

Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину в Российской Федерации*

Р.С. Козлов¹, М.В. Сухорукова¹, С.В. Сидоренко², М.В. Эйдельштейн¹,
Е.Ю. Склеенова¹, Н.В. Иванчик¹, А.В. Микотина¹, В.В. Гостев², И.В. Лазарева²,
О.С. Калиногорская², М.О. Волкова², А.В. Дехнич¹

¹ НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

² ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Определить *in vitro* активность цефтаролина и других клинически применяемых антимикробных препаратов в отношении ключевых бактериальных возбудителей инфекций человека в различных регионах РФ.

Материал и методы. В исследование было включено 2778 бактерий, выделенных из клинического материала, полученного от госпитализированных пациентов (взрослых и детей) в 36 городах Российской Федерации с 2008 по 2012 гг. Среди протестированных изолятов: 1000 — *Staphylococcus aureus* (включая 612 MRSA), 954 — *Streptococcus pneumoniae*, 338 — бета-гемолитические стрептококки, 85 — *Haemophilus influenzae*, 401 — представители *Enterobacteriaceae*, в основном ESBL-отрицательные штаммы *E.coli* ($n=259$) и *K. pneumoniae* ($n=50$); остальные 88 штаммов были представлены *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Morganella* spp., *Proteus* spp. и *Serratia* spp. Идентификация всех штаммов проводилась с использованием Microflex LT MALDI Biotyper System. Минимальные подавля-

ющие концентрации (МПК) антимикробных препаратов определялись в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI) методом серийных разведений.

Результаты. К цефтаролину были чувствительны 89,7% протестированных штаммов *S. aureus* (100% — среди MSSA, 83,2% — среди MRSA), 100% — бета-гемолитических стрептококков, 99,5% — *S. pneumoniae*, 75,8% — *Enterobacteriaceae* и 98,8% — *H. influenzae*.

Выводы. Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую *in vitro* активность цефтаролина в отношении ключевых бактериальных возбудителей. В этой связи цефтаролин может быть рекомендован в качестве препарата выбора в терапии внебольничной пневмонии и инфекций кожи и мягких тканей на территории РФ.

Ключевые слова: цефтаролин, цефалоспорины, чувствительность, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*.

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

* Исследование NCT01700842 (www.clinicaltrials.gov)

In vitro Ceftaroline Activity against Major Bacterial Pathogens in Russia: Results of Multicenter Study*

R.S. Kozlov¹, M.V. Sukhorukova¹, S.V. Sidorenko², M.V. Edelstein¹, E.Yu. Skleenova¹, N.V. Ivanchik¹, A.V. Mikotina¹, V.V. Gostev², I.V. Lazareva², O.S. Kalinogorskaya², M.O. Volkova², A.V. Dekhnich¹

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

² Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

Background. Ceftaroline is a new broad-spectrum cephalosporin with *in vitro* activity against Gram-positive pathogens, including MRSA, and common Gram-negative pathogens. It is approved for the treatment of acute complicated bacterial skin and skin-structure infections (SSSIs) and community-acquired bacterial pneumonia.

Objective. To determine *in vitro* activity of ceftaroline and other clinically available antimicrobials against major bacterial pathogens from different regions of Russian Federation.

Materials and Methods. A total of 2778 consecutive, non-duplicate isolates were collected during multicenter microbiological *in vitro* study from 36 geographically distinct cities of Russia during 2008–2012. Only isolates considered to be clinically significant by microbiologist or clinical practice specialist were included in the study. Among tested strains 1000 were *Staphylococcus aureus* (including 612 MRSA), 954 — *Streptococcus pneumoniae*, 338 — beta-hemolytic streptococci, 85 — *Haemophilus influenzae*, 401 — *Enterobacteriaceae*, mainly ESBL-negative strains of *E.coli* ($n=259$) and *K. pneumoniae* ($n=50$); the remaining 88 strains were represented by *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Morganella* spp., *Proteus* spp., *Serratia*

spp. All the isolates were subsequently confirmed using Microflex LT MALDI Biotyper System. The isolates were stored in glycerol-supplemented tryptic soy broth (TSB) at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ until analysis. *Minimum inhibitory concentrations* (MICs) of antimicrobials were determined by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) broth microdilution method.

Results. Overall susceptibility rates to ceftaroline were 89,7% for *S. aureus* (100% for MSSA and 83,2% for MRSA — when using EUCAST or CLSI breakpoints; 0% for MSSA and 0,8% MRSA — when using PK/PD suggested breakpoint of ≤ 2 mg/l for susceptible strains), 100% for beta-hemolytic streptococci, 99,5% for *S. pneumoniae*, 75,8% for *Enterobacteriaceae* (resistant strains were mainly non-*E.coli* and non-*K. pneumoniae* AmpC-producing isolates), 98,8% — for *H. influenzae*.

Conclusion. The results of the study demonstrate that ceftaroline has high *in vitro* activity against key bacterial pathogens and could be considered as an option for the therapy of community-acquired bacterial pneumonia and SSSIs in Russia.

Key words: ceftaroline, cephalosporins, susceptibility, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*.

