

УДК [579.862.04+616.98:579.862]-036.22

Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-I)

Р.С. Козлов¹, О.И. Кречикова¹, О.В. Сивая², Л.И. Ахметова³, Л.А. Вишнякова⁴, Е.Н. Гугуцидзе⁵, В.Н. Ильина⁶, Л.К. Катосова⁷, В.А. Курчавов⁸, В.Б. Кузин⁹, Н.Е. Марусина¹⁰, Е.А. Молодова¹¹, И.Г. Мултых¹¹, А.Л. Павлов¹², А.И. Синопальников¹³, И.В. Смирнов¹⁴, Ю.Г. Тихонов¹³, М.Е. Фаустова⁴, В.А. Ларченко¹⁵, Л.С. Страчунский¹

¹ НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск

² Кафедра клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск

³ Городской центр лабораторной диагностики болезней матери и ребенка, Екатеринбург

⁴ Государственный центр пульмонологии Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

⁵ Центральная клиническая больница Управления делами Президента РФ, Москва

⁶ Областная клиническая больница, Новосибирск

⁷ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

⁸ Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова, Москва

⁹ Городская инфекционная больница № 23, Нижний Новгород

¹⁰ Детская республиканская клиническая больница, Казань

¹¹ Клинический диагностический центр, Краснодар

¹² Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

¹³ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

¹⁴ Городская клиническая больница № 11, Рязань

¹⁵ Контрактно-исследовательская организация «ИннФарм», Смоленск

Цель исследования – определить структуру резистентности к антимикробным препаратам клинических штаммов пневмококков в различных регионах России.

Материал и методы исследования. В исследование включены 210 штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в 15 центрах Центрального (Москва – 5 центров, Казань, Нижний Новгород, Рязань), Северо-Западного (Смоленск, Санкт-Петербург) и Южного (Краснодар) регионов России, на Урале (Екатеринбург) и в Сибири (Новосибирск, Томск). Чув-

ствительность к 19 антимикробным препаратам – пенициллину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму, цефепиму, эритромицину, азитромицину, кларитромицину, мидекамицину, мидекамицину ацетату, спирамицину, клиндамицину, тетрациклину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, хлорамфениколу, котримоксазолу, рифампицину и ванкомицину – определяли методом микроразведений в бульоне в соответствии с рекомендациями *Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS, США)*.

Результаты исследования. β-Лактамные антибиотики сохраняют высокую *in vitro* активность в отношении исследованной популяции пневмококков: нечувствительность (частота умеренно резистентных и резистентных штаммов) к амоксициллину и амоксициллину/клаву-

Контактный адрес:
Козлов Роман Сергеевич
214019, Смоленск, а/я 5
Эл. почта: roman@antibiotic.ru

ланату составила 0,5%, к цефотаксиму и цефепиму – 2%, к пенициллину – 9%. Устойчивость к макролидам (эритромицину, азитромицину, кларитромицину, mideкамицину, mideкамицина ацетату, спирамицину) колебалась от 2 до 6%. Хлорамфеникол, клиндамицин и рифампицин сохраняли также относительно высокую активность: нечувствительные штаммы составили 5, 2 и 1%, соответственно. Не выявлено резистентности к левофлоксацину и ванкомицину. Самый высокий процент нечувствительных штаммов (27 и 33% соответственно) отмечен к тетрациклину и ко-тримоксазолу. Полирезистент-

ность у пневмококков (устойчивость к 3 и более классам препаратов) встречалась в 8%.

Выводы. β -Лактамы (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины III), респираторные фторхинолоны (левофлоксацин), макролиды и ванкомицин являются наиболее активными препаратами в отношении протестированных штаммов. Высокая резистентность к ко-тримоксазолу и тетрациклину диктует необходимость ограничения использования данных препаратов для лечения пневмококковых инфекций.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, пневмококки, антимикробная резистентность.

Antimicrobial Resistance of *Streptococcus Pneumoniae* in Different Regions of Russia: Results of Prospective Multicentre Study (phase A of project PeHAS-I)

R.S. Kozlov¹, O.I. Kretchikova¹, O.V. Sivaya², L.I. Akhmetova³, L.A. Vishnyakova⁴, E.N. Gugutsidze⁵, V.N. Ilyina⁶, L.K. Katosova⁷, V.A. Kurchavov⁸, V.B. Kuzin⁹, N.E. Marusina¹⁰, E.A. Molodova¹¹, I.G. Mulykh¹¹, A.L. Pavlov¹², A.I. Sinopalnikov¹³, I.V. Smirnov¹⁴, Yu.G. Tikhonov¹³, M.E. Faustova⁴, V.A. Larchenko¹⁵, L.S. Stratchounski¹

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

² Department of Clinical Pharmacology of Smolensk State Medical Academy, Smolensk

³ State Centre of Laboratory Diagnosis of Mother' and Child' Diseases, Ekaterinburg

⁴ State Centre of Pulmonology of Ministry of health of Russian Federation, Saint Petersburg

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

⁶ Regional Clinical Hospital, Novosibirsk

⁷ Scientific Centre of Children Health of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

⁸ Children City Clinical Hospital N 13 named under N.F. Filatov, Moscow

⁹ City Infectious Hospital N 23, Nizhny Novgorod

¹⁰ Children Republican Clinical Hospital, Kazan

¹¹ Clinical Diagnostic Centre, Krasnodar

¹² Saint-Petersburg State Medical Academy named under I.P. Pavlov, Saint-Petersburg

¹³ Main Military Clinical Hospital named under N.N. Burdenko, Moscow

¹⁴ City Clinical Hospital N 11, Ryazan

¹⁵ Contract Research Organization «InnoPharm», Smolensk

Objective. To determine the structure of antimicrobial resistance of clinical isolates of pneumococci in different regions of Russia.

