов (вирусная инфекция, ночная микроаспирация) обуславливают попадание пневмококков из носоглотки в стерильные в норме локусы организма с последующим размножением и развитием инфекции.

Несмотря на наличие высокоэффективных антимикробных препаратов, разработку и внедрение их

новых групп и классов, заболеваемость и летальность от пневмококковых инфекций сохраняется на высоком уровне. Так, ежегодно в США регистрируется 125 000–500 000 случаев пневмоний, 50 000 бактериемий, 3000 менингитов, 7 млн острых средних отитов [9, 10]. Экономические затраты на терапию острого среднего отита, с учетом огромного количества эпизодов, ежегодно в США достигают 3–5 млрд долларов США, пневмококковых менингитов – 9 млн, бактериемий – 35 млн, пневмоний – 113 млн [11]. Данные по затратам на терапию пневмококковых заболеваний в Российской Федерации отсутствуют, однако, с учетом заболеваемости, можно предположить, что они соизмеримы с данными США, поэтому значимость этой проблемы трудно переоценить.

Рост резистентности *S. pneumoniae* к антибиотикам во многих странах определил необходимость проведения проспективного многоцентрового микробиологического исследования с централизованным определением чувствительности выделенных микроорганизмов в референтной лаборатории для получения достоверных и сопоставимых данных о резистентности *S. pneumoniae* в различных регионах

Таблица 1. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности штаммов *S. pneumoniae* к антибиотикам и допустимые диапазоны МПК для контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619, (CLSI, 2009 г.) [12, 13]

Антибиотик	МПК, мг/л			Диапазоны МПК, мг/л <i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619
	Ч	УР	Р	
Пенициллин	≤ 0,06	–	≥ 0,12	0,25–1
Амоксициллин	≤ 2	4	≥ 8	0,03–0,12
Амоксициллин/клавуланат	≤ 2	4	≥ 8	0,03–0,12
Амоксициллин/сульбактам	≤ 2	4	≥ 8	0,03–0,12
Цефотаксим/цефтриаксон	≤ 1	2	≥ 4	0,03–0,12
Цефтибутен	≤ 8	16	≥ 32	–
Цефиксим	≤ 1	2	≥ 4	–
Эртапенем	≤ 1	2	≥ 4	0,03–0,25
Эритромицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1	0,03–0,12
Азитромицин	≤ 0,5	1	≥ 2	0,06–0,25
Кларитромицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1	0,03–0,12
Джозамицин*	≤ 1	2–4	≥ 8	–
Мидекамицина ацетат*	≤ 1	2–4	> 8	–
Спирамицин*	≤ 1	2–4	> 8	–
Клиндамицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1	0,03–0,12
Тетрациклин	≤ 2	4	≥ 8	0,12–0,5
Ципрофлоксацин	≤ 1	2–4	> 4	–
Левифлоксацин	≤ 2	4	≥ 8	0,5–2
Моксифлоксацин	≤ 1	2	≥ 4	0,06–0,25
Гемифлоксацин	≤ 0,12	0,25	≥ 0,5	0,008–0,03
Хлорамфеникол	≤ 4	–	≥ 8	2–8
Ко-тримоксазол	≤ 0,5	1–2	≥ 4	0,12–1
Ванкомицин	≤ 1	–	–	0,12–0,5

Примечание. * – критерии Французского общества микробиологов CA-SFM 2003; «Ч» – чувствительные, «УР» – умеренно резистентные, «Р» – резистентные штаммы.

России. Указанное исследование было выполнено для обеспечения сравнимости получаемых данных с результатами международных исследований, с использованием общепринятых методов и рекомендаций по критериям интерпретации результатов – метода микроразведений в бульоне и критериев Института клинических лабораторных стандартов (*Clinical Laboratory Standards Institute – CLSI*).

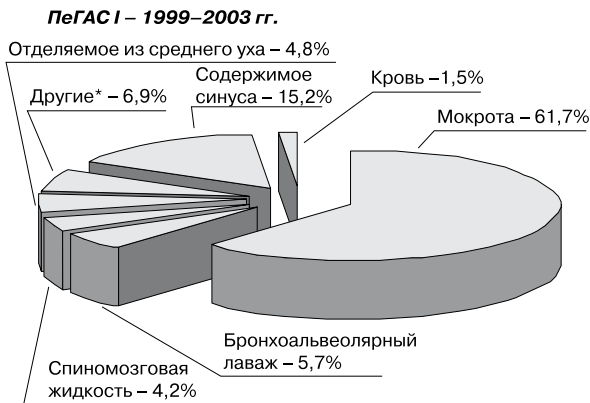
Материалы и методы

ПеГАС является проспективным многоцентровым микробиологическим исследованием, проводимым НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» (НИИАХ) с 1999 г. по 2009 г. в различных регионах России. В рамках данного проекта было выполнено несколько исследований: ПеГАС-I (фаза «А», 1999–2000 гг.; фаза «Б», 2001–2003 гг.),

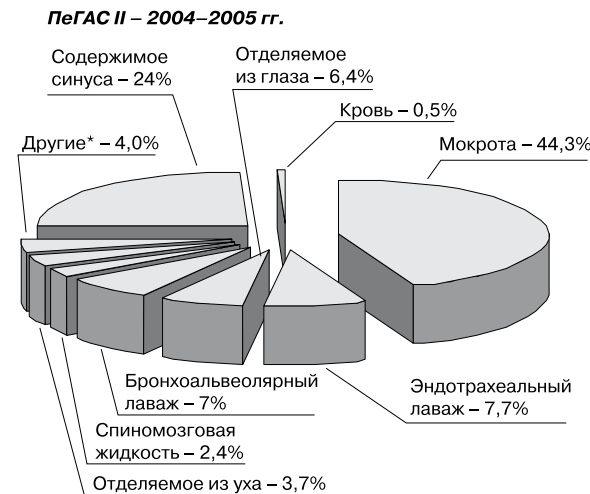
ПеГАС-II (2004–2005 гг.) и ПеГАС-III (2006–2009 гг.).

В 1999–2003 гг. в ПеГАС-I, фаза «А» и фаза «Б», принимали участие 27 центров Центрального (Москва – 6 центров, Ковров, Рязань, Смоленск, Ярославль), Северо-Западного (Санкт-Петербург – 3 центра), Южного (Краснодар, Ставрополь), Приволжского (Казань, Нижний Новгород – 2 центра, Уфа), Уральского (Екатеринбург, Тюмень, Челябинск), Сибирского (Иркутск, Новокузнецк, Новосибирск, Томск) и Дальневосточного (Якутск) федеральных округов России.

