

УДК 615.33.015.4:579.84

Сравнительная активность цефепима и других антибиотиков в отношении нозокомиальных грамотрицательных возбудителей инфекций в России

Л.С. Страчунский, Г.К. Решедько, М.В. Эйдельштейн, О.У. Стецюк, Е.Л. Рябкова, А.С. Андреева, исследовательская группа РОСНЕТ*

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Исследовательской группой РОСНЕТ изучена *in vitro* сравнительная активность цефепима и других антибиотиков в отношении грамотрицательных нозокомиальных возбудителей инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии 28 стационаров России.

Из цефалоспоринов наибольшей активностью против представителей семейства *Enterobacteriaceae* обладал цефалоспорин IV поколения цефепим. Количество нечувствительных к нему штаммов *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp. составило 4,9, 13,6, 5,1, 9,4 и 4,2% соответственно. Отмечена низкая активность антисинегнойных и ингибиторозащищенных пенициллинов в отношении энтеробактерий. К имипенему, кроме

Providencia spp., все энтеробактерии были чувствительны. Амикацин значительно превосходил по активности гентамицин.

Наибольшей активностью против нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* обладали цефепим, цефтазидим и амикацин, резистентность к которым составила 2,2, 4,3 и 5,9% соответственно.

Учитывая высокую активность цефепима в отношении нозокомиальных грамотрицательных возбудителей, его можно использовать как один из препаратов выбора при лечении нозокомиальных инфекций.

Ключевые слова: нозокомиальные инфекции, семейство *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, антибиотикорезистентность, цефепим.

Контактный адрес:

Галина Константиновна Решедько

Эл. почта: galina@antibiotic.ru

* Ю.Г. Тихонов – Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва; Н.С. Богомолова, Л.В. Большаков – Научный центр хирургии РАМН, Москва; И.А. Александрова – НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва; Л.А. Ритчик – Центральная клиническая больница при Управлении делами Президента РФ, Москва; С.В. Поликарпова – Городская клиническая больница № 15, Москва; В.М. Строганов – Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва; В.А. Курчавов, Т.Ю. Вострикова – Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Н. Филатова, Москва; Е.Н. Гугуцидзе – Клиническая больница при Управлении делами Президента РФ, Москва; Н.М. Фурлетова – Клиническая больница № 23 им. Менсантруд, Москва; Г.Е. Афиногенов – НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург; Т.Н. Суборова – Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург; В.В. Тец – Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; О.И. Кречикова – Областная клиническая больница, Смоленск; В.В. Бирюков – Городской диагностический центр, Рязань; Л.И. Ахметова, С.М. Розанова – Клиническая больница скорой медицинской помощи, Екатеринбург; Л.Г. Боронина – Областная детская клиническая больница, Екатеринбург; В.К. Тарабан – Краевая клиническая больница, Краснодар; И.Г. Мултых – Краевой диагностический центр, Краснодар; Е.В. Щетинин – Ставропольская государственная медицинская академия; Н.Е. Марусина – Республиканская детская клиническая больница, Казань; О.П. Галеева – Республиканская клиническая больница, Казань; С.Ф. Иванова – Областная клиническая больница, Омск; С.Г. Хасанова – Городская клиническая больница № 21, Уфа; В.Н. Ильина – Областная клиническая больница, Новосибирск; Л.В. Гудкова – Областная клиническая больница, Томск; Д.Э. Здзиковецкий – Городская больница скорой медицинской помощи, Красноярск; О.В. Перьянова – Городская клиническая больница № 7, Красноярск; Л.Н. Карпухина – Дальневосточная центральная бассейновая больница, Владивосток.

Comparative Activity of Cefepime and Other Antimicrobials Against Nosocomial Gram-Negative Pathogens in Russia

L.S. Stratchounski, G.K. Reshedko, M.V. Edelstain, O.U. Stetsiouk, E.L. Ryabkova, A.S. Andreeva, and the ROSNET Study Group*

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

The present *in vitro* study of antimicrobial susceptibility of nosocomial Gram-negative pathogens to cefepime and other antimicrobials has been performed by the ROSNET study group in 28 medical institutions in Russia.

The most active agent against *Enterobacteriaceae* among cephalosporins was cefepime. The rates of non-susceptibility to cefepime in *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp. were 4,9, 13,6, 5,1, 9,4 and 4,2%, respectively. The penicillins, including antipseudomonal and inhibitor-protected, have shown poor activity against *Enterobacteriaceae*. All enterobac-

teria strains with the exception of *Providencia* spp. were susceptible to imipenem. Amikacin was significantly more active than gentamicin. The most active against nosocomial *P. aeruginosa* were cefepime, ceftazidime and amikacin with rates of resistance 2,2, 4,3 and 5,9%, respectively.

Taking into account the high activity of cefepime against nosocomial Gram-negative bacteria it can be considered as one of drugs of choice in the treatment of nosocomial infections.

Key words: nosocomial infections, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, antimicrobial resistance, cefepime.

Введение

Грамотрицательные бактерии наряду со *Staphylococcus aureus* занимают ведущее место в структуре частоты возбудителей нозокомиальных инфекций в российских стационарах. Основную долю составляют такие микроорганизмы, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Proteus* spp. и *Acinetobacter* spp. [1]. При интенсивном использовании антибиотиков в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) создаются условия для селекции и распространения резистентных штаммов, что ведет к снижению эффективности антибактериальной терапии [2, 3].

Цефепим – представитель цефалоспоринов IV поколения – характеризуется активностью в отношении грамотрицательных бактерий, как представителей семейства *Enterobacteriaceae*, так и против неферментирующих бактерий, таких, как *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Особенно у цефепима выражена активность против штаммов *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp. [4], которые могут быть устойчивыми к цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтазидим) за счет конститутивной продукции индуцибельных хромосомных β -лактамаз, которые также обнаружены у других представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Цефепим менее подвержен

* Yu.G. Tikhonov – Main Military Clinical Hospital named under N.N. Burdenko, Moscow; N.S. Bogomolova, L.V. Bolshakov – Scientific Center of Surgery of the Russian Academy of Medical Science, Moscow; I.A. Aleksandrova – Research Institute of Neurosurgery named under N.N. Burdenko of the Russian Academy of Medical Science, Moscow; L.A. Ritchik – Central Clinical Hospital of Business Department of the President of Russian Federation, Moscow; S.V. Polikarpova – City Clinical Hospital No 15, Moscow; V.M. Stroganov – Pediatric City Clinical Hospital No 9, Moscow; V.A. Kurchavov, T.Yu. Vostrikova – Pediatric City Clinical Hospital No 13, Moscow; E.N. Gugutcidze – Central Clinical Hospital of Business Department of the President of Russian Federation, Moscow; H.M. Фурлева – City Clinical Hospital No. 23, Moscow; Г.Е. Афиногенов – Russian Research Institute for Traumatology and Orthopedic named under R.R. Vredena, Saint-Petersburg; Т.Н. Суборова – Academy of Military Medicine, Saint-Petersburg; B.B. Тец – State Medical University named under I.P. Pavlov, Saint-Petersburg; O.I. Kretchikova – Smolensk Regional Hospital, Smolensk; V.V. Biryukov – Municipal Diagnostic Center, Ryazan; L.I. Ahmetova, S.M. Rozanova – Clinical Emergency Hospital, Ekaterinburg; L.G. Boronina – Pediatric Regional Clinical Hospital, Ekaterinburg; V.K. Taraban – Regional Clinical Hospital, Krasnodar; I.G. Multih – Clinical Diagnostic Centre, Krasnodar; E.V. Schetinin – Stavropol State Medical Academy, Stavropol; N.E. Marusina – Children Republican Clinical Hospital, Kazan; O.P. Galeeva – Republican Clinical Hospital, Kazan; S.F. Ivanova – Regional Clinical Hospital, Omsk; S.G. Hasanova – City Clinical Hospital No. 21, Ufa; V.N. Ilyina – Regional Clinical Hospital, Novosibirsk; L.V. Gudkova – Regional Clinical Hospital, Tomsk; D.E. Zdzitovetcky – Emergency City Hospital, Krasnoyarsk; O.V. Peryanova – City Clinical Hospital No. 7, Krasnoyarsk; L.N. Karpukhina – Far-Eastern Hospital, Vladivostok.