Materials and methods. A total of 210 *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in 15 centres of Central (Moscow – 5 centers, Kazan, Nizny Novgorod, Ryzan), North-Western (Smolensk, Saint-Petersburg), Southern (Krasnodar) regions, Urals (Ekaterinburg) and Siberia (Novosibirsk, Tomsk) were included in this study. Susceptibility to 19 antimicrobials – penicillin G, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, cefotaxime, cefepime, erythromycin, azithromycin, clarithromycin, midecamycin, midecamycin acetate, spiramycin, clindamycin, tetracycline, ciprofloxacin, levofloxacin, chloramphenicol, co-trimoxazole, rifampicin and vancomycin – was determined by broth microdilution in accordance with NCCLS recommendations.

Results. β -Lactams sustain high *in vitro* activity against studied population of pneumococci: non-susceptibility (percentage of both intermediate and fully resistant isolates) to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate was 0,5%, to cefotaxime and cefepime – 2%, to penicillin G – 9%. Resistance to studied macrolides/azalide (erythromycin, azithromycin, clarithromycin, midecamycin, midecamycin acetate, spiramycin) varied from 2 to 6%. Chloramphenicol, clindamycin and rifampicin also sustained high activity (proportion of non-susceptible strains was 5, 2 and 1% respectively). No resistance to levofloxacin and vancomycin was found. The highest percentage of non-susceptible isolates (27 and 33% respectively) was determined to tetracycline and co-trimoxazole. Multi-resistance (defined as resistance to 3 and more classes of antimicrobials) was found in 8% of strains.

Conclusions. β -Lactams and macrolides might be recommended as drugs of choice for the therapy of pneumococcal infections. Respiratory fluoroquinolones (levofloxacin) are highly active against pneumococci. High resistance to co-trimoxazole

and tetracycline dictates the necessity to limit use of these antimicrobials for the therapy of the above infections.

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

Введение

Streptococcus pneumoniae является одним из основных возбудителей инфекций дыхательных путей, таких, как внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита, острый синусит, острый средний отит. Пневмококки также вызывают менингит, бактериемию и первичный перитонит.

Эмпирическая антимикробная терапия пневмококковых инфекций предполагает наличие достоверных региональных и локальных данных о резистентности их возбудителей к наиболее часто используемым препаратам. Разработка национальных стандартов (протоколов) терапии различных болезней диктует необходимость учета особенностей структуры и механизмов резистентности микробов в соответствующей стране.

В последнее десятилетие особую актуальность в США и ряде стран Европы приобрели появление и распространение пенициллино- и макролидорезистентных пневмококков [1, 2].

Принимая во внимание указанное, а также увеличение потока туристов в страны (Испания, Португалия, США и др.) с высокой распространенностью *антибиоткорезистентных пневмококков* (АРП), представляется целесообразным проведение мониторинга резистентности к антимикробным препаратам клинических штаммов *S. pneumoniae* в различных регионах России. Полученные данные могут являться основой для создания и оптимизации рекомендаций по эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

Исследование чувствительности пневмококков, относящихся к «привередливым» микроорганизмам, – трудоемкий и дорогостоящий процесс, обусловленный необходимостью применения особых питательных сред, реагентов и специального оборудования, которые недоступны для большинства российских лабораторий. Вследствие этого наиболее обоснованно проведение проспективных многоцентровых исследований с определением чувствительности в одной референтной лаборатории.

Для обеспечения сравнимости получаемых данных с результатами международных исследований критически важным является использование общепринятых рекомендаций и критериев интерпрета-

ции результатов, в частности метода микроразведения в бульоне, и критериев *Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS)*.

Цель данного исследования – определение структуры резистентности к антимикробным препаратам клинических штаммов пневмококков в различных регионах России.

Материал и методы исследования

Данная работа является проспективным многоцентровым микробиологическим исследованием. В каждом из 15 центров-участников в 1999–2000 гг. проводился отбор последовательных клинически значимых штаммов пневмококков, выделенных от пациентов с инфекциями различной локализации.

Материалом для микробиологического исследования служили мокрота, кровь, спинномозговая жидкость, содержимое синусов, отделяемое из среднего уха, жидкость, полученная при *бронхоальвеолярном лаваже* (БАЛ) и др.

Центры-участники были обеспечены питательными средами, в частности агаром «Колумбия» (bioMerieux, Франция), дисками с оптохином (bioMerieux, Франция) для предварительной идентификации и транспортной средой (модифицированная среда Дорсэ, Смоленск) для пересылки штаммов в центральную микробиологическую лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск).

В центральной лаборатории для субкультивирования *S. pneumoniae* использовали агар «Колумбия» (bioMerieux, Франция) с добавлением 5% дефибрированной крови. Инкубация проводилась в атмосфере с повышенным (3–7%) содержанием CO_2 при температуре 35°C в течение 24 ч.

Пневмококки реидентифицировали на основе 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 Slidex Pneumo-Kit (bioMerieux, Франция).

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

В соответствии с рекомендациями NCCLS исследование чувствительности *S. pneumoniae* с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) проводили методом микроразведения в катион-сбалансированном бульоне Мюллера–Хинтона (Becton Dickinson, США) с добавлением лизированной лошадиной крови в итоговой концентрации 2,5%.

При тестировании использовали двойные серийные разведения химически чистых субстанций антибиотиков: пенициллина (Sigma, Германия), амоксициллина (Sigma, Германия), амоксициллина/клавуланата (Glaxo SmithKline, Великобритания), цефотаксима (Aventis Pharma, Франция), цефепима (Bristol-Myers Squibb, США), эритромицина (Sigma, Германия), азитромицина (Pliva, Хорватия), кларитромицина (KRKA, Словения), мидекамицина (KRKA, Словения), мидекамицина ацетата (KRKA, Словения), спирамицина (Aventis Pharma, Франция), клиндамицина (Sigma, Германия), тетрациклина (Sigma, Германия), ципрофлоксацина (Sigma, Германия), левофлоксацина (Aventis Pharma, Франция), хлорамфеникола (Fluka, Германия), ко-тримоксазола (Sigma, Германия), рифампицина (Fluka, Германия), ванкомицина (Eli Lilly,

США) в микротитровальных планшетах (Медполимер, Санкт-Петербург).