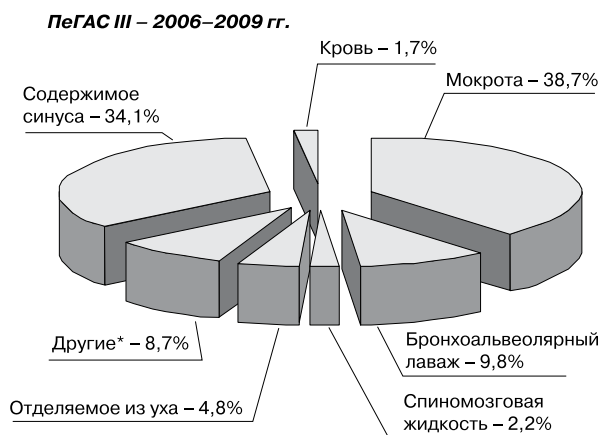
В 2004–2005 гг. в исследовании участвовали 20 центров Центрального (Москва – 4 центра, Воронеж, Смоленск, Ярославль), Северо-Западного (Вологда), Южного (Краснодар), Приволжского (Казань, Пенза), Уральского (Екатеринбург – 2 центра), Сибирского (Иркутск, Новокузнецк,



* Другие: ткань легкого – 2,1%; плевральная жидкость – 1,5%; раневое отделяемое – 1,5%; отделяемое из глаза – 1,4%; отделяемое из влагалища – 0,3%; ткань почек – 0,1%



* Другие: ткань легкого – 1,9%; плевральная жидкость – 1,7%; другие – 0,4%



* Другие: ткань легкого – 0,7%; плевральная жидкость – 0,6%; отделяемое из глаза – 2,7%; другие – 4,7%

Рис. 1. Распределение клинического материала, полученного в рамках исследования ПеГАС в 1999–2009 гг., из которого были выделены исследованные штаммы *S. pneumoniae*.

Новосибирск, Томск – 2 центра) и Дальневосточного (Хабаровск, Якутск) федеральных округов России.

В 2006–2009 гг. в исследовании участвовали 14 центров Центрального (Москва – 2 центра, Смоленск, Ярославль, Калуга), Южного (Краснодар), Приволжского (Казань, Пермь), Уральского (Екатеринбург – 3 центра), Сибирского (Иркутск, Томск) и Дальневосточного (Хабаровск) федеральных округов России.

В каждом центре проводился отбор последовательных клинически значимых штаммов *S. pneumoniae*.

Центры-участники были обеспечены питательными средами (колумбийский агар, bioMerieux, Франция), дисками с оптохином (bioMerieux, Франция) для предварительной идентификации *S. pneumoniae*, а также модифицированной средой Дорсэ (НИИАХ, Смоленск) для пересылки штаммов *S. pneumoniae* в микробиологическую лабораторию НИИАХ.

В центральной лаборатории для субкультивирования *S. pneumoniae* использовали колумбийский агар (bioMerieux, Франция) с добавлением 5% дефибринированной лошадиной крови. Инкубация проводилась в атмосфере с повышенным содержанием CO₂ (5%) при температуре 35 °С в течение 24 ч. Реидентификация пневмококков осуществлялась на основе изучения морфологии колоний на кровяном агаре, наличия α-гемолиза, чувствительности к оптохину, лизиса в присутствии солей желчных кислот с 10% раствором дезоксихолата натрия (Sigma, США) и/или положительных результатов латекс-агглютинации с использованием набора «Slidex Pneumo-Kit» (bioMerieux, Франция).

После реидентификации штаммы хранили в пробирках с триптиказо-соевым бульоном (bioMerieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре –70 °С.

В соответствии с рекомендациями CLSI исследование чувствительности *S. pneumoniae* с определением МПК проводили методом микроразведений в катион-сбалансированном бульоне Мюллера-Хинтона (BBL, США) с добавлением лизированной лошадиной крови (итоговая концентрация – 5%).

Для приготовления бактериальной суспензии чистую суточную культуру микроорганизмов разводили в стерильном 0,9% растворе хлорида натрия до мутности, эквивалентной 0,5 по стандарту МакФарланда (DEN-1 McFarland Densitometr, BIOSAN, Латвия).

Полученную взвесь пневмококков вносили в лунки микротитровальных планшетов с помощью многоканальной пипетки.

Таблица 2. Результаты определения чувствительности к антибиотикам штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в 1999–2009 гг.

Антибиотик	Количество штаммов, %				МПК ₉₀ , мг/л	Количество штаммов, %				МПК ₉₀ , мг/л	Количество штаммов, %				МПК ₉₀ , мг/л
	1999–2003 гг. (n=791)			2004–2005 гг. (n=913)			2006–2009 гг. (n=715)								
	Ч	УР	Р	Ч		УР	Р	Ч	УР		Р				
Пенициллин	90,3	7,8	1,9	0,06	91,9	6,9	1,2	0,06	88,8	9,1	2,1	0,125			
Амоксициллин	99,9	0	0,1	0,25	99,7	0	0,3	0,06	99,6	0,4	0	0,06			
Амоксициллин/ клавуланат	100	0	0	0,06	99,7	0	0,3	0,06	99,6	0,4	0	0,06			
Амоксициллин/ сульбактам															
Цефтриаксон, цефотаксим	98,2	1,4	0,4	0,03	98	0,9	1,1	0,06	99	0,4	0,6	0,06			
Цефтибутен	–	–	–	–	82,6	10,5	6,9	16	87,1	6,2	6,7	16			
Цефиксим	–	–	–	–	–	–	–	–	93,2	2,2	4,6	1			
Эртапенем	–	–	–	–	–	–	–	–	100	0	0	0,06			
Эритромицин	91,8	0,1	8,1	0,06	93,4	0,2	6,4	0,06	95,4	1	3,6	0,03			
Азитромицин	91,9	0,5	7,6	0,125	93,6	0,2	6,2	0,25	92,7	0,9	6,4	0,06			
Кларитромицин	92	0,5	7,5	0,06	93,6	0,3	6,1	0,06	92,7	1,6	5,7	0,03			
Мидекамицина ацетат	96,2	0,5	3,3	0,5	95,7	0,4	3,9	0,5	94	1,5	4,5	0,25			
Спирамицин	98	1	1	0,5	95,5	0,9	3,6	0,25	93,7	1	5,3	0,25			
Джозамицин	–	–	–	–	–	–	–	–	96,0	1,5	2,5	0,5			
Клиндамицин	97,1	0,1	2,8	0,06	96,4	0	3,6	0,06	95,5	0,2	4,3	0,03			
Ципрофлоксацин	81,2	15,8	0,3	2	87,6	11,5	0,9	2	92,2	6,4	1,4	1			
Левифлоксацин	100	0	0	1	99,9	0	0,1	1	100	0	0	1			
Моксифлоксацин	99,7	0,3	0	0,125	99,9	0,1	0	0,125	100	0	0	0,125			
Гемифлоксацин	–	–	–	–	99,9	0,1	0	0,03	100	0	0	0,015			
Тетрациклин	72,7	2,4	24,9	16	70,4	4,8	24,8	16	75,4	3,1	21,5	16			
Ко-тримоксазол	68,3	26,3	5,4	2	59,2	29,1	11,8	4	61	22,4	16,6	4			
Хлорамфеникол	92,3	0	7,7	4	94,1	0	5,9	2	92,9	0	7,1	2			
Ванкомицин	100	0	0	0,5	100	0	0	0,5	100	0	0	0,5			

Инкубация микротитровальных планшетов проводилась при температуре 35 °С в течение 20–24 ч в обычной атмосфере.