действию хромосомных β -лактамаз, чем цефалоспорины III поколения [4, 5].

Материал и методы исследования

Исследовали клинические штаммы грамотрицательных возбудителей, выделенные из крови, спинномозговой жидкости, мокроты или ран у пациентов с нозокомиальными инфекциями, находившихся на стационарном лечении в ОРИТ. Повторные штаммы, выделенные от одного пациента, не изучали. Всего исследован 2521 штамм, из них 1528 (60,6%) – представители семейства *Enterobacteriaceae*, 795 (31,5%) – *P. aeruginosa* и 198 (7,9%) – *Acinetobacter* spp.

Микроорганизмы доставили в лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, где была проведена их 100% реидентификация. Собранные штаммы хранили при температуре -70°C .

Чувствительность штаммов исследовали с помощью Е-тестов (AB Biodisk, Швеция) на агаре Мюллера–Хинтона (bioMerieux, Франция). Минимальная подавляющая концентрация (МПК) определена для ампициллина (АМ), амоксициллина/кла-

вулата (ХЛ), пиперациллина (РР), пиперациллина/тазобактама (РТс), цефуроксима (ХМ), цефотаксима (СТ), цефтриаксона (ТХ), цефтазидима (ТЗ), цефепима (РМ), имипенема (ИР), гентамицина (ГМ), амикацина (АК) и ципрофлоксацина (СІ).

Для приготовления инокулюма использовали суточные культуры, из которых готовили бактериальную суспензию в стерильном питательном бульоне, соответствующую по мутности стандарту 0,5 по МакФарланду.

Контроль качества определения чувствительности проводили с помощью контрольных штаммов *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Для интерпретации результатов определения чувствительности исследованных штаммов использовали критерии NCCLS [6], представленные в табл. 1–3.

Ввод, статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью компьютерной программы *Microsoft Excel* (версия 7.0 для Windows 2000) и компьютерной программы M-Lab (НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск).

Таблица 1. Интерпретация значений МПК для представителей семейства *Enterobacteriaceae* [6]

| Антибиотик | Чувствительный | Умеренно резистентный | Резистентный |
|-------------------------|----------------|-----------------------|--------------|
| Ампициллин | ≤ 8 | 16 | ≥ 32 |
| Амоксициллин/клавуланат | $\leq 8/4$ | 16/8 | $\geq 32/16$ |
| Пиперациллин | ≤ 16 | 32-64 | ≥ 128 |
| Пиперациллин/тазобактам | $\leq 16/4$ | 32/4–64/4 | $\geq 128/4$ |
| Цефуроксим | ≤ 8 | 16 | ≥ 32 |
| Цефотаксим | ≤ 8 | 16–32 | ≥ 64 |
| Цефтриаксон | ≤ 8 | 16–32 | ≥ 64 |
| Цефтазидим | ≤ 8 | 16 | ≥ 32 |
| Цефепим | ≤ 8 | 16 | ≥ 32 |
| Имипенем | ≤ 4 | 8 | ≥ 16 |
| Ципрофлоксацин | ≤ 1 | 2 | ≥ 4 |
| Гентамицин | ≤ 4 | 8 | ≥ 16 |
| Амикацин | ≤ 16 | 32 | ≥ 64 |

Таблица 2. Интерпретация значений МПК для *P. aeruginosa* [6]

| Антибиотик | Чувствительный | Умеренно резистентный | Резистентный |
|-------------------------|----------------|-----------------------|--------------|
| Пиперациллин | ≤ 64 | – | ≥ 128 |
| Пиперациллин/тазобактам | $\leq 64/4$ | – | $\geq 128/4$ |
| Цефепим | ≤ 8 | 16 | ≥ 32 |
| Имипенем | ≤ 4 | 8 | ≥ 16 |
| Ципрофлоксацин | ≤ 1 | 2 | ≥ 4 |
| Гентамицин | ≤ 4 | 8 | ≥ 16 |
| Амикацин | ≤ 16 | 32 | ≥ 64 |

Таблица 3. Интерпретация значений МПК для *Acinetobacter* spp. [6]

| Антибиотик | Чувствительный | Умеренно резистентный | Резистентный |
|-------------------------|----------------|-----------------------|--------------|
| Пиперациллин | ≤ 16 | 32–64 | ≥ 128 |
| Пиперациллин/тазобактам | ≤ 16/4 | 32/4–64/4 | ≥ 128/4 |
| Цефотаксим | ≤ 8 | 16–32 | ≥ 64 |
| Цефтриаксон | ≤ 8 | 16–32 | ≥ 64 |
| Цефтазидим | ≤ 8 | 16 | ≥ 32 |
| Цефепим | ≤ 8 | 16 | ≥ 32 |
| Имипенем | ≤ 4 | 8 | ≥ 16 |
| Ципрофлоксацин | ≤ 1 | 2 | ≥ 4 |
| Гентамицин | ≤ 4 | 8 | ≥ 16 |
| Амикацин | ≤ 16 | 32 | ≥ 64 |

Результаты исследования

Для каждого рода или вида протестированных микроорганизмов проведен отдельный анализ. Результаты представлены в табл. 4–10 и на рис. 1–5.

Из β-лактамовых антибиотиков наибольшей активностью в отношении штаммов *E. coli* обладал имипенем. К нему не выявлено устойчивых штаммов.

Аминопенициллины (ампициллин и амоксициллин/клавуланат) характеризовались низкой активностью. Нечувствительными к ним были почти 50% штаммов. Также невысокой активностью обладал пиперациллин. Наиболее активным из пенициллинов был пиперациллин/тазобактам, нечувствительных к которому было меньше 6% штаммов.

Из цефалоспоринов наибольшей активностью обладал цефепим. К нему были устойчивы менее 5% штаммов, почти для половины штаммов *E. coli* МПК цефепима составила 0,032 мг/л, в то время как МПК цефтазидима – 1 мг/л (рис. 1).

Ципрофлоксацин обладал выраженной активностью против нозокомиальных штаммов *E. coli*.

Из аминогликозидов наибольшей активностью отличался амикацин. Гентамицин значительно уступал ему в активности.

При анализе результатов определения чувствительности к антибиотикам штаммов *K. pneumoniae* отмечена крайне низкая активность ампициллина. К нему устойчивыми оказались почти все штаммы. Остальные пенициллины, в том числе ингибиторозащищенные, также имели низкую активность. К пиперациллину, амоксициллину/клавуланату нечувствительными были более 50% штаммов.

Цефепим имел наибольшую из цефалоспоринов активность в отношении штаммов *Klebsiella* spp. Устойчивость к нему была меньше 15%. Цефалоспорины III поколения обладали сравнимой невысокой активностью: почти 40% штаммов *K. pneumoniae* были к ним устойчивыми. Для большинства штаммов необходимо отметить более низкие значе-

Таблица 4. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *E. coli* (n = 472)

| Антибиотик | Ч, % | УР, % | Р, % | НЧ, % | МПК ₅₀ , мг/л | МПК ₉₀ , мг/л | Диапазон МПК, мг/л |
|-------------------------|------|-------|------|-------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| Ампициллин | 51,5 | 0,2 | 48,3 | 48,5 | 6 | 256 | 0,75–256 |
| Амоксициллин/клавуланат | 63,3 | 24,6 | 12,1 | 36,7 | 6 | 32 | 0,75–256 |
| Пиперациллин | 59,1 | 16,1 | 24,8 | 40,9 | 3 | 256 | 0,19–256 |
| Пиперациллин/тазобактам | 94,3 | 1,3 | 4,4 | 5,7 | 1,5 | 8 | 0,25–256 |
| Цефуросим | 80,5 | 5,7 | 13,8 | 19,5 | 4 | 128 | 0,75–256 |
| Цефотаксим | 88,8 | 5,3 | 5,9 | 11,2 | 0,094 | 12 | 0,016–256 |
| Цефтриаксон | 88,4 | 4,2 | 7,4 | 11,6 | 0,064 | 16 | 0,016–256 |
| Цефтазидим | 91,9 | 1,7 | 6,4 | 8,1 | 0,38 | 4 | 0,025–256 |
| Цефепим | 95,1 | 2,6 | 2,3 | 4,9 | 0,047 | 1,5 | 0,016–256 |
| Имипенем | 100 | 0 | 0 | 0 | 0,25 | 0,38 | 0,016–3 |
| Ципрофлоксацин | 90,5 | 0 | 9,5 | 9,5 | 0,016 | 0,38 | 0,004–32 |
| Гентамицин | 79 | 4,2 | 16,8 | 21 | 1 | 64 | 0,25–256 |
| Амикацин | 98,1 | 0,4 | 1,5 | 1,9 | 2 | 3 | 0,5–256 |