Из чистой суточной культуры готовили бактериальную суспензию, соответствующую по мутности 0,5 по стандарту МакФарланда. Суспензию вносили в лунки микротитровальных планшетов с помощью многоканальных пипеток (Dunattech, Германия). После этого планшеты инкубировали при температуре 35°C в течение 20–24 ч в обычных атмосферных условиях.

Интерпретацию результатов и контроль качества с использованием контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619 проводили при каждой постановке чувствительности в соответствии со стандартами NCCLS (2001). Критерии интерпретации результатов и допустимые значения МПК для контрольного штамма представлены в табл. 1.

Ввод, статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, версия 7.0, SAS, версия 6.12 (SAS Institute, США) и M-Lab (НИИХ, Смоленск).

Для сравнения регионов по резистентности использовали критерий Фишера с поправкой на множественные сравнения.

Таблица 1. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *S. pneumoniae* к антибиотикам (МПК, мг/л) и диапазоны МПК (мг/л) для контрольного штамма [3]

Антибиотик	Чувствительный	Умеренно резистентный	Резистентный	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619
Пенициллин	≤ 0,06	0,12-1	≥ 2	0,25–1
Амоксициллин	≤ 2	4	≥ 8	0,03–0,12
Амоксициллин/клавуланат	≤ 2	4	≥ 8	0,03–0,12
Цефотаксим	≤ 0,5	1	≥ 2	0,03–0,12
Цефепим	≤ 0,5	1	≥ 2	0,06–0,25
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
Мидекамицин*	≤ 1	–	≥ 1	0,03–128
Мидекамицина ацетат* (миокамицин)	≤ 1	–	≥ 1	0,03–128
Спирамицин*	≤ 1	–	> 4	0,03–64
Клиндамицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1	0,03–0,012
Тетрациклин	≤ 2	4	≥ 8	0,12–1,0
Ципрофлоксацин	–	–	–	–
Левофлоксацин	≤ 2	4	≥ 8	0,5–2
Хлорамфеникол	≤ 4	–	≥ 8	2–8
Ко-тримоксазол	≤ 0,5	–	≥ 4	0,12–1
Рифампицин	≤ 1	2	≥ 4	0,015–0,06
Ванкомицин	≤ 1	–	–	0,12–0,5

* Критерии Французского общества микробиологов [15].

Результаты исследования

Исследовали 210 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в 15 центрах (рис. 1) Центрального (Москва – 5 центров, Казань, Нижний Новгород, Рязань), Северо-Западного (Смоленск, Санкт-Петербург) и Южного (Краснодар) регионов России, на Урале (Екатеринбург) и в Сибири (Новосибирск, Томск).

Структура клинического материала, из которого были выделены штаммы, представлена на рис. 2.

Большинство штаммов пневмококков (82,9%, $n=174$) выделено из респираторных образцов: мокрота – 130 (62%), содержимое синуса – 18 (8,7%), жидкое отделяемое из среднего уха – 14 (6,7%), жидкость, полученная при БАЛ, – 12 (5,5%).

Из ликвора получено 20 (9,5%) штаммов, из крови – 7 (3,3%).

Определение чувствительности

β -Лактамы

Как видно из данных табл. 2, к пеницилину были нечувствительны 9% штаммов пневмококков, из них 7% обладали умеренной резистентностью (МПК – 0,12–1 мг/л) и 2% – высокой (МПК \geq 2 мг/л).

Анализ пенициллинорезистентности пневмококков в отдельных регионах (табл. 3) показал, что в Сибири частота резистентных штаммов (3,9%) достоверно выше, чем в Москве (0%, $p < 0,0003$). При сравнении устойчивости к пеницилину пневмококков в остальных регионах статистически значимой разницы не получено.

Чувствительность к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату составила 99,5%.

Цефотаксим и цефепим обладали одинаково высокой активностью (98%) *in vitro* в отношении исследованных штаммов *S. pneumoniae* со значениями МПК₉₀ = 0,06 мг/л. Резистентные штаммы (по 2) были выделены из мокроты у взрослых пациентов в Смоленске и Новосибирске.

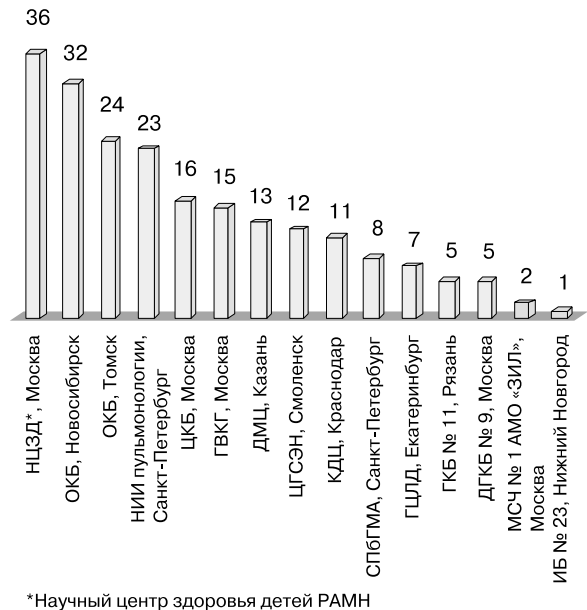
Распределение МПК β -лактамов представлено на рис. 3–6.

Макролиды

В целом макролиды обладали высокой *in vitro* активностью в отношении пневмококков: уровень резистентности – 2–6% (табл. 2).