Определялась чувствительность *S. pneumoniae* к 23 антимикробным препаратам: пенициллину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, амоксициллину/сульбактаму, цефтриаксону, цефтибутену, цефиксиму, эртапенему, эритромицину, азитромицину, кларитромицину, мидекамицину ацетату, клиндамицину, спирамицину, джозамицину, ципрофлоксацину, левифлоксацину, моксифлоксацину, гемифлоксацину, тетрациклину, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу, ванкомицину.

При тестировании использовали двойные серийные разведения химически чистых субстанций следующих антибиотиков (Sigma, Германия):

пенициллина, амоксициллина, амоксициллина/клавуланата, амоксициллина/сульбактама, цефтриаксона, цефтибутена, цефиксима, эртапенема, эритромицина, азитромицина, кларитромицина, мидекамицина ацетата, клиндамицина, спирамицина, джозамицина, ципрофлоксацина, левифлоксацина, моксифлоксацина, гемифлоксацина, тетрациклина, хлорамфеникола, ко-тримоксазола и ванкомицина.

Критерии интерпретации результатов представлены в табл. 1.

Ввод, статистическую обработку и анализирование полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft® Office Excel 2009, SAS версия 6.12 (SAS Institute, США) и M-Lab (НИИИХ, Смоленск).

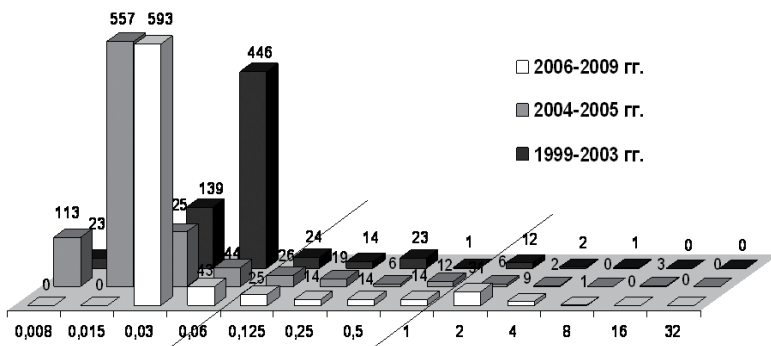


Рис. 2. Распределение МПК пенициллина для штаммов *S. pneumoniae* в исследуемые периоды.

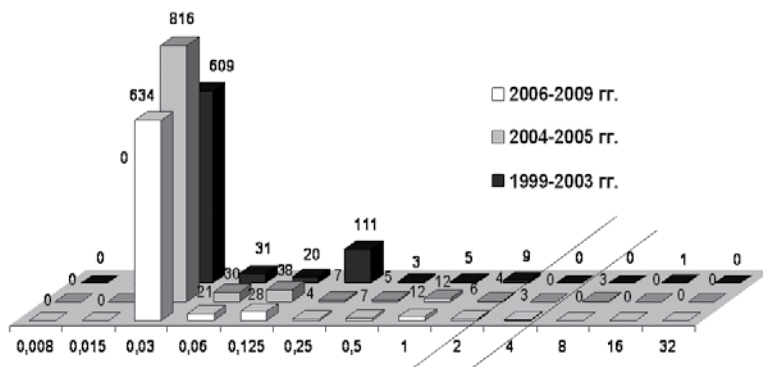


Рис. 3. Динамика распределения МПК амоксициллина, амоксициллина/клавуланата, амоксициллина/сульбактама для штаммов *S. pneumoniae* в исследуемые периоды.

Результаты исследования

В исследование включено 2419 штаммов *S. pneumoniae*, полученных в период с 1999 по 2009 гг.: 791 штамм в 1999–2003 гг. (ПеГАС-I), 913 штаммов в 2004–2005 гг. (ПеГАС –II) и 715 штаммов в 2006–2009 гг. (ПеГАС –III).

Клинический материал, из которого были выделены исследованные штаммы *S. pneumoniae*, представлен на рис. 1.

Большинство пневмококков во всех трех исследованиях (1999–2003 гг., 2004–2005 гг. и 2006–2009 гг.) были выделены из респираторных образцов (мокрота; жидкость, полученная при бронхо-альвеолярном и эндотрахеальном лаваже; аспират синуса; отделяемое среднего уха; плевральная жидкость), составляя 87,4, 86,7 и 88% соответственно. Существенно реже пневмококки выделяли из стерильных в норме локусов (спинномозговая жидкость и кровь), составляя 5,7, 2,9 и 3,9%.

Чувствительность к антимикробным препаратам

В табл. 2 представлены обобщенные результаты определения чувствительности к антибиотикам штаммов *S. pneumoniae*.

Бета-лактамы. В течение многих десятилетий бета-лактамы являются основой терапии пневмококковых инфекций, поэтому изменение уровня резистентности к ним оказывает существенное влияние на алгоритмы эмпирической терапии.

По результатам десятилетнего мониторинга резистентности пневмококков в рамках проведенных в России исследований, можно сказать, что пенициллин сохраняет свою фармакодинамическую активность в отношении данного возбудителя на относительно высоком и стабильном уровне. Доля нечувствительных (УР+Р) штаммов составляла 8,1–11,2%, однако следует отметить, что МПК₉₀ протестированных штаммов за период 1999–2005 гг. составляла 0,06 мг/л и располагалась в диапазоне чувствительности, в то время как в 2006–2009 гг. МПК₉₀ составляла 0,125 мг/л и находилась в диапазоне умеренной резистентности (см. табл. 2). Анализ распределения МПК пенициллина показал наличие двух субпопуляций – чувствительной и нечувствительной, большая часть которой представлена умеренно резистентными штаммами, при этом обращает на себя

внимание увеличение доли последних с 6,9% в 2004–2005 гг. до 9,1% в 2006–2009 гг. (рис. 2).

Стабильно высокую активность в отношении исследованных штаммов пневмококков на протяжении десяти лет демонстрировали аминопенициллины (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам). Доля нечувствительных штаммов не превышала 0,4%, это подтверждает и стабильность значения МПК₉₀ (см. табл. 2). Распределение пневмококков по чувствительности к амоксициллину/клавуланату представлено на рис. 3.

Высокую активность в отношении исследованных пневмококков на протяжении всех периодов исследования демонстрировали цефалоспорины III поколения – цефотаксим и цефтриаксон (98,2, 98 и 99% чувствительных штаммов соответственно), их МПК₉₀ не превышала 0,06 мг/л (см. табл. 2). Однако необходимо отметить появление штаммов с высоким уровнем резистентности с МПК 4, 8 и 32 мг/л.