Таблица 5. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Klebsiella* spp. (n = 419)

| Антибиотик | Ч, % | УР, % | Р, % | НЧ, % | МПК ₅₀ , мг/л | МПК ₉₀ , мг/л | Диапазон МПК, мг/л |
|-------------------------|------|-------|------|-------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| Ампициллин | 2,4 | 10,5 | 87,1 | 97,6 | 256 | 256 | 0,25–256 |
| Амоксициллин/клавуланат | 46,8 | 19,3 | 33,9 | 53,2 | 12 | 64 | 0,12–256 |
| Пиперациллин | 34,4 | 5,7 | 59,9 | 65,6 | 256 | 256 | 1–256 |
| Пиперациллин/тазобактам | 70,7 | 8,8 | 20,5 | 29 | 4 | 256 | 0,5–256 |
| Цефуроксим | 45,6 | 11,2 | 43,2 | 54,4 | 16 | 256 | 0,75–256 |
| Цефотаксим | 64,2 | 18,9 | 16,9 | 35,8 | 3 | 256 | 0,016–256 |
| Цефтриаксон | 60,9 | 13,4 | 25,7 | 39,1 | 4 | 256 | 0,016–256 |
| Цефтазидим | 67,5 | 7,9 | 24,6 | 32,5 | 2 | 128 | 0,064–256 |
| Цефепим | 86,4 | 5,5 | 8,1 | 13,6 | 0,75 | 16 | 0,016–256 |
| Имипенем | 100 | 0 | 0 | 0 | 0,25 | 0,5 | 0,064–2 |
| Ципрофлоксацин | 86,6 | 8,1 | 5,3 | 13,4 | 0,064 | 2 | 0,004–32 |
| Гентамицин | 46,1 | 5,5 | 48,4 | 53,9 | 12 | 256 | 0,094–256 |
| Амикацин | 90,5 | 6,9 | 2,6 | 9,5 | 2 | 16 | 0,38–256 |

Таблица 6. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Enterobacter* spp. (n = 197)

| Антибиотик | Ч, % | УР, % | Р, % | НЧ, % | МПК ₅₀ , мг/л | МПК ₉₀ , мг/л | Диапазон МПК, мг/л |
|-------------------------|------|-------|------|-------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| Ампициллин | 21,9 | 14,7 | 63,4 | 78,1 | 256 | 256 | 1–256 |
| Амоксициллин/клавуланат | 10,7 | 10,7 | 78,6 | 89,3 | 128 | 256 | 1–256 |
| Пиперациллин | 58,9 | 4 | 37,1 | 41,1 | 3 | 256 | 0,5–256 |
| Пиперациллин/тазобактам | 72,6 | 3,5 | 23,9 | 29,4 | 3 | 256 | 0,5–256 |
| Цефуроксим | 38,6 | 23,9 | 37,5 | 61,4 | 16 | 256 | 2–265 |
| Цефотаксим | 74,1 | 6,6 | 19,3 | 25,9 | 0,38 | 256 | 0,047–256 |
| Цефтриаксон | 72,1 | 7,1 | 20,8 | 27,8 | 0,38 | 256 | 0,016–256 |
| Цефтазидим | 77,2 | 1 | 21,8 | 22,8 | 0,75 | 256 | 0,19–256 |
| Цефепим | 94,9 | 2 | 3,1 | 5,1 | 0,064 | 3 | 0,016–256 |
| Имипенем | 100 | 0 | 0 | 0 | 0,38 | 1 | 0,125–3 |
| Ципрофлоксацин | 93,9 | 4,1 | 2 | 6,1 | 0,032 | 0,5 | 0,004–32 |
| Гентамицин | 76,7 | 2 | 21,3 | 23,3 | 1 | 256 | 0,125–256 |
| Амикацин | 96,9 | 2,6 | 0,5 | 3,1 | 2 | 3 | 0,75–256 |

Таблица 7. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Serratia* spp. (n = 106)

| Антибиотик | Ч, % | УР, % | Р, % | НЧ, % | МПК ₅₀ , мг/л | МПК ₉₀ , мг/л | Диапазон МПК, мг/л |
|-------------------------|------|-------|------|-------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| Ампициллин | 3,8 | 0,9 | 95,3 | 96,3 | 256 | 256 | 4–256 |
| Амоксициллин/клавуланат | 2,8 | 1,9 | 95,3 | 97,2 | 256 | 256 | 4–265 |
| Пиперациллин | 13,2 | 19,8 | 67 | 86,8 | 256 | 256 | 1–256 |
| Пиперациллин/тазобактам | 46,7 | 32,4 | 21 | 53,3 | 24 | 256 | 0,75–256 |
| Цефуроксим | 0 | 2,8 | 97,2 | 100 | 256 | 256 | 12–256 |
| Цефотаксим | 74,5 | 15,1 | 10,4 | 25,5 | 4 | 32 | 0,25–256 |
| Цефтриаксон | 67,9 | 21,7 | 10,4 | 32,1 | 4 | 48 | 0,094–256 |
| Цефтазидим | 80,2 | 5,7 | 14,1 | 19,8 | 1 | 48 | 0,125–256 |
| Цефепим | 90,6 | 6,6 | 2,8 | 9,4 | 0,5 | 4 | 0,032–256 |
| Имипенем | 100 | 0 | 0 | 0 | 0,5 | 1 | 0,19–4 |
| Ципрофлоксацин | 74,5 | 14,2 | 11,3 | 25,5 | 0,25 | 8 | 0,016–32 |
| Гентамицин | 12,3 | 1,9 | 85,8 | 87,7 | 64 | 256 | 0,5–256 |
| Амикацин | 92,5 | 6,6 | 0,9 | 7,5 | 6 | 16 | 1–256 |

Таблица 8. Активность антибиотиков в отношении *Proteus spp.* (n = 261)

| Антибиотик | Ч, % | УР, % | Р, % | НЧ, % | МПК ₅₀ , мг/л | МПК ₉₀ , мг/л | Диапазон МПК, мг/л |
|-------------------------|------|-------|------|-------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| Ампициллин | 29,5 | 1,9 | 68,6 | 70,5 | 256 | 256 | 0,19–256 |
| Амоксициллин/клавуланат | 67,8 | 20,3 | 11,9 | 32,2 | 6 | 32 | 0,38–256 |
| Пиперациллин | 62,5 | 8,4 | 29,1 | 37,5 | 1,5 | 256 | 0,094–256 |
| Пиперациллин/тазобактам | 91,6 | 5,3 | 3,1 | 8,4 | 0,5 | 6 | 0,094–256 |
| Цефуроксим | 49,4 | 3,1 | 47,5 | 50,6 | 12 | 256 | 0,25–256 |
| Цефотаксим | 80,1 | 7,3 | 12,6 | 19,9 | 0,032 | 256 | 0,016–256 |
| Цефтриаксон | 83,1 | 9,6 | 7,3 | 16,9 | 0,016 | 24 | 0,006–256 |
| Цефтазидим | 92,7 | 1,2 | 6,1 | 7,3 | 0,19 | 3 | 0,025–256 |
| Цефепим | 95,8 | 1,5 | 2,7 | 4,2 | 0,094 | 4 | 0,032–256 |
| Имипенем | 100 | 0 | 0 | 0 | 0,38 | 1,5 | 0,023–4 |
| Ципрофлоксацин | 90,4 | 4,2 | 5,4 | 9,6 | 0,032 | 0,75 | 0,006–32 |
| Гентамицин | 54 | 2,7 | 43,3 | 46 | 2 | 256 | 0,047–256 |
| Амикацин | 96,5 | 0,4 | 3,1 | 3,5 | 2 | 6 | 0,19–256 |