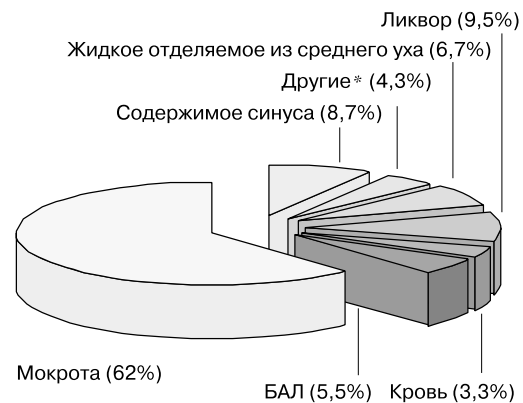
По значениям МПК₉₀ в порядке убывания активности исследованные препараты можно расположить следующим образом: эритромицин = кларитромицин < азитромицин < спирамицин < мидекамицин = мидекамицина ацетат.

При сравнении региональной устойчивости пневмококков к макролидам следует отметить, что



* Научный центр здоровья детей РАМН

Рис. 1. Количество штаммов *S. pneumoniae*, полученных из 15 центров



* 0,9% – отделяемое из глаза, 0,9% – плевральная жидкость, 1% – ткань легкого, 1% – отделяемое из влагалища, 0,5% – раневое отделяемое

Рис. 2. Клинический материал, из которого были выделены *S. pneumoniae*

у большинства препаратов не отмечено статистически значимых различий в уровне резистентности. Единственное исключение – мидекамицина ацетат, к которому в Сибири резистентны 10,7% пневмококков, что достоверно выше, чем в Москве (0%, $p=0,01$) и Северо-Западном регионе (3%, $p=0,04$).

Распределение МПК макролидов представлено на рис. 7–12.

Линкосамиды

К клиндамицину были чувствительны 98% штаммов пневмококков. Распределение МПК пред-

Таблица 2. Суммарная чувствительность *S. pneumoniae* в России

Антибиотик	Ч, %	У/Р, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Пенициллин	91	7	2	0,016	0,06	0,002–4
Амоксициллин	99,5	0	0,5	0,125	0,25	0,03–8
Амоксициллин/клавуланат	99,5	0	0,5	0,125	0,25	0,03–8
Цефотаксим	98	1	1	0,016	0,06	0,008–2
Цефепим	98	0,5	1,5	0,016	0,06	0,008–4
Эритромицин	94	0	6	0,03	0,06	0,016–128
Азитромицин	94	0,5	5,5	0,06	0,125	0,03–128
Кларитромицин	94	0,5	5,5	0,03	0,06	0,008–128
Мидекамицин	96	3	1	0,125	0,5	0,03–128
Мидекамицина ацетат	94	4	2	0,25	0,5	0,03–128
Спирамицин	98	0	2	0,125	0,25	0,03–64
Клиндамицин	98	0	2	0,03	0,06	0,008–128
Тетрациклин	73	2	25	0,5	32	0,125–128
Ципрофлоксацин	–	–	–	1	2	0,125–8
Левифлоксацин	100	0	0	1	1	0,25–4
Хлорамфеникол	95	0	5	2	4	0,125–32
Ко-тримоксазол	67	26	7	0,25	2	0,06–8
Рифампицин	99	1	0	0,03	0,06	0,016–2
Ванкомицин	100	0	0	0,25	0,5	0,03–0,5

Примечание: Ч – чувствительные штаммы, У/Р – умеренно резистентные штаммы, Р – резистентные штаммы, МПК₅₀ – минимальная подавляющая концентрация в отношении 50% исследованных штаммов, МПК₉₀ – минимальная подавляющая концентрация в отношении 90% исследованных штаммов.

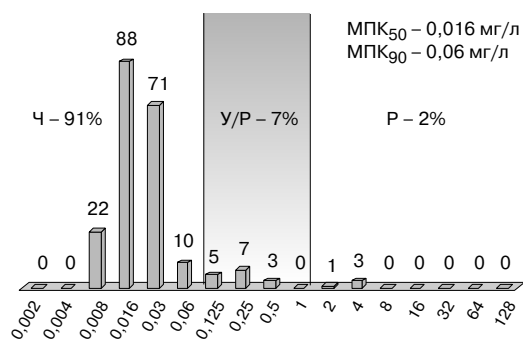


Рис. 3. Распределение МПК пеницилина

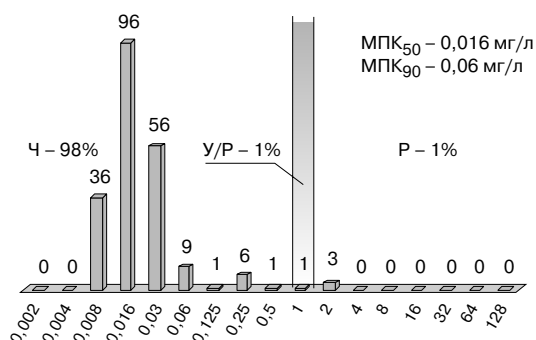


Рис. 5. Распределение МПК цефотаксима

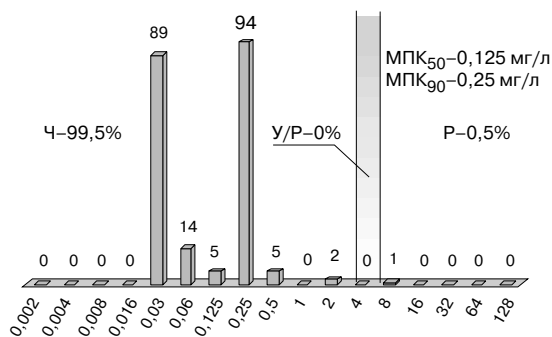


Рис. 4. Распределение МПК амоксицилина и амоксицилина/клавуланата

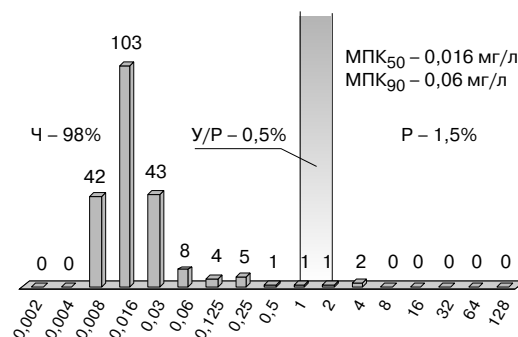


Рис. 6. Распределение МПК цефепима

Таблица 3. Резистентность *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам в различных регионах России, %