Пероральные цефалоспорины III поколения – цефтибутен и цефиксим показали несколько более низкую активность в отношении *S. pneumoniae*,

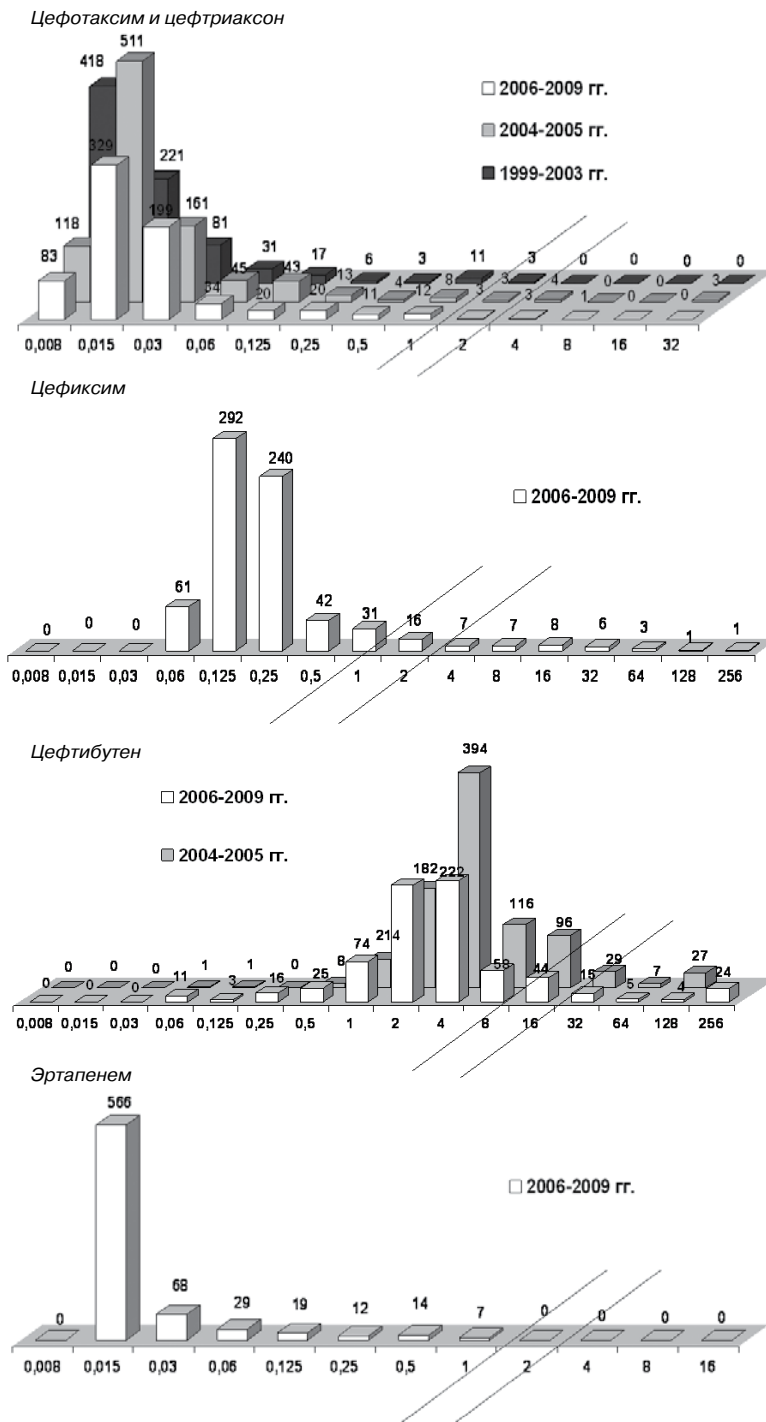


Рис. 4. Динамика распределения МПК цефтриаксона/цефотаксима, цефтибутена, цефиксима, эртапенема для штаммов *S. pneumoniae* в исследуемые периоды.

чем цефотаксим и цефтриаксон. Общий уровень нечувствительных штаммов к цефтибутену в 2004–2005 гг. составил 17,4%, в 2006–2009 гг. – 12,9%. (см. табл. 2). Распределение штаммов по МПК цефтибутена имеет бимодальный характер, что под-

тверждает наличие чувствительной и нечувствительной субпопуляций (рис. 4). Хорошую активность показал цефиксим: только 6,8% штаммов в 2006–2009 гг. были нечувствительны, при этом его МПК₉₀, составлявшая 1 мг/л, находилась в диапазоне чувствительности.

Эртапенем был активен в отношении 100% протестированных штаммов (МПК₉₀ 0,06 мг/л) (см. табл. 2). Распределение штаммов по значениям МПК имеет мономодальный характер и находится в чувствительной зоне МПК, что свидетельствует о наличии одной – чувствительной популяции пневмококков (см. рис. 4).

Макролиды, линкозамиды.

Большой популярностью в клинической практике пользуются макролиды из-за особенностей фармакокинетических и фармакодинамических параметров, а также хорошего профиля безопасности. Эти препараты являются альтернативой бета-лактамам при лечении нетяжелых пневмококковых инфекций и, в частности, у пациентов с аллергией на выше названные препараты. Растущий объем потребления макролидов, и особенно макролидов с длительным периодом полувыведения (азитромицин, кларитромицин), обусловил появление и широкое распространение штаммов с высоким уровнем устойчивости к макролидам.

По данным проведенных исследований, фармакодинамическая активность макролидов *in vitro* сохранялась на относительно стабильном уровне, при этом доля нечувствительных штаммов не превышала 8,2% для 14- и 15-членных макролидов (эритромицин, азитромицин, кларитромицин) и 6,3% – для 16-членных макролидов (мидекамицина ацетат, спирамицин, джозамицин) в различные периоды. Кроме того, о стабильности чувствительности исследованных *S. pneumoniae* с 1999 по 2009 гг. свидетельствует также и относительно постоянное значение МПК₉₀ (см. табл. 2).

Распределение пневмококков по значениям МПК 14- и 15-членных макролидов представлено на рис. 5.