Таблица 9. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* (n = 198)

| Антибиотик | Ч, % | УР, % | Р, % | НЧ, % | МПК ₅₀ , мг/л | МПК ₉₀ , мг/л | Диапазон МПК, мг/л |
|-------------------------|------|-------|------|-------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| Пиперациллин | 35,9 | 3,5 | 60,6 | 64,1 | 256 | 256 | 2–256 |
| Пиперациллин/тазобактам | 55,6 | 2 | 42,4 | 44,4 | 48 | 256 | 0,016–256 |
| Цефотаксим | 18,2 | 30,3 | 51,5 | 81,8 | 96 | 256 | 0,064–256 |
| Цефтриаксон | 11,6 | 33,3 | 55,1 | 88,4 | 96 | 256 | 0,047–256 |
| Цефтазидим | 37,3 | 15,7 | 47 | 62,7 | 24 | 96 | 0,25–256 |
| Цефепим | 48 | 46,4 | 5,6 | 52 | 12 | 24 | 0,032–256 |
| Имипенем | 97,5 | 0 | 2,5 | 2,5 | 0,38 | 1 | 0,064–32 |
| Ципрофлоксацин | 68,2 | 3,5 | 28,3 | 31,8 | 0,75 | 32 | 0,006–256 |
| Гентамицин | 30,3 | 8,1 | 61,6 | 69,7 | 24 | 256 | 0,023–256 |
| Амикацин | 90,4 | 2,5 | 7,1 | 9,6 | 2 | 12 | 0,125–256 |

Таблица 10. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* (n = 791)

| Антибиотик | Ч, % | УР, % | Р, % | НЧ, % | МПК ₅₀ , мг/л | МПК ₉₀ , мг/л | Диапазон МПК, мг/л |
|-------------------------|------|-------|------|-------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| Пиперациллин | 55,5 | 1,5 | 43 | 44,5 | 32 | 256 | 0,25–256 |
| Пиперациллин/тазобактам | 70,4 | 2,8 | 26,8 | 29,6 | 16 | 256 | 0,25–256 |
| Цефтазидим | 89,3 | 6,4 | 4,3 | 10,6 | 3 | 12 | 0,094–256 |
| Цефепим | 86,6 | 11,3 | 2,2 | 13,5 | 3 | 12 | 0,064–256 |
| Имипенем | 81,1 | 13 | 5,9 | 18,9 | 3 | 8 | 0,125–32 |
| Ципрофлоксацин | 70,4 | 2,9 | 26,7 | 29,6 | 0,38 | 32 | 0,023–32 |
| Гентамицин | 38,9 | 6,5 | 54,6 | 61,1 | 96 | 256 | 0,064–256 |
| Амикацин | 93,4 | 4,1 | 2,5 | 6,6 | 4 | 12 | 0,25–256 |

ния МПК цефепима, чем цефтазидима (рис. 2).

Высокой активностью обладал имипенем, к которому не выявлено устойчивых штаммов *Klebsiella spp.*

Из β -лактамов антибиотиков наименьшей активностью против нозокомиальных штаммов *E. cloacae* обладали аминопенициллины, в том числе ингибиторозащищенные. Антисинегнойные пе-

нициллины были более активны. Однако количество чувствительных штаммов не превысило 70%.

Из цефалоспоринов наибольшей активностью характеризовался цефепим, нечувствительными к которому были 5,1% штаммов, для большинства штаммов МПК цефепима составила 0,064 мг/л, а цефтазидима – 1 мг/л (рис. 3).

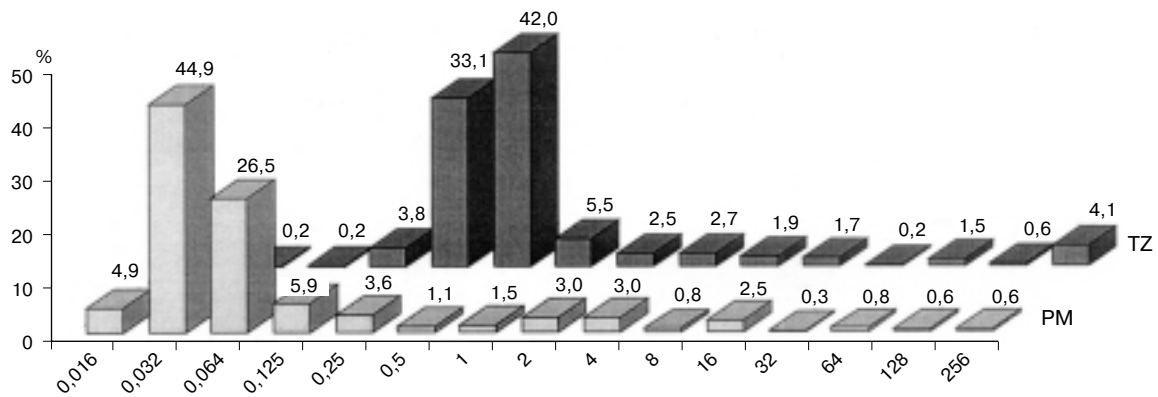


Рис. 1. Распределение МПК цефепима (PM) и цефтазидима (TZ) в отношении *E. coli*

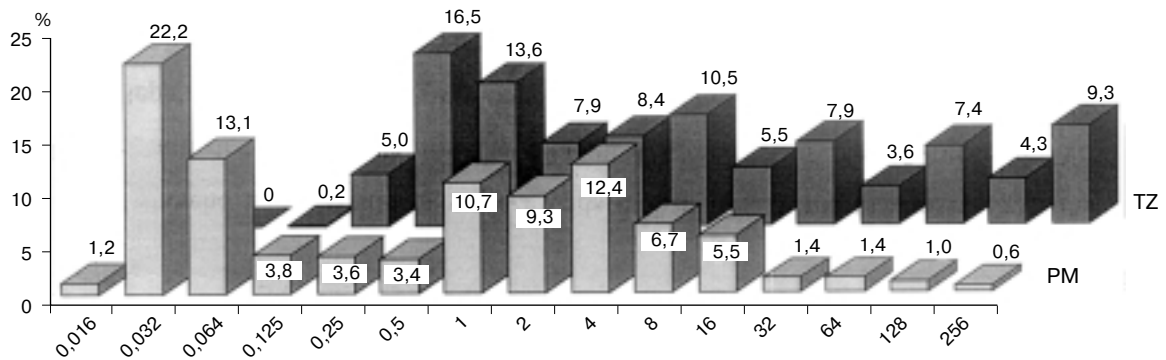


Рис. 2. Распределение МПК цефепима (PM) и цефтазидима (TZ) в отношении *Klebsiella* spp.

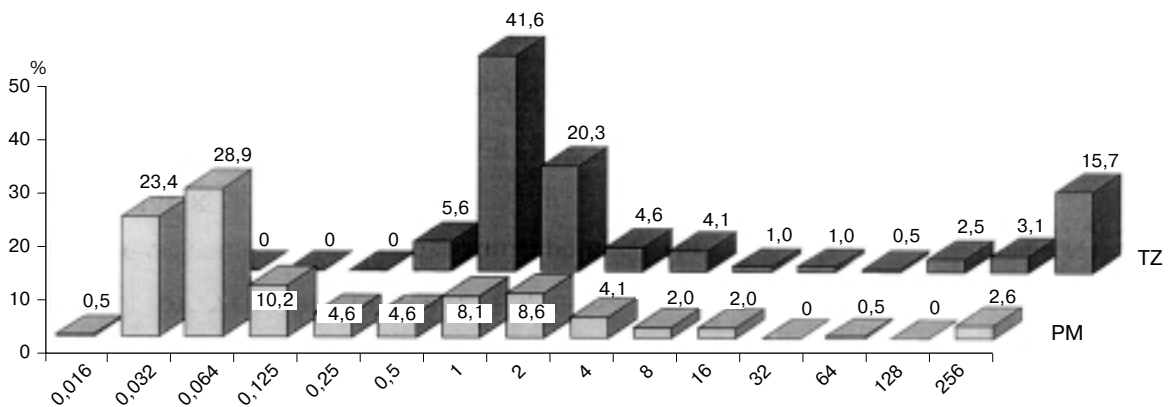


Рис. 3. Распределение МПК цефепима (PM) и цефтазидима (TZ) в отношении *Enterobacter* spp.