Антибиотик	Москва, n=62		Северо-Западный регион, n=65		Центральный регион, n=14		Южный регион, n=10		Сибирь, n=51		Урал, n=7	
	Р	У/Р	Р	У/Р	Р	У/Р	Р	У/Р	Р	У/Р	Р	У/Р
Пенициллин	0 (0)	3 (4,7)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	2 (14)	0 (0)	1 (10)	2 (3,9)	13,7	0 (0)	0 (0)
Амоксициллин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Амоксициллин/клавуланат	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Цефотаксим	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Цефепим	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Эритромицин	3 (4,7)	0 (0)	5 (7,7)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	2 (3,9)	0 (0)	1 (14)	0 (0)
Азитромицин	3 (4,7)	0 (0)	5 (7,7)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (14)	0 (0)
Кларитромицин	2 (3,2)	0 (0)	5 (7,7)	1 (1,5)	1 (7)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	2 (3,9)	0 (0)	1 (14)	0 (0)
Мидекамицин	0 (0)	1 (1,6)	2 (3)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	2 (3,9)	0 (0)	2 (28)	0 (0)
Мидекамицина ацетат	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	2 (14)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	10,7	0 (0)	1 (14)	0 (0)
Спирамицин	1 (1,6)	0 (0)	7 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Клиндамицин	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (14)	0 (0)
Тетрациклин	3 (4,7)	12 (19,3)	10 (15,3)	2 (3)	6 (42,9)	0 (0)	5 (50)	0 (0)	31,4	0 (0)	2 (28)	0 (0)
Левифлоксацин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Хлорамфеникол	2 (3,2)	0 (0)	5 (7,7)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (3,9)	0 (0)	0 (0)
Ко-тримоксазол	22 (35,4)	1 (1,6)	4 (6,1)	11 (17)	3 (21,4)	5 (35,7)	3 (30)	3 (30)	5,9	21,6	0 (0)	1 (14)
Рифампицин	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ванкомицин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечание: У/Р – умеренно резистентные штаммы, Р – резистентные штаммы.

ставлено на рис. 13. В регионах уровень резистентности варьировал от 0 до 2% (табл. 3) при отсутствии статистически значимых различий.

Тетрациклин

К тетрациклину были нечувствительны 27% штаммов пневмококков, причем 25% обладали высоким уровнем резистентности (рис. 14). Значимых региональных различий в уровне устойчивости не выявлено.

Фторхинолоны

Все исследованные пневмококки оказались чувствительными к левифлоксацину независимо от резистентности к другим классам препаратов. В то же время у 12 (5,7%) штаммов МПК ципрофлоксацина составила 4 мг/л, что, по мнению ряда авторов, говорит об устойчивости к данному препарату [5].

Распределение МПК фторхинолонов представлено на рис. 15–16.

Хлорамфеникол

К хлорамфениколу были резистентны 5% штаммов (рис. 17) без значимых различий в устойчивости в различных регионах.

Ингибиторы синтеза фолиевой кислоты

К сульфаметоксазолу/триметоприму (ко-тримоксазолу) были нечувствительны 33% штаммов. Из них 7% – высокорезистентны (рис. 18).

В Москве уровень резистентности (35,4%) был выше ($p < 0,0001$), чем в Северо-Западном регионе и Сибири (6,1 и 5,9% соответственно).

Другие препараты

К рифампицину были устойчивы (МПК = 2 мг/л) 2 штамма, выделенные в Смоленске. Штаммов, резистентных к ванкомицину, не обнаружено.

Распределение МПК рифампицина и ванкомицина представлено на рис. 19 и 20 соответственно.