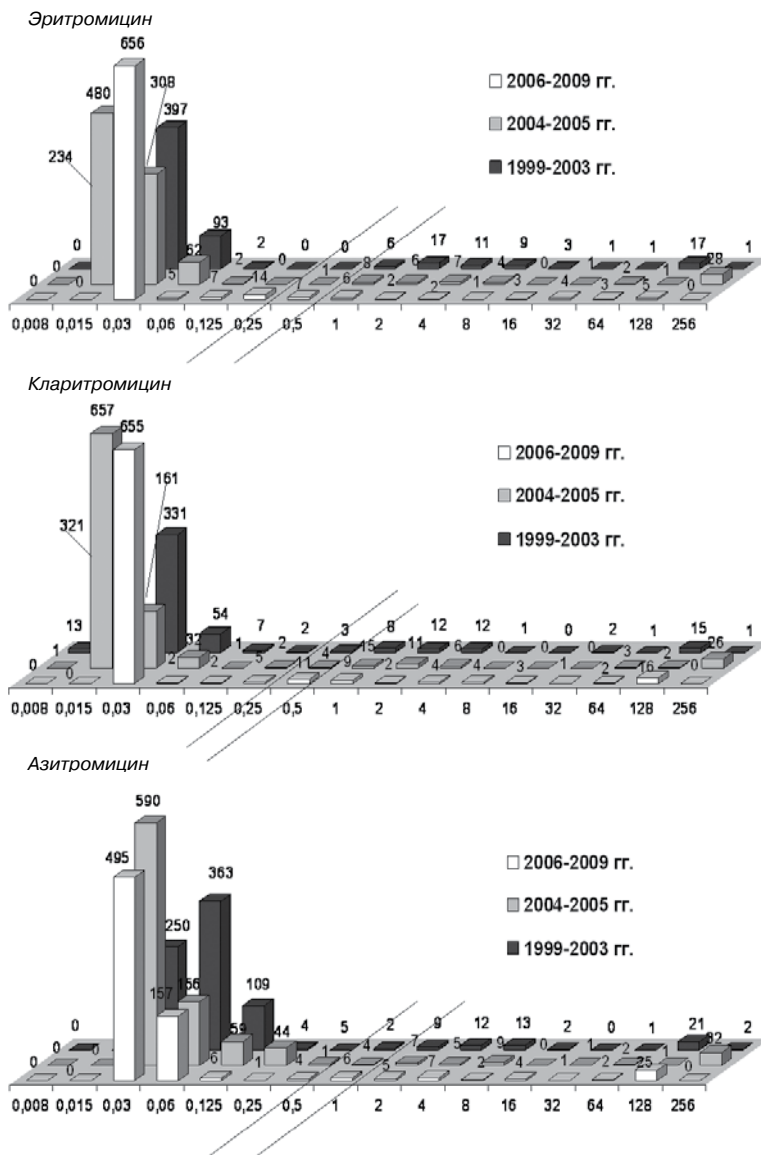


Рис. 5. Динамика распределения МПК эритромицина, кларитромицина и азитромицина для штаммов *S. pneumoniae* в исследуемые периоды.

Для эпидемиологических целей имеет значение мониторинг популяций пневмококков с высокими уровнями резистентности. На штаммы с высоким уровнем резистентности к 14- и 15-членным макролидам (≥ 8 мг/л) приходилось 3,6–6,4% в 2006–2009 гг., что ниже, чем в 1999–2003 гг. – 7,5–8,1% (см. табл. 2).

Учитывая наличие разных механизмов резистентности к различным макролидам у пневмококков, существенное значение имеет мониторинг резистентности к 16-членным макролидам и линкозамидам.

Распределение штаммов по значениям МПК мидекамина ацетата, спирамицина, джозамици-

на и клиндамицина представлено на рис. 6.

В целом 16-членные макролиды и линкозамиды характеризовались несколько более высоким уровнем активности в отношении протестированных пневмококков по сравнению с 14- и 15-членными макролидами. Динамическое исследование активности 16-членных макролидов (мидекамина ацетат и спирамицин) показало небольшую тенденцию роста устойчивости пневмококков к данным препаратам с 3,8% в 1999–2003 гг. до 6,0% в 2006–2009 гг. для мидекамина и с 2% в 1999–2003 гг. до 6,3% в 2006–2009 гг. для спирамицина (см. рис. 6). Наибольшую активность среди всех 16-членных макролидов в отношении исследованных штаммов показал джозамицин: 96% пневмококков в 2006–2009 гг. были чувствительны к данному препарату (см. табл. 2). Высокая активность была отмечена у линкозида – клиндамицина: более 95% штаммов были чувствительны к данному препарату, однако следует сказать, что за 10-летний период также есть некоторая тенденция к росту количества резистентных к нему штаммов с 2,8% в 1999–2003 гг. до 4,3% в 2006–2009 гг. (см. табл. 2).

Анализируя распределение протестированных пневмококков по показателям МПК эритромицина, азитромицина, кларитромицина, мидекамина ацетата и спирамицина, можно выделить штаммы с высоким уровнем устойчивости. Высокие значения МПК, вероятно, обусловлены метилированием рибосом, кодируемых геном *ermB*.

Фторхинолоны. По данным десятилетнего мониторинга резистентности пневмококков к фторхинолонам, установлено, что все респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) обладали высокой фармакодинамической активностью в отношении исследованных штаммов *S. pneumoniae*.

В 1999–2009 гг. все штаммы были чувствительны к левофлоксацину, независимо от устойчивости к другим классам препаратов (см. табл. 2), с МПК₉₀ для них не превышала 1 мг/л. Только один штамм *S. pneumoniae* был получен в период 2004–2005 гг. с высоким МПК левофлоксацина – 8 мг/л, при

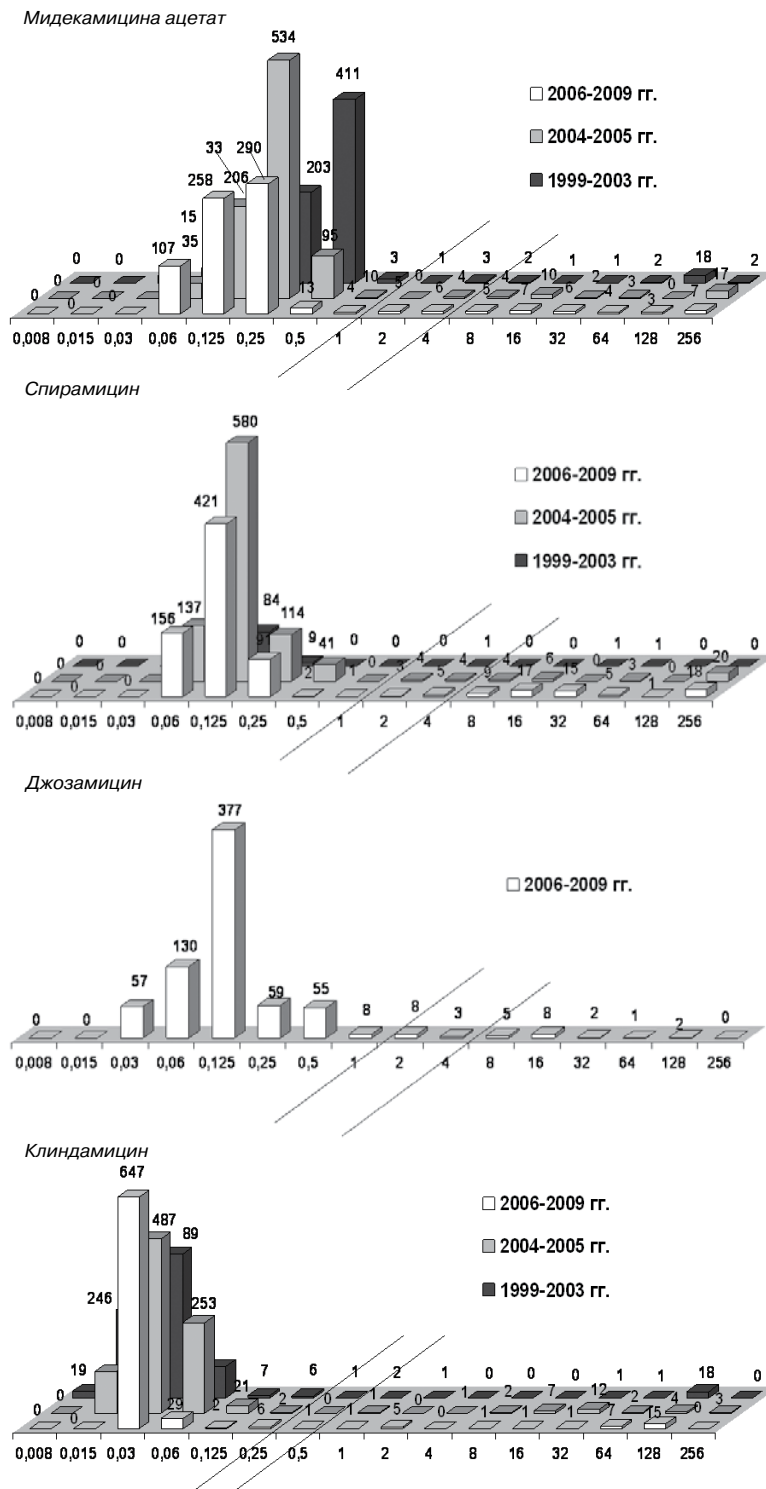


Рис. 6. Динамика распределения МПК мидекамицина ацетата, спирамицина, джозамицина и клиндамицина для штаммов *S. pneumoniae* в исследуемые периоды.