Штаммы *E. cloacae* были чувствительны к имипенему. Ципрофлоксацин имел выраженную активность в отношении штаммов *E. cloacae*. Устойчивость к нему составила около 6%. Амикацин по активности против штаммов *E. cloacae* находился на 2-м месте после имипенема.

В отношении *Serratia* spp. аминопенициллины и антисинегнойные пенициллины, в том числе ингибиторозащищенные, характеризовались крайне низкой активностью. Практически все штаммы были к ним устойчивы. Цефалоспорины обладали различной активностью против штаммов *Serratia* spp.

Цефепим проявил наибольшую активность из всех цефалоспоринов. Более 90% штаммов проявили к нему чувствительность по сравнению с таковой 74,5–80,2% штаммов к цефалоспорином III поколения. К имипенему все *Serratia* spp. были чувствительны. Активность ципрофлоксацина была сравнима с таковой цефалоспоринов III поколения. Амикацин значительно превосходил по активности гентамицин.

В отношении штаммов *Citrobacter* spp. ($n = 36$) из β -лактамов антибиотиков наибольшей активностью обладал имипенем. К нему были чувствительны все штаммы *Citrobacter* spp. Из цефалоспоринов наибольшую активность проявил цефепим. Нечувствительными к нему оказались 11,1% штаммов. Устойчивость к цефуоксиму, цефотаксиму, цефтриаксону и цефтазидиму составила 33,3, 27,8, 27,8 и 16,7% соответственно. К ципрофлоксацину все штаммы были чувствительны. Гентамицин обладал умеренной активностью – 19,4% устойчивых *Citrobacter* spp., в то время как к амикацину устойчивых штаммов не выявлено.

Ампициллин обладал очень низкой активностью в отношении штаммов *Proteus* spp. К пиперациллину/тазобактаму устойчивость составила меньше 10%, в то время как к амоксициллину/клавуланату и пиперациллину – более 30%. Цефалоспорины III–IV поколений имели более выраженную активность. Наибольшую активность проявил цефепим, МПК₉₀ которого составила лишь 0,094 мг/л. Активность амикацина несколько уступала таковой имипенема, но была значительно больше, чем гентамицина.

Аминопенициллины обладали крайне низкой активностью в отношении нозокомиальных штаммов *Morganella morganii* ($n = 21$). Так, к ампициллину не выявлено чувствительных штаммов, к амоксициллину нечувствительными были 95,2%. Активность антисинегнойных пенициллинов была значительно выше. К пиперациллину нечувствительными были 19% штаммов, к пиперациллину/тазобактаму – 4,8%.

Цефалоспорины III–IV поколений были высокоактивны против *M. morganii*. К цефепиму и цефтриаксону все штаммы проявили чувствительность к цефотаксиму и цефтазидиму, устойчивость составила 4,8 и 14,3% соответственно. К имипенему все штаммы были чувствительны. Нечувствительными к ципрофлоксацину были 4,8% штаммов. Амикацин превосходил по активности гентамицин. К нему были нечувствительны 4,8% штаммов, к гентамицину – 23,8%.

Из пенициллинов наибольшей активностью против штаммов *Providencia* spp. ($n = 15$) отличался

пиперациллин/тазобактам, к которому нечувствительными были 6,7% штаммов против 86,7, 86,7 и 80% – к ампициллину, амоксициллину/клавуланату и пиперациллину соответственно. Активность цефуоксима была низкой – 73,3% нечувствительных штаммов.

Устойчивость к цефотаксиму, цефтриаксону, цефтазидиму и цефепиму составила 6,7, 6,7, 0 и 6,7% соответственно. Нечувствительными к имипенему выявлены 46,7% штаммов *Providencia* spp. Ципрофлоксацин обладал низкой активностью – 73,3% устойчивых штаммов.

Значительно отличалась активность аминогликозидов. Нечувствительными к гентамицину были 86,7% штаммов. К амикацину все штаммы *Providencia* spp. были чувствительны.

Практически все антибиотики, за исключением имипенема и амикацина, имели низкую активность против нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. К пиперациллину и пиперациллину/тазобактаму нечувствительными были более 40% штаммов, к цефалоспорином III–IV поколений – более 50%. Однако больше половины штаммов *Acinetobacter* spp. проявили промежуточную резистентность к цефепиму, в то время как к цефтазидиму были резистентными (рис. 4).

Наибольшую активностью обладал имипенем, нечувствительными к которому были менее 3% штаммов. Активность амикацина несколько уступала таковой имипенема, но была значительно больше, чем гентамицина.

Антисинегнойные пенициллины обладали низкой активностью в отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*. Значительно более активны были цефалоспорины с антисинегнойной активностью и карбапенемы. Активность цефепима была сравнима с таковой цефтазидима. Резистентных к цефепиму штаммов *P. aeruginosa* было меньше (2,2%), чем к цефтазидиму (4,3%).

Для большинства штаммов МПК цефепима и цефтазидима варьировала от 1 до 16 мг/л (рис. 5). Устойчивость к этим антибиотикам составила меньше 20%. Активность ципрофлоксацина была как у пиперациллина/тазобактама. Как и в отношении других микроорганизмов, активность амикацина оказалась значительно выше, чем гентамицина.

Обсуждение результатов исследования

При характеристике микроорганизмов использовали как общепринятые показатели – «чувствительные» (Ч), «умеренно резистентные» (УР) и «резистентные» (Р), так и термин «нечувствительные» (НЧ) штаммы, объединяющий умеренно резистентные и резистентные микроорганизмы. Этот

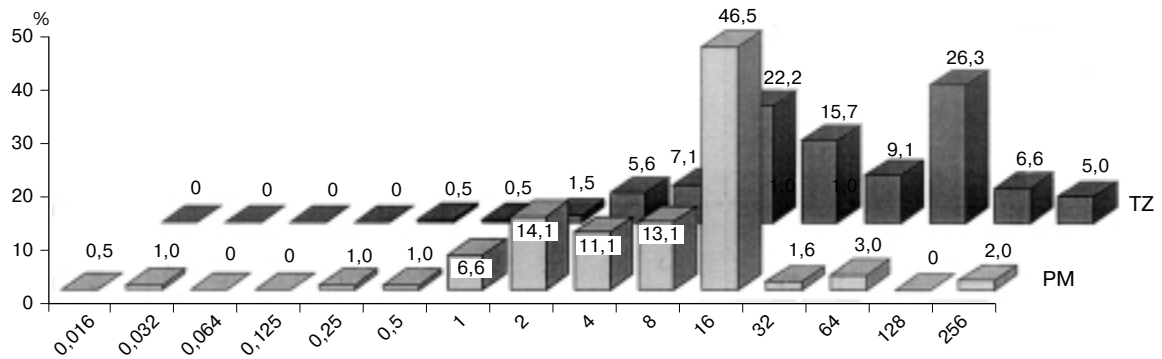


Рис. 4. Распределение МПК цефепима (PM) и цефтазидима (TZ) в отношении *Acinetobacter* spp.

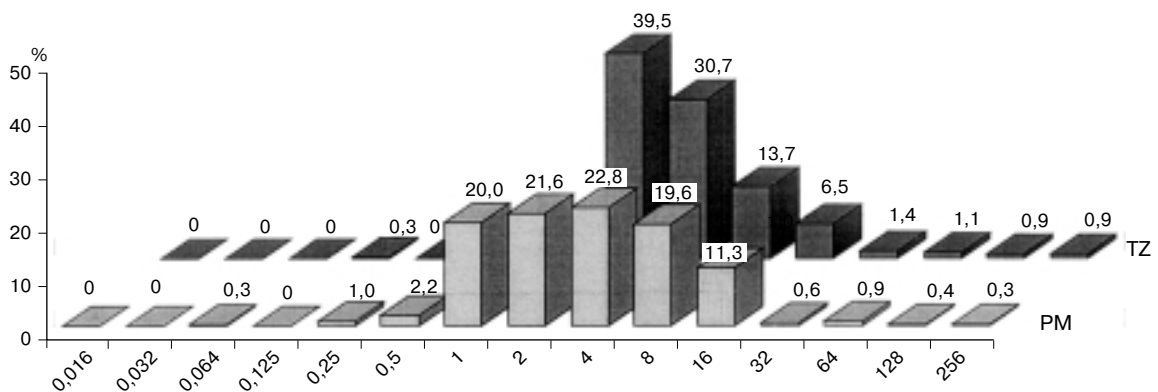


Рис. 5. Распределение МПК цефепима (PM) и цефтазидима (TZ) в отношении *P. aeruginosa*

показатель используется, например, *Европейской системой по надзору за антибиотикорезистентностью* (EARSS) [7], в исследованиях по антибиотикорезистентности.