* Study NCT01700842

Введение

Новый представитель цефалоспоринов V поколения цефтаролин обладает природной активностью в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактериальных возбудителей инфекций человека, включая некоторые «проблемные» с точки зрения антибиотикорезистентности микроорганизмы, в том числе резистентные к метициллину штаммы *Staphylococcus aureus* и резистентные к пенициллину штаммы *Streptococcus pneumoniae* [1]. Как и другие β -лактамы, цефтаролин ингибирует транспептидазную активность *пенициллинсвязывающих белков* (ПСБ), в результате чего нарушается последний этап биосинтеза клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий [2]. Кроме того, в отличие от других β -лактамов, цефтаролин характеризуется высокой аффинностью к ПСБ2а у *S. aureus* и к ПСБ2х у *S. pneumoniae*, что обуслав-

ливает активность препарата в отношении *метициллинорезистентных штаммов S. aureus* (MRSA) и резистентных к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* (PRP) соответственно [2–4].

Цефтаролин активен в отношении грамотрицательных бактерий, в числе которых большинство представителей семейства *Enterobacteriaceae*, а также такие типичные возбудители респираторных инфекций как *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. При этом цефтаролин не активен в отношении продуцентов β -лактамаз *расширенного спектра* (ESBL), гиперпродуцентов AmpC β -лактамаз и продуцентов карбапенемаз. Препарат малоактивен в отношении большинства штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и других грамотрицательных неферментирующих бактерий [3–5].

Целью данного исследования явилось изучение активности цефтаролина в сравнении с другими часто используемыми антимикробными препаратами в отношении выделенных в различных реги-

онах Российской Федерации клинических изолятов *S. aureus* (включая MRSA), *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, представителей других видов рода *Streptococcus*, *H. influenzae*, представителей семейства *Enterobacteriaceae*, не продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра.

Материал и методы

Источники бактериальных изолятов. В исследование было включено 2778 изолятов бактерий, выделенных из клинического материала, полученного от госпитализированных пациентов (взрослых и детей) в 36 городах Российской Федерации в 2008–2012 гг.

Выделение и первичная идентификация бактериальных изолятов проводились в локальных клинических микробиологических лабораториях центров – участников исследования. Распределение исследованных изолятов в соответствии с источниками их выделения и локализацией инфекции представлено в табл. 1. Окончательная видовая идентификация изолятов и определение их чувствительности к цефтаролину и другим антимикробным препаратам проводились в центральных лабораториях: НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ, Смоленск) и ФГБУ «НИИ детских инфекций» (НИИДИ, Санкт-Петербург).

Видовая идентификация и хранение изолятов. Все исследованные изоляты были идентифицированы до вида методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации – *временнóй масс-спектрометрии* (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LT и программного обеспечения MALDI Biotyper v.3.0 (Bruker Daltonics, Германия). В качестве критерия надежной видовой идентификации использовались рекомендуемые значения «Score» ≥2,2. Для

видовой идентификации изолятов *S. pneumoniae* дополнительно использовался тест чувствительности к оптохину (Becton Dickinson, США). До проведения анализа изоляты хранили при температуре –70 °С в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 30% глицерина.

Определение чувствительности к антимикробным препаратам. Определение чувствительности *S. aureus* и представителей семейства *Enterobacteriaceae* проводили методом разведений в агаре Мюллера–Хинтон (Oxoid, Великобритания; Becton Dickinson and Company, Франция), *Streptococcus* spp. – методом последовательных разведений в бульоне Мюллера–Хинтон (Oxoid, Великобритания) с добавлением 5% лизированной лошадиной крови; *H. influenzae* – методом последовательных разведений в бульоне Haemophilus Test Medium (НТМ) (Becton Dickinson and Company, Франция) в соответствии с требованиями стандартов ISO 20776-1:2006 / ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 [6, 7]. Интерпретация результатов определения чувствительности проводилась на основании пограничных значений *минимальных подавляющих концентраций* (МПК), установленных Институтом по клиническим и лабораторным стандартам США (CLSI, 2014) [8]. Для контроля качества определения чувствительности использовали штаммы: *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, *Haemophilus infleunzae* ATCC 49247.

Для оценки продукции ESBL у энтеробактерий проводили параллельное определение МПК оксиминоцефалоспоринов (цефотаксима, цефтазидима и цефепима) и их комбинаций с клавулановой кислотой в фиксированной концентрации 4 мг/л. При наличии ≥8-кратного снижения МПК одного или

Таблица 1. Распределение изолятов в соответствии с источниками выделения и локализацией инфекции

Локализация инфекции	<i>S. pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>H. influenzae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. aureus</i>				
	количество изолятов, %				
Нижние дыхательные пути	73,74	–	74,12	11,5	18,07
Верхние дыхательные пути	10,46	–	18,82	1,5	0,11
Сердце и сосуды	0,1	–	–	3	12,23
Мочевые пути	0,1	–	–	69,75	1,23
Кожа и мягкие ткани	0,1	97,34	–	11,75	55,67
Кости и суставы	0,1	2,66	–	–	4,83
Центральная нервная система	0,94	–	–	–	1,35
Другие источники	1,57	–	7,06	2,5	2,47
Носительство (верхние дыхательные пути)	12,87	–	–	–	4,04

более из указанных ЦС в присутствии клавулановой кислоты результат теста оценивали как положительный [9]. В случаях, если значения МПК хотя бы одного из оксиминоцефалоспоринов составляли 1 – ≥ 256 мг/л и снижались менее, чем в 8 раз при добавлении клавуланата, для выявления возможной продукции ESBL дополнительно использовали метод двойных дисков [10]. Изоляты, продуцирующие ESBL, в исследование не включались.