Полирезистентность

Из всех исследованных штаммов пневмококков 17 (8%) обладали поли-

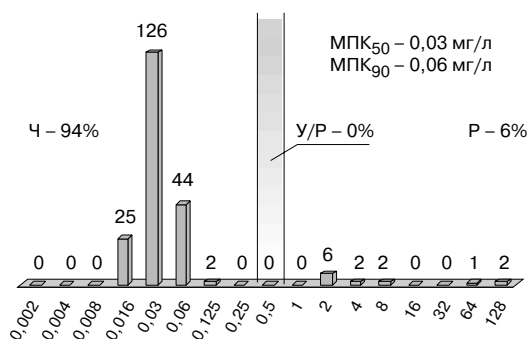


Рис. 7. Распределение МПК эритромицина

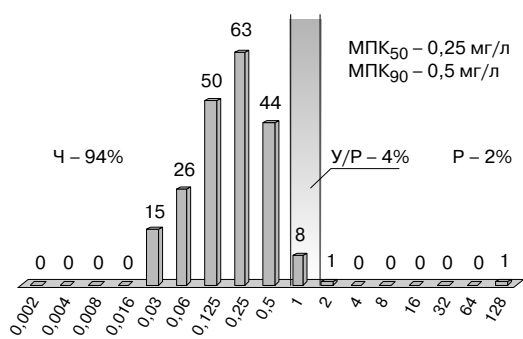


Рис. 10. Распределение МПК мидекамина

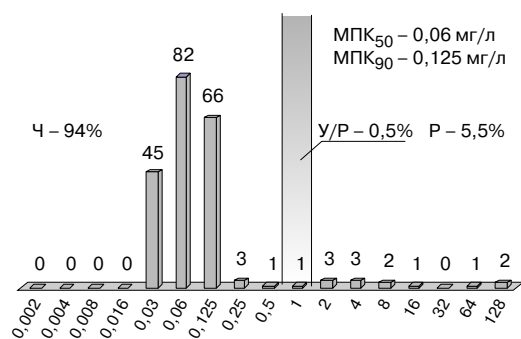


Рис. 8. Распределение МПК азитромицина

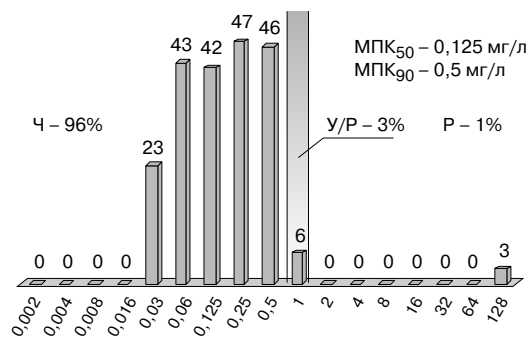


Рис. 11. Распределение МПК мидекамина ацетата

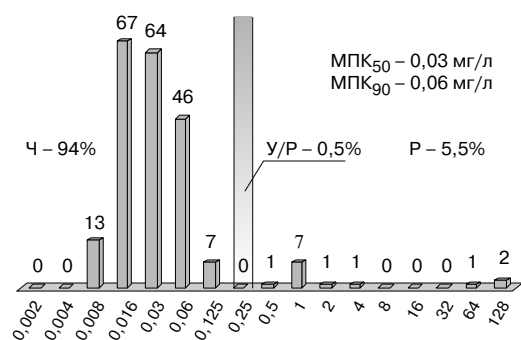


Рис. 9. Распределение МПК кларитромицина

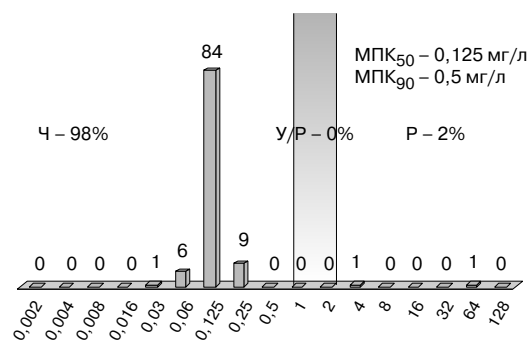


Рис. 12. Распределение МПК спирамицина

резистентностью – устойчивостью к 3 и более классам антибиотиков. Большинство штаммов выделены из респираторных источников: 15 – из мокроты, 1 – из содержимого синуса. Один штамм пневмококка обнаружен в ликворе.

Данные пневмококки выделены в различных центрах Центрального (3 – в Москве, по 1 – в Казани и Рязани), Северо-Западного (3 – в Смоленске, 1 – в Санкт-Петербурге), Южного (2 – в Краснодаре) регионов и в Сибири (6 – в Новосибирске).

Все полирезистентные штаммы сохраняли 100% чувствительность к левофлоксацину, рифампицину

и ванкомицину, а 16 из 17 (94,1%) – к амоксициллину и амоксицилину/клавуланату. Пневмококк, выделенный из ликвора, сохранял чувствительность к цефотаксиму и цефепиму (МПК = 0,016 мг/л).

Обсуждение результатов исследования

В последние годы проблема резистентности *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам приобретает все большую актуальность. Появившиеся в середине 60-х годов в США и Австралии АРП в настоящее время приобрели практически повсеместное распространение. Во многих странах отмечен рост резистентности *S. pneumoniae* [2, 4, 6, 8].