β -Лактамные антибиотики

При анализе полученных данных исследованные микроорганизмы целесообразно разделить на группы в соответствии с их способностью формировать различные механизмы резистентности [5].

К первой группе могут быть отнесены *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. mirabilis*.

Для *E. coli* характерен крайне низкий уровень продукции хромосомных β -лактамаз класса C (AmpC), вследствие чего подавляющее большинство штаммов сохраняет чувствительность к аминопеницилинам и цефалоспорином.

Штаммы *K. pneumoniae* вырабатывают хромосомные β -лактамазы класса A (SHV-1 и родственные ферменты), которые обеспечивают различную устойчивость к аминопеницилинам, антисинегнойным пеницилинам и цефалоспорином I поко-

ления в зависимости от уровня экспрессии. Считается, что все штаммы *K. pneumoniae* обладают природной устойчивостью к антибиотикам перечисленных групп, но сохраняют чувствительность к цефалоспорином II–IV поколений.

Для штаммов *P. mirabilis* не характерна продукция хромосомных β -лактамаз. Как правило, они чувствительны к аминопеницилинам, антисинегнойным пеницилинам и цефалоспорином. Однако эти микроорганизмы часто способны продуцировать плазмидные пеницилиназы (TEM-1, TEM-2, SHV-1, OXA-1 и др.), обеспечивающие устойчивость к пеницилинам, а также β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС).

Особенность БЛРС-продуцирующих микроорганизмов – устойчивость не только к аминопеницилинам, но и к цефалоспорином I–III поколений. БЛРС чувствительны к ингибиторам β -лактамаз, и продуцирующие их штаммы могут сохранять чувствительность к ингибиторозащищенным β -лактамам антибиотикам [5].

Вторая группа включает в себя *Enterococcus*

bacter spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp., *Morganella morganii*, *Providencia stuartii* и *Providencia rettgeri*.

Для них характерна индуцибельная продукция хромосомных AmpC β -лактамаз [5]. Штаммы с индуцибельной экспрессией AmpC проявляют устойчивость только к аминопеницилинам и цефалоспорином I поколения. Однако отдельные мутантные штаммы, вырабатывающие AmpC на стабильно высоком уровне, оказываются резистентными к аминопеницилинам, антисинегнойным пеницилинам, цефалоспорином I–III поколений, а также к ингибиторозащищенным β -лактамам антибиотикам, поскольку ингибиторы β -лактамаз неактивны в отношении AmpC β -лактамаз [5, 8].

Третья и четвертая группы – *Acinetobacter* spp. и *P. aeruginosa* соответственно. Механизмы устойчивости этих видов бактерий к β -лактамам чрезвычайно разнообразны и могут включать продукцию β -лактамаз всех известных молекулярных классов, снижение проницаемости наружной мембраны и активный транспорт антибиотиков из клетки.

Важно, что как представители семейства *Enterobacteriaceae*, так и неферментирующие грамотрицательные палочки способны одновременно продуцировать несколько β -лактамаз. В результате могут появляться необычные фенотипы устойчивости.

E. coli, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp.

Из пенициллинов самой низкой активностью характеризовался ампициллин. Устойчивость к нему составила у штаммов *E. coli* почти 50%. Высокая резистентность к ампициллину у *K. pneumoniae* и *Proteus* spp. была ожидаема. Она объясняется характерными для этих микроорганизмов механизмами устойчивости.

Низкой активностью в отношении исследованных штаммов характеризовался также пиперациллин. К нему нечувствительными были 40,9% *E. coli*, 65,6% *Klebsiella* spp. и 37,5% *Proteus* spp. Высокий уровень устойчивости к пиперациллину у *E. coli* и *P. mirabilis*, вероятно, связан с продукцией плазмидных β -лактамаз, тогда как у *K. pneumoniae* и *P. vulgaris* дополнительным фактором устойчивости может быть высокий уровень продукции видоспецифических хромосомных β -лактамаз [9].

Устойчивость к пиперациллину у штаммов *E. coli* в данном исследовании была выше, чем во Франции, где нечувствительными к пиперациллину были 30,2% [10]. У штаммов *Proteus* spp. в России также отмечена более высокая устойчивость к пиперациллину. Так, во Франции нечувствитель-

ными к пиперациллину были 21,4% штаммов *P. mirabilis*. Среди *P. vulgaris* устойчивых изолятов не было [10].

Обращает на себя внимание низкая активность амоксицилина/клавуланата против нозокомиальных штаммов энтеробактерий. Известно, что сниженная чувствительность к ингибиторозащищенным β -лактамам может быть связана с продукцией определенных видов β -лактамаз, например AmpC и ОХА, и ингибиторорезистентных производных ТЕМ [5], снижением проницаемости наружной мембраны [5] или с одновременной экспрессией нескольких β -лактамаз, включая пенициллиназы и БЛРС, каждая из которых может подавляться ингибиторами. Последний из перечисленных механизмов устойчивости, вероятно, наиболее характерен для нозокомиальных штаммов, выделяемых в стационарах лечебно-профилактических учреждений России [11].

При сравнении полученных данных с результатами других исследований частота устойчивых к амоксициллину/клавуланату штаммов *E. coli* практически не отличалась. Так, если в нашем исследовании устойчивость *E. coli* составила 36,7%, то во Франции – 33,3% [10].

У штаммов *Klebsiella* spp. выявлены различия в устойчивости к амоксициллину/клавуланату. В России устойчивыми были 53,2% штаммов *Klebsiella* spp. Во Франции устойчивость у *K. pneumoniae* была 23,2%, у *K. oxytoca* – 19,7%. Среди штаммов *Proteus* spp. также отмечена более значительная резистентность к амоксициллину/клавуланату. Так, если, по нашим данным, устойчивость составила 32,2%, то во Франции нечувствительными были 10,2% *P. mirabilis* и 12% *P. vulgaris*.

Как видно из представленных данных, из цефалоспоринов наибольшей активностью в отношении рассматриваемой группы энтеробактерий обладал цефепим.

При сравнении с результатами многоцентровых исследований в других странах отмечается несколько большая резистентность к цефепиму в России (табл. 11).

Так, в Японии резистентны 0,5% штаммов *E. coli* [12], в Турции – 1,1% [13], в России – 4,9%. Наиболее вероятная причина более высокой устойчивости к цефепиму в России – рост распространенности БЛРС СТХ-М-типа [11], которые способны более эффективно расщеплять данный препарат [5]. Устойчивость к цефтазидиму у *E. coli* в России была выше, чем в США и странах Европы (табл. 11). Только в Турции выявлен уровень устойчивости к цефтазидиму, превышающий таковой в России – 18% [13].