Результаты исследования

Результаты определения чувствительности (распределение МПК, МПК₅₀, МПК₉₀, % штаммов по категориям чувствительности) исследованных изолятов к цефтаролину и другим АМП представлены в табл. 2–8.

Staphylococcus aureus. Цефтаролин продемонстрировал активность в отношении 89,7% включенных в исследование изолятов *S. aureus*. Максимальная МПК цефтаролина – 4 мг/л – была обнаружена у 5 (0,5%) изолятов; МПК, равная 2 мг/л – у 98 (9,8%) изолятов (см. табл. 2). Все нечувствительные к цефтаролину изоляты *S. aureus* (n=103, 10,3%) были метициллинорезистентными (см. табл. 3). В исследованной популяции метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* (MSSA) значение МПК₅₀ и МПК₉₀ цефтаролина были равны 0,5 мг/л (см. табл. 4); в популяции MRSA значение МПК₅₀ цефтаролина оказалось на одно разведение выше – 1 мг/л, значение МПК₉₀ было равным 2 мг/л. Активность цефтаролина в отношении MRSA была сравнима с активностью ванкомицина, линезолида и триметоприма/сульфаметоксазола (МПК₉₀ – 2 мг/л для всех 3 препаратов) и значительно выше активности фторхинолонов, аминогликозидов, макролидов и линкозамидов. У 3 изолятов MRSA значение МПК ванкомицина было равно 4 мг/л (умеренно резистентные). Все умеренно резистентные к ванкомицину изоляты были чувствительны к цефтаролину (МПК 1 мг/л) и линезолиду.

Streptococcus pneumoniae. Чувствительность к цефтаролину выявлена у 99,5% изолятов *S. pneumoniae*, включенных в исследование ЦЕРБЕРУС. Цефтаролин продемонстрировал наиболее высокую активность из всех изученных в рамках исследования β -лактамных антибиотиков: МПК₅₀ и МПК₉₀ цефтаролина в отношении представителей данного вида составляла 0,125 и 1 мг/л соответственно по сравнению с аналогичными показателями для пенициллина и амоксициллина – 0,5 и 8 мг/л соответственно, для цефтриаксона – 0,25 и 4 мг/л соответственно (см. табл. 5).

В ходе исследования было обнаружено 5 изолятов *S. pneumoniae*, нечувствительных к цефтаролину

Таблица 2. Чувствительность изолятов *S. aureus* (n=1000) к цефтаролину и другим антимикробным препаратам

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										Категории чувствительности*				МПК, мг/л				
	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК ₉₀
	% изолятов										% изолятов								
Ванкомицин	–	–	0,1	3,0	11,7	73,6	11,3	0,3	0	0	0	0	0	–	99,7	0,3	0	1	2
Гентамицин	–	–	0,7	9,5	32,0	3,4	0,3	0,1	0	0,1	1,6	9,5	8,6	34,2	46,0	0	54,0	64	256
Клиндамицин	–	47,1	17,3	1,1	0,1	0	0,1	0	0	0	0	0	34,3	–	65,6	0,1	34,3	0,125	128
Линезолид	0,2	0	0	1,1	2,3	53,1	37,2	6,1	0	0	0	–	–	–	100,0	–	0	1	2
Оксациллин	–	–	3,6	14,9	17,4	2,3	0,6	0,5	1,6	3,1	8,7	9,0	5,5	32,8	38,8	–	61,2	32	256
Тетрациклин	–	–	16,0	24,7	15,8	3,8	0,6	0	0,8	3,1	11,6	18,5	5,1	–	60,9	0,8	38,3	0,5	64
Триметоприм/сульфаметоксазол (1:19)**	16,7	57,0	8,1	8,3	1,0	2,0	3,5	2,1	0,2	1,1	–	–	–	–	96,6	–	3,4	0,06	0,25
Цефтаролин	–	0,6	4,8	22,2	35,2	26,9	9,8	0,5	0	–	–	–	–	–	89,7	9,8	0,5	0,5	2
Ципрофлоксацин	–	–	–	5,8	22,2	8,5	3,1	1,8	2,4	9,3	19,6	15,9	7,8	3,6	36,5	3,1	60,4	16	128
Эритромицин	–	–	23,1	29,2	2,1	1,8	1,1	1,7	1,1	0,8	2,7	0,4	0,3	35,7	54,4	4,6	41,0	0,25	256

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4:

* Ч – чувствительность, УР – умеренная резистентность, Р – резистентность;

** – указанные значения МПК соответствуют концентрации триметоприма.

Таблица 3. Чувствительность изолятов MRSA (n=612) к цефтаролину и другим антимикробным препаратам