этом МПК моксифлоксацина и гемифлоксацина у данного штамма соответствовали 2 и 0,125 мг/л и

располагались в диапазоне умеренной резистентности.

Высокой фармакодинамической активностью в отношении всех исследованных пневмококков обладали гемифлоксацин и моксифлоксацин, при этом МПК₉₀ указанных препаратов на протяжении 10 лет были постоянными, составляя 0,015 и 0,125 мг/л соответственно, т.е. находились в диапазоне чувствительности (см. табл. 2).

Относительно невысокой фармакодинамической активностью среди всех фторхинолонов в отношении исследованных пневмококков обладал ципрофлоксацин, уровень устойчивости к нему варьировал от 16,1% в 1999–2003 гг. до 7,8% в 2006–2009 гг.

Распределение значений МПК фторхинолонов в отношении штаммов *S. pneumoniae* представлено на рис. 7.

Другие препараты. Изучение динамики устойчивости пневмококков к тетрациклину показало невысокую фармакодинамическую активность данного препарата в отношении протестированных штаммов. Так, доля нечувствительных штаммов составила 27,3% в 1999–2003 гг., 29,6% – в 2004–2005 гг., 24,6% – в 2006–2009 гг. (см. табл. 2).

Нечувствительные пневмококки были представлены двумя субпопуляциями: с низким и высоким уровнями резистентности, с МПК 4 и 8–256 мг/л соответственно, при постоянном на протяжении всего исследованного периода высоком значении МПК₉₀ (16 мг/л), находящимся в диапазоне высокой резистентности (рис. 8).

Внедрение в клиническую практику и широкое использование ко-тримоксазола привело к значительному росту устойчивости к данному препарату во всем мире. Более того, она коррелирует с устойчивостью пневмококков к пенициллину и макролидам.

Результатами настоящего исследования подтверждается факт неблагоприятного состояния устойчивости пневмококков к ко-тримоксазолу в России. Мониторинг устойчивости пневмококков к ко-тримоксазолу показал стабильно низ-

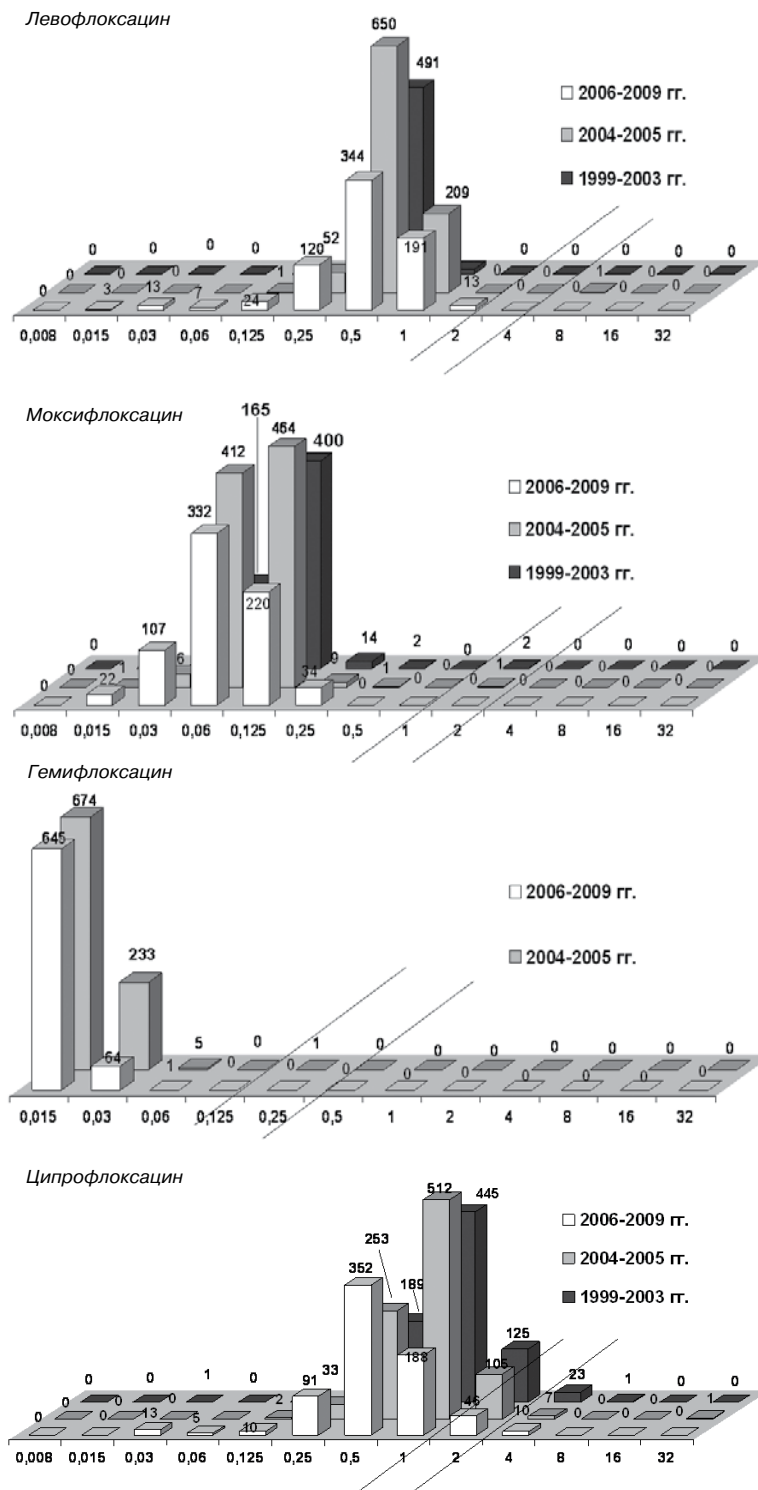


Рис. 7. Динамика распределения МПК левифлоксацина, моксифлоксацина, гемифлоксацина, ципрофлоксацина для штаммов *S. pneumoniae* в исследуемые периоды.

кую активность данного препарата на протяжении всех исследуемых периодов (см. табл. 2). Уровень нечувствительных штаммов варьировал от 31,7%

новые штаммы сохраняли чувствительность к левифлоксацину, моксифлоксацину, ванкомицину, линезолиду и эртапенему.