Таблица 11. Устойчивость (Р+УР) к антибиотикам нозокомиальных штаммов *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus spp.* в России, Европе и США, %

| | <i>E. coli</i> | | | <i>K. pneumoniae</i> | | | <i>P. mirabilis</i> | | |
|-----------------------------|----------------|-------------|----------|----------------------|-------------|----------|---------------------|-------------|----------|
| | Россия | Европа [16] | США [15] | Россия | Европа [16] | США [15] | Россия | Европа [17] | США [15] |
| Ампициллин | 48,5 | НД | НД | 98,4 | НД | НД | 70,5 | НД | НД |
| Амоксициллин/ клавуланат | 36,5 | НД | НД | 56,5 | НД | НД | 32,2 | НД | НД |
| Пиперациллин | 40,9 | НД | НД | 69 | НД | НД | 37,5 | НД | НД |
| Пиперациллин/ тазобактам | 5,7 | 13,1 | 7,5 | 31,2 | 48,6 | 13,1 | 8,4 | 3,9 | 6,7 |
| Цефуроксим | 19,5 | НД | НД | 58,3 | НД | НД | 50,6 | НД | НД |
| Цефотаксим | 11,2 | НД | 3,2 | 38,3 | НД | 7,2 | 19,9 | 8,3 | 0,6 |
| Цефтриаксон | 11,6 | НД | 2 | 42 | НД | 7,1 | 16,9 | НД | 0,3 |
| Цефтазидим | 8,1 | 2,8 | 4,1 | 35,2 | 45,8 | 11,4 | 7,3 | 6,1 | 1,4 |
| Цефепим | 4,9 | НД | 1,8 | 14,7 | НД | 4,7 | 4,2 | 4,9 | 2,7 |
| Имипенем | 0 | 2,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7,7 | 0 |
| Ципрофлоксацин | 9,5 | 11 | 6,5 | 14,4 | 18,1 | 8,7 | 9,6 | 14,1 | 10 |
| Гентамицин | 21 | 17,2 | 6,2 | 57,5 | 47,2 | 8,3 | 46 | 15,6 | 7,5 |
| Амикацин | 1,9 | НД | 0,8 | 10,2 | НД | 1,9 | 3,5 | НД | 0,8 |

Примечание: НД – нет данных.

В целом в России устойчивость *E. coli* к цефалоспорином мало отличалась от таковой в стационарах Москвы. Так, например, устойчивость к цефтазидиму в нашем исследовании составила 8,1%, в Москве – 5,0% [14]. Устойчивость к цефтриаксону в проведенных исследованиях составила 11,6 и 12%, к цефепиму – 4,9 и 3,0% соответственно. В обоих исследованиях активность цефепима несколько превосходила таковую цефалоспоринов III поколения против нозокомиальных штаммов *E. coli*.

Штаммы *K. pneumoniae* в России обладали большей резистентностью к цефалоспорином, чем в США и странах Европы (табл. 11). Как и в случае с *E. coli*, очевидная причина этого – распространенность БЛРС-продуцирующих штаммов [5]. Однако в Турции устойчивость к цефтазидиму была значительно выше, чем в России – 57,4 и 32,5% соответственно [13].

Хорошо известно, что β -лактамазы расширенного спектра могут обладать разной гидролитической активностью в отношении отдельных цефалоспоринов III поколения. В результате уровни устойчивости к цефотаксиму и цефтазидиму могут существенно различаться, как, например, в Турции [13].

В исследовании, проведенном в России, устойчивость штаммов *Klebsiella spp.* к цефалоспорином III поколения практически не различалась. Цефалоспорин IV поколения – цефепим – превосходил по активности цефалоспорины III поколения в от-

ношении штаммов *Klebsiella spp.*, как и против *E. coli* (табл. 4, 5).

Следует, однако, учитывать, что, согласно рекомендациям NCCLS [6], все штаммы *E. coli* и *Klebsiella spp.*, продуцирующие БЛРС, должны рассматриваться как устойчивые ко всем цефалоспорином независимо от наблюдаемой к ним *in vitro* устойчивости.

В отношении штаммов *Proteus spp.* в нашем исследовании цефепим был более активен, чем цефалоспорины III поколения. Подобные результаты получены в странах Европы (табл. 11). Уровень устойчивости к цефалоспорином III поколения составил меньше 10%, то есть в России цефалоспорины III поколения сохраняют умеренную активность против штаммов *Proteus spp.*

Enterobacter spp., *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*

При формальном учете результатов тестирования ампициллин обладал активностью против этих микроорганизмов. Однако, несмотря на полученную *in vitro* активность ампициллина против ряда штаммов *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.* и *Providencia spp.*, ее нельзя расценивать как клинически значимую, поскольку ампициллин способен индуцировать продукцию хромосомных β -лактамаз у этих бактерий, что в конечном итоге приводит к неэффективности терапии [5].

Активность амоксициллина/клавуланата, несмотря на несколько большую ее выраженность *in vitro*, также не должна расцениваться как клинически значимая. Это обусловлено тем, что клавулановая кислота, с одной стороны, является сильным индуктором хромосомных β -лактамаз, вырабатываемых данными микроорганизмами, а с другой стороны, не способна защитить ампициллин от действия этих β -лактамаз [5].

Пиперациллин и пиперациллин/тазобактам обладали более выраженной активностью против данных бактерий. В США уровень устойчивости у штаммов *Enterobacter* spp. к этим антибиотикам был сходным с таковым в России и составил 40 и 27% против 41,1 и 29,4% соответственно [18]. Подобный уровень устойчивости выявлен также у штаммов *E. cloacae* во Франции – 43,9 и 27,5% соответственно [10].

Из цефалоспоринов наиболее активным против *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. и *Serratia* spp. был цефепим (табл. 4–6). Это объясняется тем, что представители этих родов, как правило, продуцируют хромосомные β -лактамазы класса AmpC, которые гидролизуют цефалоспорины I–III поколений и не активны против цефалоспоринов IV поколения [5].

Подобные результаты получены в стационарах лечебно-профилактических учреждений Москвы: к цефотаксиму нечувствительными были 21,9% штаммов *Enterobacter*, 26,1% *Citrobacter* и 21,4% *Serratia*. [19]. К цефтазидиму устойчивыми были 18,8, 30,4 и 14,3% перечисленных штаммов соответственно. Суммарная резистентность представителей родов *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* и *Providencia* к цефепиму в стационарах Москвы составила 11% [14].

При анализе данных, полученных зарубежными исследователями, также обращает внимание более высокая активность цефепима, чем цефалоспоринов III поколения, в отношении штаммов *Enterobacter* spp. Так, например, в Турции нечувствительными к цефотаксиму были 40,3% штаммов, к цефтазидиму – 42,7%, в то время как к цефепиму – только 6,7% [13].

Во Франции также отмечается более высокая активность цефепима, чем цефалоспоринов III поколения, в отношении цитробактеров и серраций: *Citrobacter* spp. оказались нечувствительными в 31,2% случаев к цефотаксиму, в 34,4% – к цефтазидиму и все были чувствительными к цефепиму; 36,5% штаммов *Serratia* spp. были устойчивы к цефотаксиму, 2% – к цефтазидиму и все были чувствительными к цефепиму [10].

Из β -лактамов антибиотиков наибольшая активность в отношении штаммов *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. проявилась у имипенема.

Почти все штаммы этих видов были к нему чувствительны. Однако в клиниках Москвы обнаружены штаммы *E. cloacae* и *Citrobacter freundii*, нечувствительные к имипенему. Их частота в указанных клиниках составила 3,1 и 11,4% соответственно [19].

По данным исследования MYSTIC (*Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection*), в 1999 г. в Италии 2,7% штаммов были устойчивы к имипенему, все штаммы *Citrobacter* spp. и *Serratia* spp. были чувствительны. В 2000 г. все исследованные представители этих родов сохраняли чувствительность к имипенему [20].

В нашем исследовании из всех энтеробактерий только штаммы *Providencia* spp. обладали резистентностью к имипенему. Из 15 штаммов *Providencia* spp. нечувствительными к имипенему были 7 изолятов, причем один (6,7%) с МПК=32 мг/л.

P. aeruginosa

Наиболее высокая резистентность у нозокомальных штаммов *P. aeruginosa* среди β -лактамов антибиотиков отмечена к антисинегнойным пенициллинам – пиперацилину (44,5%) и пиперациллин/тазобактаму (29,6%). Более высокая активность пиперациллина/тазобактама по сравнению с таковой пиперациллина свидетельствует о том, что у ряда штаммов устойчивость к пиперацилину, очевидно, связана с продукцией плазмидных β -лактамаз класса A, подавляемых ингибиторами [21].