Антибиотик	Значения МПК, мг/л											Категории чувствительности*					МПК, мг/л			
	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР		Р	МПК ₅₀	МПК ₉₀
	% изолятов											% изолятов								
Ванкомицин	-	-	0,2	2,3	9,2	69,6	18,3	0,5	0	0	0	0	0	-	99,5	0,5	0	1	2	
Гентамицин	-	-	0,7	2,8	9,2	1,6	0,2	0,2	0	0,2	2,3	14,7	13,4	54,9	14,5	0	85,5	256	256	
Клиндамицин	-	30,6	13,4	1,6	0,2	0	0,2	0	0	0	0	0	54,1	-	45,8	0,2	54,1	128	128	
Линезолид	0,3	0	0	1,0	3,6	46,1	41,5	7,5	0	0	0	-	-	-	100,0	-	0	1	2	
Оксациллин	-	-	0	0	0	0	0	0,8	2,6	5,1	14,2	14,7	9,0	53,6	0	-	100,0	256	256	
Тетрациклин	-	-	21,9	9,0	8,3	1,6	1,0	1,0	4,7	16,5	28,4	7,5	-	-	41,8	1,0	57,2	32	64	
Триметоприм/сульфа-метоксазол (1:19) ^{***}	21,9	39,4	9,5	13,1	1,6	3,3	5,7	3,4	0,3	1,8	-	-	-	-	94,4	-	5,6	0,06	2	
Цефтаролин	-	0,5	2,8	17,0	20,8	42,2	16,0	0,8	-	0	0	0	0	-	83,2	16,0	0,8	1	2	
Ципрофлоксацин	-	-	-	1,5	0,7	1,1	1,3	1,8	3,1	14,5	31,9	25,7	12,7	5,7	3,3	1,3	95,4	32	128	
Эритромицин	-	-	18,8	11,4	2,3	2,6	1,8	2,5	1,5	1,0	3,3	0,5	0,5	53,9	32,5	6,9	60,6	256	256	

Примечание. См. табл. 2.

Таблица 4. Чувствительность изолятов MSSA (n=388) к цефтаролину и другим антимикробным препаратам

Антибиотик	Значения МПК, мг/л											Категории чувствительности*					МПК, мг/л			
	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР		Р	МПК ₅₀	МПК ₉₀
	% изолятов											% изолятов								
Ванкомицин	-	-	-	4,1	15,7	79,9	0,3	0	0	0	0	0	0	-	100,0	0	0	1	1	
Гентамицин	-	-	0,8	20,1	68,0	6,2	0,5	0	0	0	0,5	1,3	1,0	1,5	95,6	0	4,4	0,5	1	
Клиндамицин	-	73,2	23,5	0,3	0	0	0	0	0	0	0	0	3,1	-	96,9	0	3,1	0,06	0,125	
Линезолид	0	0	0	1,3	0,3	64,2	30,4	3,9	0	0	0	-	-	-	100,0	-	0	1	2	
Оксациллин	-	-	9,3	38,4	44,8	5,9	1,5	-	-	-	-	-	-	-	100,0	-	0	0,5	0,5	
Тетрациклин	-	-	6,7	49,5	27,6	7,2	0	0	0,5	0,5	3,9	2,8	1,3	-	91,0	0,5	8,5	0,25	1	
Триметоприм/сульфа-метоксазол (1:19) ^{***}	8,5	84,8	5,9	0,8	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	100,0	0	0	0,06	0,06	
Цефтаролин	-	0,8	8,0	30,4	58,0	2,8	0	0	0	-	-	-	-	-	100,0	0	0	0,5	0,5	
Ципрофлоксацин	-	-	-	12,6	56,2	20,1	5,9	1,8	1,3	1,0	0,3	0,5	0	0,3	88,9	5,9	5,2	0,5	2	
Эритромицин	-	-	29,9	57,2	1,8	0,5	0	0,5	0,5	1,8	1,8	0,3	0	7,0	88,9	1,0	10,1	0,25	8	

Примечание. См. табл. 2.

Таблица 5. Чувствительность изолятов *S. pneumoniae* (n=954) к цефтаролину и другим антимикробным препаратам

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										Категории чувствительности*										МПК, мг/л
	% изолятов										% изолятов										
	0,008	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	
Амоксициллин	-	-	79,9	4,2	4,3	1,0	2,7	3,8	1,8	1,7	0,6	0	0	0	0	-	97,7	1,7	0,6	0,03	0,5
Ванкомицин**	-	-	1,4	2,8	15,2	45,2	30,6	4,3	0,5	0	0	0	0	0	-	-	99,5	-	-	0,25	0,5
Клиндамицин	-	-	78,4	9,9	2,2	0,4	0	0,2	0,3	0,5	0,2	0,3	0,8	3,4	3,2	-	91,0	0	9,0	0,03	0,125
Левовфлоксацин	-	-	1,3	3,5	16,7	50,6	26,2	1,8	0	0	0	0	0	0	-	-	100,0	0	0	0,5	1
Линезолид**	-	-	-	-	4,4	21,7	51,4	17,7	4,8	0	0	0	0	0	-	-	100,0	-	-	0,5	1
Моксифлоксацин	-	1,3	15,6	45,8	31,7	5,3	0,3	0	0	0	0	0	0	0	-	-	100,0	0	0	0,06	0,125
Пенициллин	-	-	72,0	8,2	4,6	3,0	2,7	3,0	2,6	2,7	0,9	0,1	0	0	-	-	96,2	2,7	1,0	0,03	0,5
Тетрациклин	-	-	-	-	37,2	22,9	2,6	2,0	3,1	3,8	6,8	11,6	8,1	1,9	0	0	64,7	3,1	32,2	0,25	16
Хлорамфеникол	-	-	-	-	1,2	1,8	8,2	28,8	33,8	9,4	7,9	6,4	1,5	0,9	0,2	0	83,1	-	16,9	2	8
Цефтаролин**	73,8	9,5	5,0	4,1	3,1	2,7	1,3	0,3	0,1	0,1	0	-	-	-	-	-	99,5	-	-	0,008	0,06
Цефтриаксон	23,1	37,7	17,9	5,8	3,4	3,2	2,3	3,8	1,2	0,6	0,8	0,1	0,1	-	-	-	97,2	1,2	1,7	0,015	0,25
Эритромицин	-	-	77,1	4,1	1,7	1,7	1,2	1,6	1,5	2,3	0,7	1,0	1,2	4,6	1,4	-	84,6	1,2	14,3	0,03	4