в 1999–2003 гг. до 40,9% в 2004–2005 гг. и несколько снизился (до 39%) в 2006–2009 гг., при этом МПК₉₀ (2–4 мг/л) лежит в диапазоне высокой резистентности (рис. 9). Принимая во внимание низкую фармакодинамическую активность ко-тримоксазола в отношении пневмококков, следует отказаться от его использования для эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

В схемах терапии менингитов продолжает применяться хлорамфеникол, который, по данным проведенных исследований показал высокую фармакодинамическую активность в отношении пневмококков (1999–2009 гг.). Уровень устойчивости пневмококков не превышал 7,7% за все периоды исследования (см. табл. 2). МПК₉₀ с 2004 по 2009 гг. не превышала 2 мг/л и находилась в диапазоне чувствительности (рис. 10).

Ванкомицин продемонстрировал высокую фармакодинамическую активность в отношении всех исследованных пневмококков, независимо от наличия резистентности к бета-лактамам, 14-, 15- и 16-членным макролидам, линкозамидам или фторхинолонам. Все штаммы были чувствительны к данному препарату, МПК₉₀ была стабильной на протяжении 10 лет и составляла 0,5 мг/л.

Распределение штаммов по значениям МПК ванкомицина представлено на рис. 11.

Полирезистентность. Из всех пневмококков полирезистентностью (устойчивость к 3 и более классам антибиотиков) обладали в 1999–2003 гг. 93 (11,8%) штамма, в 2004–2005 гг. – 88 (9,6%) штаммов и в 2006–2009 гг. – 104 (14,5%) штамма. Различия в уровне полирезистентности за 3 периода были статистически не значимыми. Большинство штаммов (>90%) в каждый из этих периодов были выделены из респираторных образцов. Следует подчеркнуть, что все полирезистентные штаммы сохраняли чувствительность к левифлоксацину, моксифлоксацину, ванкомицину, линезолиду и эртапенему.

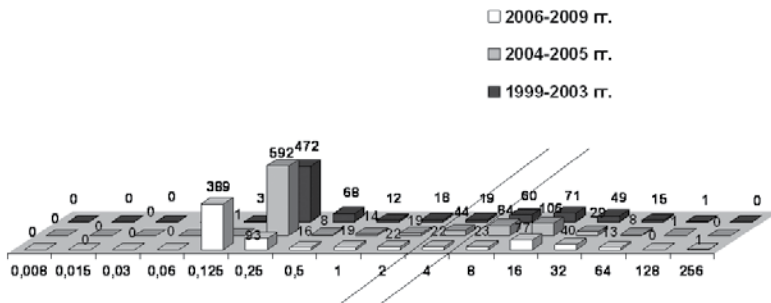


Рис. 8. Динамика распределения МПК тетрациклина для штаммов *S. pneumoniae* в исследуемые периоды.

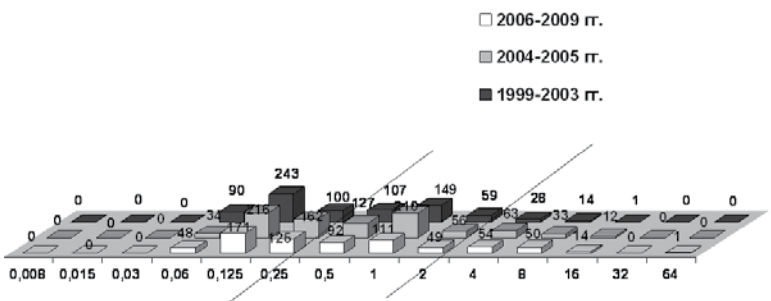


Рис. 9. Динамика распределения МПК ко-тримоксазола для штаммов *S. pneumoniae* в исследуемые периоды.

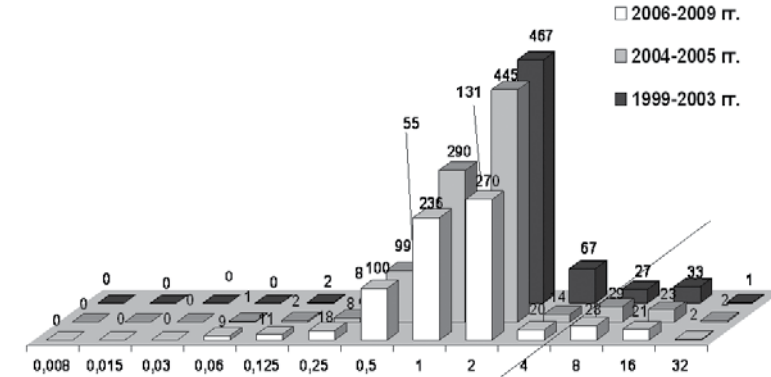


Рис. 10. Динамика распределения МПК хлорамфеникола для штаммов *S. pneumoniae* в исследуемые периоды.

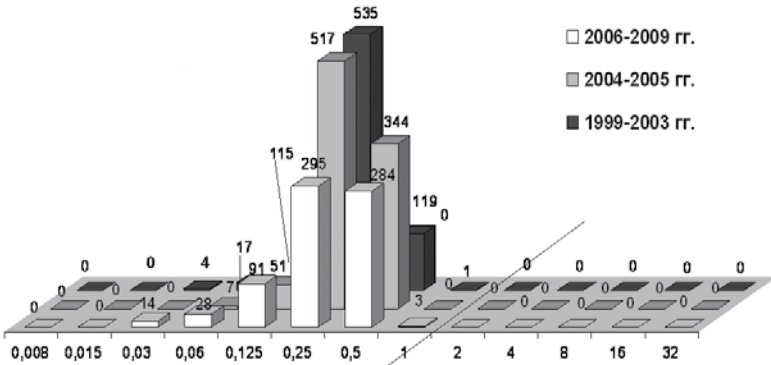


Рис. 11. Динамика распределения МПК ванкомицина для штаммов *S. pneumoniae* в исследуемые периоды.

Обсуждение результатов

Все исследования ПЕГАС, выполненные в рамках десятилетнего периода, являются неоценимым вкладом в изучение резистентности респираторных возбудителей к антимикробным препаратам в России, поскольку распространение антибиотикорезистентных штаммов привело к росту резистентности пневмококков во многих странах мира, в то время как данные по антибиотикорезистентности пневмококков в России отсутствовали. Мониторинг антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* позволил получить достоверные и сопоставимые данные о чувствительности *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам в различных регионах России. Указанные результаты дали возможность оптимизировать подходы к антимикробной терапии пневмококковых инфекций и составили основу для разработки национальных практических рекомендаций, поскольку использование рекомендаций из различных источников литературы, включая международные, не всегда является оправданным ввиду несоответствия локальным данным по антибиотикорезистентности.

Учитывая полученные результаты, очевидно, что проблема пенициллинорезистентности пневмококков в России не является столь актуальной, как в США, где их количество достигает 21,2% [14], Испании – 22,9% [15], Японии – 44,5% [16], при относительно невысоком и стабильном уровне устойчивости в России – не более 11% в течение всего периода исследования. Однако необходимо отметить прогностически неблагоприятные тенденции, касающиеся повышения МПК₉₀ с 0,06 до 0,125 мг/л и нахождения последнего значения в диапазоне умеренной резистентности.

Высокую активность на протяжении десяти лет продемонстрировали амоксициллин один и в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз. Учитывая низкий уровень устойчивости (0,4%), а также их фармакокинетические особенности, данные препараты

сохраняют свою актуальность как препараты первого ряда при терапии нетяжелых пневмококковых инфекций.