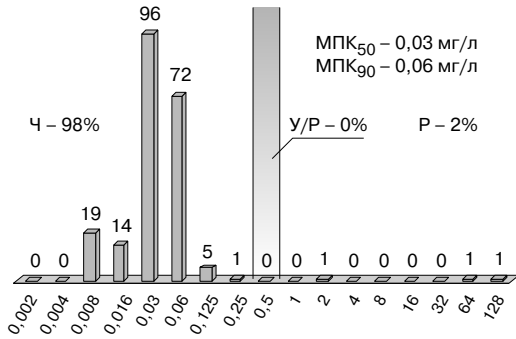


Рис. 13. Распределение МПК клиндамицина

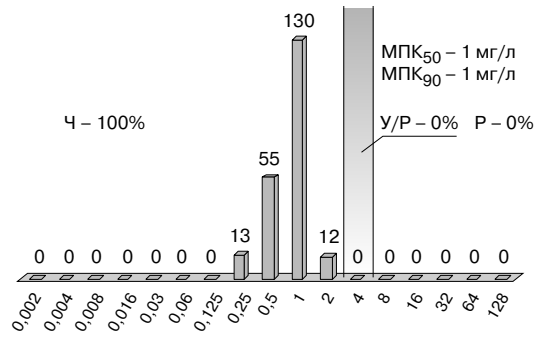


Рис. 16. Распределение МПК левофлоксацина

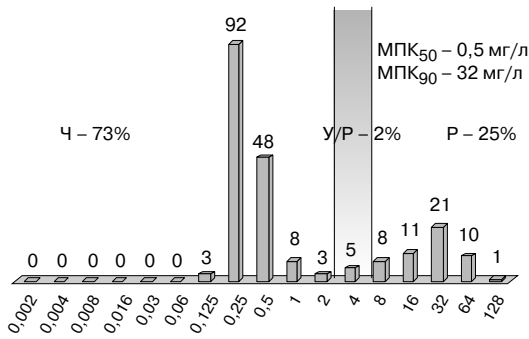


Рис. 14. Распределение МПК тетрациклина

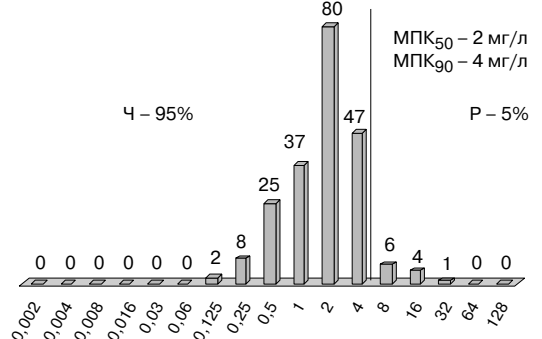


Рис. 17. Распределение МПК хлорамфеникола

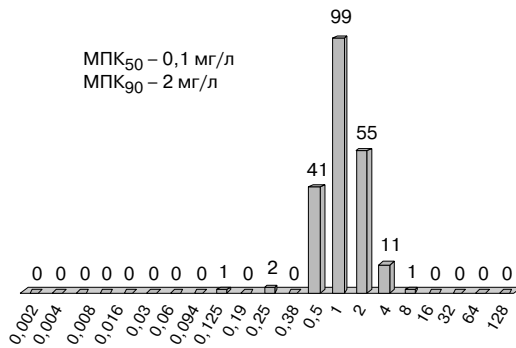


Рис. 15. Распределение МПК ципрофлоксацина

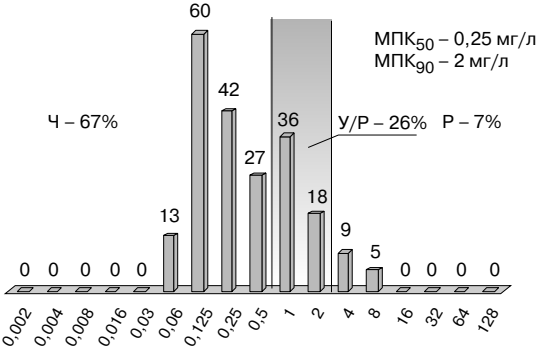


Рис. 18. Распределение МПК ко-тримоксазола

Для выбора оптимального антибиотика необходимо как минимум опираться на региональные показатели чувствительности возбудителя. Данные о резистентности *S. pneumoniae* в России ограничены и носят разрозненный характер.

В связи с отсутствием единых стандартных методик тестирования микроорганизмов достоверность многих результатов сомнительна. Все это послужило причиной многоцентрового исследования чувствительности *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам.

Принимая во внимание, что β -лактамы составляют основу терапии пневмококковых инфекций, уровень резистентности к ним значительно влияет на алгоритмы эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

Данные об устойчивости к β -лактамам в различных регионах мира существенно варьируют. Так, например, в Азии число пенициллинорезистентных штаммов пневмококков составляет 47%, в Северной Америке – 46%, в Южной Америке – 35%, в Европе – 19% [5]. В Европе наряду со стра-

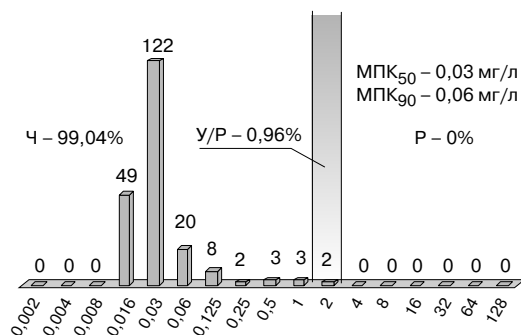


Рис. 19. Распределение МПК рифампицина

нами с высоким уровнем устойчивости (Испания – 38%, Португалия – 19%) [2, 6] есть государства, где доля пенициллинорезистентных *S. pneumoniae* по-прежнему остается низкой (Германия, Исландия и Нидерланды – 2, 2 и 1% соответственно) [2, 7, 8].

В нашем исследовании число штаммов пенициллинорезистентных пневмококков составило 9%. Только 2% из них были высокорезистентны (МПК ≥ 2 мг/л). Кроме того, уровень устойчивости к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату не превышал 0,5%.

Несмотря на то что в некоторых странах уровень резистентности *S. pneumoniae* к цефалоспорином достаточно высокий и колеблется от 4% к цефотаксиму и цефепиму до 22% к цефуроксиму [9], только 2% штаммов пневмококков были устойчивы к цефотаксиму и цефепиму в данном исследовании.

В целом в Сибири уровень резистентности был выше, чем в других регионах, что, возможно, связано с особенностями применения antimicrobных препаратов. Данная гипотеза должна быть подтверждена фармакоэпидемиологическими данными.

В последние десятилетия во всем мире наблюдается тенденция к росту устойчивости пневмококков к макролидам. Например, в США в 1997 г. частота резистентности пневмококков составила 14–26%, во Франции – 45%, в Испании – 32,6%, в Бельгии – 31,1%, в Италии – 24,1%, в Швеции – 15,8%, в Азии – до 39% [2, 9, 10, 13].

Препараты данной группы также составляют основу терапии пневмококковых инфекций, особенно в педиатрии, и при гиперчувствительности к β -лактамам. Результаты фазы А проекта ПеГАС-I показали, что макролиды сохраняют высокую активность в отношении пневмококков с уровнем резистентности не более 6%. Несколько большая частота макролидорезистентности *S. pneumoniae* выявлена на юге России (9–10%) и на Урале (14–25%).

В целом частота резистентности к 16-членным макролидам оказалась несколько ниже, чем к 14- и

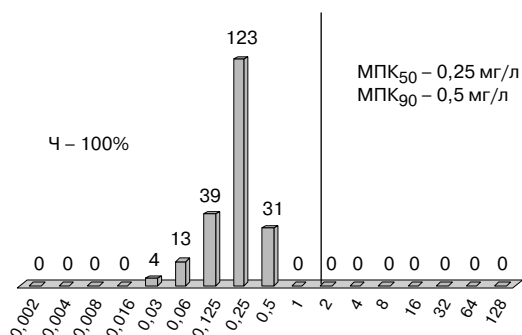


Рис. 20. Распределение МПК ванкомицина

15-членным. Это, вероятно, связано с наличием у таких штаммов *mefE* гена, кодирующего систему активного выброса (эффлюкса), активную в отношении 14- и 15-членных макролидов, но не способную удалить из микробной клетки 16-членные макролиды и линкосамиды.