Примечание. * – см. табл. 2; ** – пограничные значения для категории УР и Р не установлены CLSI.

Таблица 6. Чувствительность изолятов β-гемолитических стрептококков (n=338) к цефтаролину и другим антимикробным препаратам

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										Категории чувствительности*										МПК, мг/л
	% изолятов										% изолятов										
	0,004	0,008	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	
Ванкомицин**	-	-	-	0	0	0,7	47,7	51,0	0,7	0	0	0	0	0	0	-	100,0	-	-	0,5	0,5
Клиндамицин	-	-	9,8	84,3	3,8	1,2	0	0,3	0	0,3	0	0	0	0	0,3	0	99,1	0,3	0,6	0,03	0,03
Левовфлоксацин	-	-	0	0	0	4,1	23,1	59,5	12,1	1,2	0	0	0	0	0	-	100,0	0	0	0,5	1
Линезолид**	-	-	-	-	0,3	0,6	14,5	58,9	25,4	0,3	0	0	0	0	0	-	100,0	-	-	0,5	1
Пенициллин**	-	53,8	1,2	43,2	0,3	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	100,0	-	-	0,008	0,03
Тетрациклин	-	-	-	-	-	44,4	1,2	0,3	1,2	3,3	3,3	5,3	16,9	24,9	2,7	0	47,0	3,3	49,7	4	32
Цефтаролин**	95,8	3,6	0,6	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	100,0	-	-	0,004	0,004
Эритромицин	-	-	28,4	56,5	2,7	2,1	1,8	1,5	2,7	2,4	1,5	0,6	0	0	0	-	91,4	1,5	7,1	0,03	0,25

Примечание. * и ** – см. табл. 5.

Таблица 7. Чувствительность изолятов *H. influenzae* (n=85) к цефтаролину и другим антимикробным препаратам

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										Категории чувствительности*					МПК, мг/л			
	0,008	0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	Ч		УР	Р	
	% изолятов										% изолятов						МПК ₅₀	МПК ₉₀	
Азитромицин***	-	-	0	1,2	1,2	8,2	23,5	48,2	15,3	2,4	0	0	0	0	100,0	-	-	1	2
Амоксициллин/клавуланат	-	-	1,2	8,2	21,2	49,4	10,6	3,5	4,7	0	0	0	1,2	-	98,8	-	1,2	0,25	0,5
Ампициллин	-	-	2,4	8,2	44,7	23,5	5,9	3,5	0	0	0	2,4	2,4	7,1	88,2	0	11,8	0,125	16
Тетрациклин	-	-	-	0	2,4	41,2	54,1	0	0	0	2,4	0	0	0	97,6	0	2,4	0,5	0,5
Триметоприм/сульфаметоксазол (1:19)**	-	-	2,4	9,4	21,2	25,9	9,4	3,5	2,4	3,5	2,4	15,3	4,7	-	68,2	5,9	25,9	0,25	16
Хлорамфеникол	-	-	-	0	0	5,9	91,8	0	0	0	2,4	0	-	-	97,6	0	2,4	0,5	0,5
Цефотаксим***	75,3	18,8	3,5	1,2	0	0	0	0	1,2	0	0	0	0	0	100,0	-	-	0,008	0,015
Цефтаролин***	85,9	10,6	2,4	0	0	0	0	0	1,2	-	-	-	-	-	98,8	-	-	0,08	0,015
Ципрофлоксацин***	83,5	16,5	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	100,0	-	-	0,008	0,015

Примечание. * — см. табл. 2; ** — см. табл. 2; *** — пограничные значения для категории УР и Р не установлены CLSI.

лину в соответствии с действующими критериями интерпретации CLSI с МПК цефтаролина 1 мг/л (n=3), 2 мг/л (n=1) и 4 мг/л (n=1).

β-Гемолитические стрептококки. Цефтаролин продемонстрировал чрезвычайно высокую активность в отношении *S. pyogenes* и других *β*-гемолитических стрептококков. Все включенные в исследование изоляты были чувствительны к цефтаролину, МПК₉₀ составляла 0,004 мг/л, что на несколько порядков ниже по сравнению с соответствующим показателем для других АМП, в том числе пеницилина (см. табл. 6).