Главная роль в терапии среднетяжелых и тяжелых пневмококковых инфекций принадлежит цефалоспорином III поколения – цефотаксиму и цефтриаксону, которые на протяжении 10 лет демонстрировали высокую активность в отношении исследованных пневмококков (99,6–99% чувствительных штаммов). Однакостораживает рост количества устойчивых штаммов с 0,4% в 1999–2003 гг. до 1% в 2006–2009 гг. с увеличением значения МПК₉₀ с 0,03 до 0,06 мг/л.

Широкое внедрение новых пероральных цефалоспоринов III поколения – цефтибутена и цефиксима, возможность их применения для терапии нетяжелых пневмококковых инфекций определили необходимость исследования активности указанных препаратов в отношении пневмококков. В результате было установлено, что данные препараты несколько менее активны, чем цефотаксим или цефтриаксон. Однако общий уровень устойчивости не превышал для цефиксима 6,8%, для цефтибутена – 12,9%. Учитывая фармакокинетический профиль и низкий уровень устойчивости, данные препараты могут быть рекомендованы для терапии нетяжелых пневмококковых инфекций.

Альтернативой для терапии тяжелых пневмококковых инфекций, включая инвазивные, может быть препарат из группы карбапенемов – эртапенем. Все 100% штаммов пневмококков были чувствительны к данному препарату.

Фармакокинетические особенности и уникальность профиля безопасности макролидов определили их роль и широкое использование во всем мире для терапии пневмококковых инфекций в разных возрастных группах. За последние несколько десятилетий это привело к росту устойчивости к данным препаратам во всем мире. По данным исследования PROTEKT и SAUCE-4, резистентность пневмококков к эритромицину в США составила 29,3% [14], в Испании – 81,3% [15] и в Японии – 81,9% [16]. Примечательным фактом является отсутствие проблемы макролидорезистентности пневмококков в России, поскольку уровень устойчивости их не превышал 8,2% для 14- и 15-членных макролидов (эритромицин, азитромицин и кларитромицин) и 6,3% – для 16-членных макролидов (мидекамицина ацетат, спирамицин, джозамицин) в различные периоды с относительно постоянным значением МПК₉₀. Однако десятилетний мониторинг резистентности пневмококков в отношении 16-членных

макролидов (мидекамицина ацетат и спирамицин) показал тенденцию роста с 3,8 до 6% для мидекамицина ацетата и с 2 до 6,3% для спирамицина. Учитывая относительно невысокий уровень устойчивости к 14- и 15-членным макролидам (эритромицин, азитромицин и кларитромицин) и к 16-членным макролидам (мидекамицина ацетат, спирамицин и джозамицин), данные препараты могут быть альтернативой для терапии нетяжелых пневмококковых инфекций.

Высокая активность линкозамида – клиндамицина (95% чувствительных штаммов) позволяет рекомендовать его в качестве альтернативы для терапии пневмококковых инфекций, однако в результате мониторинга резистентности была также отмечена тенденция к росту количества нечувствительных штаммов с 2,9% в 1999–2003 гг. до 4,5% в 2006–2009 гг. (см. табл. 2).

Десятилетний мониторинг резистентности пневмококков к респираторным фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) показал высокую фармакодинамическую активность данных препаратов. Указанные препараты могут быть препаратами выбора при терапии пневмококковых инфекций, включая случаи, обусловленные штаммами, резистентными к другим классам антибактериальных препаратов.

Высокий уровень устойчивости на протяжении всего периода исследования к тетрациклину (около 30%) и ко-тримоксазолу (около 40%) диктует необходимость отказаться от использования данных препаратов для эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

Динамическое наблюдение на протяжении десяти лет за активностью хлорамфеникола в отношении исследованных пневмококков показало, что уровень устойчивости не превышал 7,7%. Однако, учитывая неблагоприятный профиль безопасности хлорамфеникола, использовать данный препарат для терапии менингитов пневмококковой этиологии следует лишь при отсутствии альтернативы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об относительно стабильном состоянии антибиотикорезистентности пневмококков в России за последние десять лет, однако наличие ряда отрицательных тенденций определяет необходимость дальнейшего мониторинга, поскольку это позволит получить локальные данные по антибиотикорезистентности и соответственно обеспечить возможность своевременной коррекции имеющихся рекомендаций по терапии пневмококковых инфекций.

Литература

1. Гаращенко Т.И., Богомилский М.Р., Стребкова О.А. Рос. ринология 2002; (2):108-11.
2. Voronina L.G. Aetiology of community-acquired pneumoniae in children // Poster Abstract / Int J Antimicrob Agents 24S. 2004; S124-252.
3. Musher D.M., Breiman R.F., Tomasz A. *Streptococcus pneumoniae*: At the Threshold of the 21st Century. *Streptococcus pneumoniae*: molecular biology & mechanisms of disease. Tomasz A., editor. Larchmont: Mary Ann Liebert Inc.; 2000. p. 485-91.
4. Severin A., Severina E., Tomasz A. Abnormal physiological properties and altered cell wall composition in *Streptococcus pneumoniae* grown in the presence of clavulanic acid. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:504-10.
5. Turner D., Leibovitz E., Aran A., et al. Acute otitis media in infants younger than two months of age: microbiology, clinical presentation and therapeutic approach. Pediatr Infect Dis J 2002; 21:669-74.
6. Vishniakova L.A., Nikitina M.A., Petrova S.I., Vydumkina S.P., Papaian A.V. Etiology of the epidemic outbreak of community-acquired pneumoniae in children in St. Petersburg. Zh Microbiol Epidemiol Immunobiol 2004; (5):7-12.
7. Чучалин А.Г. Предисловие // Пневмония / Под ред. Чучалина А. Г., Синопальникова А. И., Черняховской Н. Е. - М.: Экономика и информация; 2002. С. 7-8.
8. Principi N., Marchisio P., Schito G.C., Mannelli S. Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children. Pediatr Infect Dis J 1999; 18:517-23.
9. Bartlett J.C., Mundy L.M. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1995; 33:1618-24.
10. Heffelfinger J.D., Dowell S.F., Jorgensen J.H., et al. Management of community-acquired pneumoniae in the era of pneumococcal resistance: a report from the drug-resistance *Streptococcus pneumoniae* therapeutic working group. Arch Intern Med 2000; 160:1399-408.
11. Gooch III W.M., Golanty S.A. A Review of Treatment Guidelines in an Era of Drug-Resistant Pneumococcal Pathogens: a Review of Otitis Media Guidelines. Laguna Niguel, CA: The Institute of Medical Studies, 2000: p. 1-19.
12. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S19. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009; 72-75.
13. Statement 2003 CA-SFM. Zonesizes and MIC breakpoints for non-fastidious organisms. Clin Microbiol Infect 2003; 2:S46-S48.
14. Jenkins S.G., Brown S.D., Farrell D.J. Trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1-4. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2008; 11:7-11.
15. Perez Trallero E., Martin Yerrero J.E. Mazon A., et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). Antimicrob Agents Chemother 2008; 54:2953-9.
16. Inoue M., Farrell D.J., Kaneko K., et al. Antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan during PROTEKT years 1-5 (1999-2004). Microb Drug Resist 2008; 14:109-17.