Учитывая относительно низкую частоту резистентности к макролидам у *S. pneumoniae*, эти препараты можно рекомендовать для эмпирической терапии неинвазивных форм пневмококковых инфекций.

На основе полученных данных в качестве альтернативы для терапии пневмококковых инфекций (синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония), включая полирезистентные штаммы, можно рекомендовать респираторные фторхинолоны, в частности левофлоксацин. Однако следует продолжать мониторинг устойчивости к этому классу препаратов в связи с сообщениями о росте резистентности параллельно с увеличением их потребления.

Так, например, в Канаде с 1988 по 1997 г. использование фторхинолонов увеличилось с 0,8 до 5,5 случаев на каждые 100 человек в год. При этом уровень устойчивости возрос от 0 (1993) до 2,9% (1997–1998) [4].

Для России наибольшую тревогу вызывает высокая резистентность к тетрациклину и ко-тримоксазолу. Общий уровень устойчивости к тетрациклину составил 27%, высокорезистентны были 25% штаммов. Максимальная частота устойчивости выявлена в Сибири (31,4%), в Северо-Западном регионе она оказалась в 2 раза ниже (15,3%).

В других регионах земного шара резистентность пневмококков к тетрациклину также высокая и варьирует от 17 (США) до 42% (Азия), причем отмечается тенденция к росту этих показателей [2, 9].

Устойчивостью к ко-тримоксазолу обладали 33% *S. pneumoniae*, из них 7% были высокорезистентными. Самая высокая резистентность выявлена в Москве (35,4%), тогда как в Северо-Западном

регионе и Сибири доля резистентных штаммов составила соответственно 5,9 и 6,1%.

В Европе, по данным многоцентрового проспективного исследования SENTRY, устойчивость к ко-тримоксазолу равнялась 12% [9].

Полученные данные свидетельствуют о необходимости ограничения использования тетрациклинов и ко-тримоксазола при эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

На сегодняшний день в терапии менингитов пневмококковой этиологии в России продолжают применять хлорамфеникол. Поэтому важно знать резистентность к нему *S. pneumoniae*. В данном исследовании этот показатель составил 5% с диапазоном колебаний от 0% на Урале до 7,8% в Северо-Западном регионе.

Особую терапевтическую проблему представляют полирезистентные штаммы, определяемые как устойчивые к 3 и более классам препаратов. Так, в США полирезистентные пневмококки встречаются

в 22,4% случаев [2]. Проведенное исследование продемонстрировало, что частота полирезистентности *S. pneumoniae* в нашей стране сравнительно низкая (8%). Подобные штаммы встречались во всех регионах, за исключением Урала.

Таким образом, принимая во внимание высокую активность β -лактамов, макролидов и респираторных фторхинолонов (левофлоксацин), данные препараты можно применять в качестве препаратов выбора для лечения пневмококковых инфекций.

Высокая резистентность (>25%) к ко-тримоксазолу и тетрациклину диктует необходимость ограничения использования их при пневмококковых инфекциях.

Отмеченные качественные и количественные различия антибиотикорезистентности пневмококков в 15 регионах России свидетельствуют о необходимости расширения мониторинга лекарственной устойчивости с целью использования его результатов при выборе антимикробных препаратов.

Литература

1. Bronzwaer S., Cars O., Buchholz U., Molstad S., Goettsch W., Veldhuijzen I., et al. A European study on relationship between use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002;8:278-82.
2. Doern G.V., Heilmann K.P., Huynh H.K., Rhomberg P.R., Coffman S.L., Brueggemann A.B. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *S. pneumoniae* in the United States during 1999–2000, including a comparison of resistance rates since 1994–1995. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1721-9.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically – M100-S12. MIC testing supplemental tables. NCCLS, Villanova, PA; 2002. p. 110-2.
4. Chen D.K., McGeer A., Azavedo J.C., Low D.E. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999;341:233-9.
5. Appelbaum P.C. Resistance among *Streptococcus pneumoniae* [RTF bookmark start: z8]: Implications for Drug Selection. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1613-20.
6. Baquero F., Granizo J.J., Aguilar L., Casal J., Garsia-Rey C., Dal-Rel R. *S. pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and β -lactam consumption in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:767-73.
7. Reinert R.F., Lahlam A., Tenholte C., Briefs C., Haupts S. Emergence of macrolide and penicillin resistance among invasive pneumococcal isolates in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2001;49:61-8.
8. Neeling A.J., Overbeek B.P., Horrevorts A.M., Ligtoet E.J., Goettsch W.G. Antibiotic use and resistance of *S. pneumoniae* in the Netherlands during the period 1994–1999. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:441-4.
9. Hoban D.J., Doern V.G., Fluit A.C., Roussel-Delvallez M., Jones N.R. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* in the SENTRY antimicrobial surveillance program 1997–1999. *Clin Infect Dis* 2001;32 (Suppl 2):81-93.
10. Nagai K., Appelbaum P.C., Davis T.A., Kelly L.M., Hoellman D.B., Andrasevic A.T., et al. Susceptibilities to *telithromycin* and six other agents and prevalence of macrolide resistance due to L4 ribosomal protein mutation among 992 pneumococci from 10 Central Eastern European countries. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:371-7.
11. Schmitz F.J., Verhoef J., Milatovic D., Fluit A.C. Treatment options for *Streptococcus pneumoniae* strains resistant to macrolides, tetracycline, quinolones or trimethoprim/sulfamethoxazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:827-9.
12. Legg J.M., Bint A.J. Will pneumococci put quinolones in their place? *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:425-7.
13. Coyle E.A., Kaatz G.W., Rybak M.J. Activities of newer fluoroquinolones against ciprofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1654-9.
14. Klugman K.P. Antibiotic selection of multiply resistant pneumococci. *Clin Infect Dis* 2001;33:489-91.
15. Statement 1996 CA-SFM. Zone sizes and MIC breakpoints for non-fastidious organisms. *Clin Microbiol Infect* 1996; 2 (Suppl 1): S46-8.