H. influenzae. Доля чувствительных к цефтаролину изолятов *H. influenzae* составила 98,8%, а МПК₅₀ и МПК₉₀ — 0,03 и 0,06 мг/л соответственно, что сравнимо с аналогичными показателями для цефтриаксона и фторхинолонов (ципрофлоксацин) (см. табл. 7). Выявлен 1 изолят *H. influenzae*, нечувствительный к цефтаролину, значение МПК для которого составило 2 мг/л.

Enterobacteriaceae. Большинство из 401 включенного в исследование изолята представителей семейства *Enterobacteriaceae* составляли ESBL-отрицательные штаммы *E. coli* (n=259) и *K. pneumoniae* (n=50); остальные 88 штаммов были представлены *Citrobacter* spp. (*C. braakii* — 2, *C. farmeri* — 1, *C. freundii* — 4, *C. koseri* — 1), *Enterobacter* spp. (*E. aerogenes* — 2, *E. agglomerans* — 1, *E. asburiae* — 5, *E. cloacae* — 25, *E. sakazakii* — 1), *Klebsiella* spp. (*K. ornithinolytica* — 1, *K. oxytoca* — 6), *Morganella morganii* (3), *Proteus* spp. (*P. mirabilis* — 18, *P. vulgaris* — 1), *Serratia* spp. (*S. liquefaciens* — 1, *S. marcescens* — 20).

В отношении энтеробактерий выявлена вариабельная активность цефтаролина. Доля чувствительных изолятов составила 75,8%, его МПК₅₀ и МПК₉₀ — 0,125 и 32 мг/л соответственно. Большинство нечувствительных к цефтаролину изолятов относилось к видам микроорганизмов, для которых характерна продукция хромосомных AmpC *β*-лактамаз; эти штаммы также были нечувствительными к цефтазидиму и/или цефотаксиму (наиболее вероятно вследствие продукции AmpC). В то же время подавляющее большинство штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* (не являвшихся продуцентами AmpC *β*-лактамаз и ESBL) были чувствительны к цефтаролину и цефалоспорином III–IV поколений.

Обсуждение результатов

В данном исследовании проводилась оценка активности цефтаролина в сравнении с другими клинически используемыми антимикробными препаратами в отношении внебольничных и нозокоми-

Таблица 8. Чувствительность изолятов семейства *Enterobacteriaceae* (n=401) к цефтаролину и другим антимикробным препаратам

Антибиотик	Значения МПК, мг/л										Категории чувствительности*					МПК, мг/л			
	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК ₉₀
	% ИЗОЛЯТОВ										% ИЗОЛЯТОВ								
Амикацин	-	-	-	2,8	2,3	10,3	32,6	33,1	7,0	2,3	1,3	1,5	2,0	5,0	90,2	1,3	8,5	4	16
Амоксициллин/клавуланат	-	-	-	1,0	0,7	2,5	8,0	21,9	24,4	11,5	4,7	3,7	5,2	16,2	58,6	11,5	29,9	8	256
Ампициллин	-	-	-	0	0	1,3	2,5	17,5	14,3	4,0	5,3	7,5	8,3	39,5	35,5	4,0	60,5	64	256
Гентамицин	-	-	1,8	3,5	10,8	49,9	5,8	4,5	4,5	1,5	1,5	3,3	3,0	10,0	76,2	4,5	19,3	1	256
Меропенем	50,4	39,2	4,0	2,2	2,0	1,2	0,2	0,2	0,2	0	0,2	-	-	-	99,0	0,2	0,7	0,03	0,13
Триметоприм/сульфаметоксазол**	-	-	49,4	9,2	4,5	7,7	2,5	1,0	0,5	1,7	23,4	-	-	-	73,3	-	26,7	0,25	32
Цефепим	-	70,7	5,9	2,8	1,3	2,3	1,8	6,1	9,2	0	0	0	0	0	100,0	0	0	0,06	4
Цефотаксим	-	-	69,9	3,8	2,3	4,1	1,3	0,5	2,8	1,3	2,0	1,8	5,1	5,1	80,2	1,3	18,6	0,125	128
Цефтазидим	-	9,5	18,2	36,4	11,0	4,5	3,7	1,5	3,5	3,7	2,0	2,0	3,0	1,0	84,8	3,5	11,7	0,25	16
Цефтаролин	-	25,2	27,7	13,5	9,5	5,5	5,7	0	2,0	0,2	2,5	1,7	1,2	5,2	75,8	5,5	18,7	0,125	32
Ципрофлоксацин	-	-	63,5	3,3	2,6	1,8	3,3	2,1	4,6	5,4	5,4	3,8	6,9	-	72,1	1,8	26,2	0,125	64
Эртапенем	81,0	10,2	3,5	1,5	1,2	0,7	0	0,2	0,5	0	1,0	-	-	-	97,5	0,7	1,7	0,03	0,06

Примечание. * и ** — см. табл. 2.

альных штаммов наиболее важных бактериальных возбудителей инфекций человека, выделенных в различных регионах РФ.

В целом, цефтаролин был одним из наиболее активных антимикробных препаратов в отношении двух наиболее частых возбудителей внебольничных респираторных инфекций — *S. pneumoniae* и *H. influenzae*: 99,5 и 98,8% протестированных штаммов были чувствительны к данному препарату. Несмотря на то что для пенициллинорезистентных штаммов пневмококков отмечались более высокие значения МПК цефтаролина, для большинства из них значения МПК оставались в диапазоне чувствительности к данному препарату. Значения МПК₉₀ цефтаролина для *S. pneumoniae* были в 2 раза ниже значений МПК₉₀ моксифлоксацина, в 4 раза — цефтриаксона, в 8 раз — пенициллина, в 16 раз — левофлоксацина и линезолида. В отношении *H. influenzae* значения МПК₉₀ цефтаролина были такими же, как у цефотаксима и ципрофлоксацина, а по сравнению с амоксициллином/клавуланатом и ампициллином — в 30 и 1000 раз ниже соответственно. В сопоставимом по дизайну исследовании, проведенном в 2013 г. в США, все протестированные штаммы *S. pneumoniae* и *H. influenzae* были чувствительны к цефтаролину, а соотношение значений МПК₅₀ и МПК₉₀ цефтаролина и препаратов сравнения были сопоставимы с результатами, полученными в нашем исследовании [11, 12].

Как в нашем исследовании, так и опубликованных ранее зарубежных работах цефтаролин был высокоактивен в отношении такого важного возбудителя инфекций кожи и мягких тканей, как *S. pyogenes*, все штаммы которого были чувствительны к препарату при МПК_{50/90} 0,004 мг/л.

При тестировании *S. aureus* значения МПК₅₀ и МПК₉₀ цефтаролина составили 0,5 и 2 мг/л соответственно. По значениям МПК_{50/90} активность цефтаролина в отношении MRSA была эквивалентной таковой ванкомицина и линезолида, а в отношении MSSA — выше в 2–4 раза. В целом, схожие результаты были получены в многоцентровых международных исследованиях [11–13].

Чувствительными, умеренно резистентными и резистентными к препарату были 89,7, 9,8 и 0,5% штаммов *S. aureus* соответственно. При этом отмечались различия

Таблица 9. Чувствительность изолятов *Acinetobacter* spp. (n=231) к цефтаролину и другим антимикробным препаратам

Антибиотик	Значения МПК, мг/л													Категории чувствительности*				МПК, мг/л	
	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК ₉₀
	% изолятов													% изолятов					
Амикацин	-	-	-	0	1,7	2,2	6,1	6,1	1,3	3,5	5,2	10,8	12,6	50,6	20,8	5,2	74,0	256	256
Гентамицин	-	-	-	2,2	2,2	5,7	4,3	4,3	2,2	3,9	6,1	12,2	14,8	42,2	18,7	2,2	79,1	128	256
Имипенем	-	2,2	0	0,4	2,6	1,7	4,3	6,1	15,6	8,2	19,5	4,3	35,1	-	17,3	15,6	67,1	32	128
Меропенем	-	1,3	2,6	3,0	6,5	16,5	6,1	16,5	7,8	5,6	34,2	-	-	-	52,4	7,8	39,8	4	32
Триметоприм/сульфаметоксазол	-	-	3,5	8,7	1,7	4,3	9,1	11,3	13,9	25,5	22,1	-	-	-	27,3	0	72,7	8	32
Цефепим	-	-	-	0,4	0,4	2,2	2,2	4,8	2,6	10,0	11,3	20,3	4,8	41,1	12,6	10,0	77,5	64	256
Цефтаролин***	0	0	1,3	0	0	0,4	7,8	3,9	0,4	0	1,3	4,3	14,7	65,8	-	-	-	256	256
Ципрофлоксацин	2,6	0	2,6	3,5	0,4	0,9	1,3	0,9	4,3	4,8	7,8	16,9	54,1	-	10,0	1,3	88,7	128	128

Примечание. *, **, *** — см. табл. 7.

в чувствительности между MSSA и MRSA изолятами *S. aureus*. Так, все штаммы MSSA были чувствительны к цефтаролину при значениях МПК_{50/90} 0,5 мг/л. В то же время 16 и 0,8% изолятов MRSA были умеренно устойчивы и резистентны к цефтаролину соответственно. Максимальное значение МПК для MRSA (1 штамм) составило 4 мг/л. В целом, значения МПК цефтаролина были в 2–4 раза выше для MRSA в сравнении с MSSA. Однако при этом необходимо пояснить, что вышеуказанные цифры по частоте устойчивости к цефтаролину *S. aureus* получены при интерпретации результатов определения чувствительности с использованием рекомендованного CLSI пограничного значения МПК для чувствительных штаммов ≤1 мг/л (т.е. все штаммы с МПК 1 мг/л и менее расценивались как чувствительные, при МПК 2 мг/л — как умеренно устойчивые, а при МПК 4 мг/л и выше — как резистентные к цефтаролину).

Критерии чувствительности к цефтаролину для *S. aureus*, рекомендуемые Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST), такие же — ≤1 мг/л; однако отсутствует категория «умеренной чувствительности» и штаммы с МПК 2 мг/л и более расцениваются как резистентные. В то же время есть работы, результаты которых предполагают внесение изменений в данные интерпретационные критерии. Так, на XXV Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ECCMID 2015) были представлены данные, демонстрирующие, что, по-видимому, наиболее адекватной пограничной концентрацией, исходя из моделирования фармакокинетических и фармакодинамических параметров, является значение ≤2 мг/л для режима дозирования 600 мг 2 раза/сут и ≤4 мг/л — для режима дозирования 600 мг 3 раза/сут [14]. При использовании таких критериев в нашем исследовании количество устойчивых к цефтаролину MRSA составило бы 0,8 и 0% соответственно.

In vitro активность цефтаролина против представителей семейства *Enterobacteriaceae* (все протестированные штаммы не являлись продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра), как и по результатам международных исследований [11, 15], была сопоставима с активностью цефалоспоринов III поколения (цефотаксима и цефтазидима) и несколько ниже, чем у цефепима — в основном за счет природных продуцентов бета-лактамаз класса C, таких как *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp.

Таким образом, анализируя результаты проведенного исследования и данные опубликован-

ных зарубежных работ [11–13, 15–17], можно заключить, что цефтаролин является потенциально высокоактивным препаратом для терапии внебольничных инфекций дыхательных путей,

а также осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных *S. aureus* (включая MRSA), *Streptococcus* spp. и ESBL-негативными штаммами энтеробактерий.

Настоящее исследование финансировалось компанией "АстраЗенека", Россия. Авторы имели полный доступ ко всем данным и несут ответственность за содержание настоящей рукописи и решение о предоставлении таковой к публикации.

Литература

1. Козлов Р.С., Голуб А.В. Цефтаролин — sui generis. Клин микробиол антимикроб химиотер 2013; 15:124-30.
2. Ishikawa T., Matsunaga N., Tawada H., et al. TAK-599, a novel N-phosphono type prodrug of anti-MRSA cephalosporin T-91825: synthesis, physicochemical and pharmacological properties. Bioorg Med Chem 2003;11:2427-37.
3. Iizawa Y., Nagai J., Ishikawa T., et al. *In vitro* antimicrobial activity of T-91825, a novel anti-MRSA cephalosporin, and *in vivo* anti-MRSA activity of its prodrug, TAK-599. J Infect Chemother 2004; 10:146-56.
4. Sader H.S., Fritsche T.R., Kaniga K., et al. Antimicrobial activity and spectrum of PPI-0903M (T-91825), a novel cephalosporin, tested against a worldwide collection of clinical strains. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:3501-12.
5. Mushtaq S., Warner M., Ge Y., Kaniga K., Livermore D.M. *In vitro* activity of ceftaroline (PPI-0903M, T-91825) against bacteria with defined resistance mechanisms and phenotypes. J Antimicrob Chemother 2007; 60(2):300-11.
6. ISO 20776-1:2006 «Clinical laboratory testing and *in vitro* diagnostic test systems — Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices — Part 1: Reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases».
7. Национальный стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни».
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI document M100-S24, Wayne, PA: 2014.
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). EUCAST guideline for the detection of resistance mechanisms and specific resistance of clinical and/or epidemiological importance. V 1.02013. Available at URL: http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/
10. Эйдельштейн М.В. Выявление бета-лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов. Клин микробиол антимикроб химиотер 2001; 3(2):183-9.
11. Sader H.S., Farrell D.J., Mendes R.E., Flamm R.K., Castanheira M., Jones R.N. Antimicrobial activity of ceftaroline tested against bacterial isolates causing respiratory tract and skin and skin structure infections in US medical centers in 2013. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2015; 82:78-84.
12. Flamm R., Sader H., Farrell D., Jones R. Summary of ceftaroline activity against pathogens in the United States, 2010: report from the assessing worldwide antimicrobial resistance evaluation (AWARE) surveillance program. Antimicrob Agent Chemother 2012; 56: 2933-40.
13. Jones R., Mendes R., Sader H. Ceftaroline activity against pathogens associated with complicated skin and skin structure infections: results from an international surveillance study. J Antimicrob Chemother 2010; 65(Suppl 4): iv17-31.
14. Li J., Singh R., Ambler J. Probability of target attainment (PTA) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoint for ceftaroline fosamil 600 mg every 12 h and every 8 h against *Staphylococcus aureus*. 25th ECCMID, Copenhagen 2015, P1384.
15. Karlowsky J.A., Adam H.J., Baxter M.R., et al. *In vitro* activity of ceftaroline-avibactam against gram-negative and gram-positive pathogens isolated from patients in Canadian hospitals from 2010 to 2012: results from the CANWARD surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:5600-11.
16. Flamm R.K., Sader H.S., Jones R.N. Ceftaroline activity against organisms isolated from respiratory tract infections in USA hospitals: results from the AWARE Program, 2009-2011. Diagn Microbiol Infect Dis 2014; 78:437-42.
17. Pfaller M.A., Flamm R.K., Sader H.S., Jones R.N. Ceftaroline activity against bacterial organisms isolated from acute bacterial skin and skin structure infections in United States medical centers (2009-2011). Diagn Microbiol Infect Dis 2014; 78:422-8.