У штаммов, исследованных за рубежом, плазмидные β -лактамазы класса A, видимо, не имеют широкого распространения. В результате активность пиперациллина/тазобактама не намного выше, чем у пиперациллина. Так, по данным исследования SENTRY, из всех штаммов *P. aeruginosa* нечувствительными к пиперацилину были в странах Европы – 14,4–26,2%, в США – 12,1–17,3%. Различия в количестве нечувствительных штаммов к пиперацилину и пиперацилину/тазобактаму составили 0–4,5% в Европе, 2,0–2,9% – в США [22].

Следует отметить, что уровень устойчивости к пиперацилину и пиперацилину/тазобактаму, полученный в зарубежных исследованиях, ниже выявленного в нашем исследовании (табл. 12).

На втором месте по активности против *P. aeruginosa* был имипенем. Резистентность штаммов *P. aeruginosa* к имипенему обусловлена, как правило, мутацией, сопровождающейся утратой поринового белка OprD [21]. В таком случае эти микроорганизмы устойчивы к имипенему при сохранении чувствительности к меропенему.

Другим механизмом резистентности может быть продукция металлоферментов [21]. В последние годы появилось множество сообщений о выделении

Таблица 12. Устойчивость (Р+УР) к антибиотикам нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. в России, США и Европе, %

| Антибиотик | <i>P. aeruginosa</i> | | | <i>Acinetobacter</i> spp. | | <i>A. baumannii</i> |
|-------------------------|----------------------|-------------|----------|---------------------------|-------------|---------------------|
| | Россия | Европа [16] | США [23] | Россия | Европа [24] | США [23] |
| Пиперациллин | 44,5 | НД | НД | 64,1 | 83 | НД |
| Пиперациллин/тазобактам | 29,6 | 8,7 | 8,8 | 44,4 | 74,3 | НД |
| Цефотаксим | НД | НД | НД | 81,8 | НД | НД |
| Цефтриаксон | НД | НД | НД | 88,4 | НД | НД |
| Цефтазидим | 10,6 | 30,6 | 16,9 | 62,7 | 75,9 | 44,9 |
| Цефепим | 13,5 | НД | 19,2 | 52 | 64,6 | 46,8 |
| Имипенем | 18,9 | 26,5 | 19,7 | 2,5 | 11,6 | 3,4 |
| Ципрофлоксацин | 29,6 | 44,9 | 24,3 | 31,8 | 69,1 | 50,8 |
| Гентамицин | 61,1 | 44,5 | 22,9 | 69,7 | 65,3 | 47 |
| Амикацин | 6,6 | НД | 6,9 | 9,6 | 68,5 | 18,4 |

клинических нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к карбапенемам за счет продукции цинксодержащих β -лактамаз [25, 26].

Полученный в нашем исследовании уровень нечувствительных к имипенему штаммов (18,%) был ниже, чем в Европе (табл. 12). В Турции нечувствительными к имипенему были 54,3% штаммов *P. aeruginosa* [16]. Анализ базы данных TSN показал стабильный уровень устойчивости штаммов *P. aeruginosa* к имипенему – 21,6–22,5% в 1998–2002 гг. [27].

Наиболее активными в отношении *P. aeruginosa* из β -лактамовых антибиотиков были цефепим и цефтазидим (табл. 12). Если умеренно резистентных штаммов к цефепиму было больше, чем к цефтазидиму, то резистентных – меньше. В других исследованиях получены сходные результаты активности этих двух цефалоспоринов против *P. aeruginosa*.

В Бельгии цефепим и цефтазидим также имели сходную активность против штаммов *P. aeruginosa*. Однако уровень нечувствительных к ним штаммов составил 49,5 и 41% соответственно [28].

Acinetobacter spp.

Штаммы *Acinetobacter* spp. характеризовались более выраженной устойчивостью к антибиотикам, чем другие грамотрицательные бактерии. Механизмы резистентности ацинетобактеров к β -лактамовым антибиотикам наименее изучены. У отдельных штаммов *Acinetobacter* spp. различными исследователями выявлены β -лактамазы разных групп. Описаны TEM-1 и CARB β -лактамазы, гидролизующие пенициллины и цефалоспорины I–II поколений [27], а также β -лактамазы расширенного спектра (типа PER-1) и хромосомные β -лактамазы, гиперпродукция которых обуславливала устойчивость к цефалоспорином I–IV поколений [29].

Резистентность к карбапенемам может быть связана с продукцией металлоферментов [30], снижением проницаемости наружной мембраны в результате потери транспортных белков молекулярной массой 22 и 35 кДа, изменением пенициллинсвязывающих белков [29].

Данные о чувствительности штаммов *Acinetobacter* spp. к различным β -лактамовым антибиотикам в нашем исследовании существенно не отличались от результатов, полученных в США (табл. 12). Активность цефтазидима в отношении штаммов *Acinetobacter* spp. в США была несколько выше, чем в России. У цефепима активность была сходной с таковой цефтазидима.

В исследовании SENTRY, проведенном в странах Латинской Америки в 1997–1999 гг., нозокомиальные штаммы *Acinetobacter* spp. обладали более выраженной резистентностью ко всем β -лактамовым антибиотикам [31]. К пиперациллину и пиперациллин/тазобактаму нечувствительными были 83 и 74,3% штаммов соответственно. Устойчивость к цефтазидиму и цефепиму превышала российские данные более чем на 10% и составила 75,9 и 64,6% соответственно. Устойчивость к имипенему была выше более чем в 4 раза – 11,6%.

Ципрофлоксацин

Как известно, устойчивость к ципрофлоксацину у грамотрицательных бактерий формируется или за счет модификации мишени действия фторхинолонов (ДНК-гиразы, реже топоизомеразы IV), или в результате активации систем активного выведения антибиотиков из клетки [32]. Такие механизмы характерны как для представителей семейства *Enterobacteriaceae*, так и для неферментирующих грамотрицательных бактерий. Однако отмечено, что у неферментирующих грамотрицательных бак-

терий устойчивость к фторхинолонам формируется быстрее и достигает большего уровня [32].

Так, в проведенном исследовании ципрофлоксацин обладал хорошей активностью против нозокомиальных энтеробактерий. Исключение составили *Providencia* spp. и *Serratia* spp., из которых 73,3 и 25,5% штаммов были соответственно нечувствительными к ципрофлоксацину. В отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий ципрофлоксацин обладал умеренной активностью (табл. 12).

Резистентность *E. coli* к ципрофлоксацину была на уровне устойчивости в странах Европы в 1997–1999 гг. Так, если в России нечувствительными были 9,5% штаммов, то в Европе – от 1,0 до 6,2% [16]. Однако в 2000 г. в Европе отмечен рост резистентности кишечной палочки к ципрофлоксацину до 25,6%. В Италии также наблюдался более высокий уровень устойчивости к ципрофлоксацину. По данным исследования MYSTIC, нечувствительными к ципрофлоксацину в 1998–2000 гг. были 45,7–31,6% штаммов *E. coli* [20]. В США резистентность нозокомиальных штаммов *E. coli* к ципрофлоксацину была невысокой (табл. 11).

У штаммов *Klebsiella* spp. устойчивость к ципрофлоксацину была несколько выше, чем у *E. coli*, и составила 13,4%. В Европе резистентность к ципрофлоксацину была несколько выше и составила 9,8–22,3% [16], в то время как в США нечувствительными были 8,7% нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* [15].

Резистентность штаммов *Enterobacter* spp. к ципрофлоксацину была сходной в России, Европе и США. Так, нечувствительными, по данным многоцентровых исследований, были 6,1, 6,7 и 6,3% исследованных штаммов соответственно [15, 16].

Устойчивость к ципрофлоксацину штаммов *P. aeruginosa* в нашем исследовании была ниже, чем в странах Европы, и сходной с результатами, полученными в США (табл. 12).

Активность ципрофлоксацина в отношении штаммов *Acinetobacter* spp. была ниже, чем в клиниках Москвы, где резистентными к ципрофлоксацину были 22,2% штаммов [19]; в нашем исследовании – 31,8%. В США отмечен более значительный уровень устойчивости к ципрофлоксацину, где нечувствительными выявлены в 1998–2001 гг. 46,4–55,1% штаммов *Acinetobacter* spp., выделенных у пациентов в ОРИТ [23].

Аминогликозиды

Амикацин значительно превосходил по активности гентамицин в отношении всех исследованных микроорганизмов. Это может объясняться осо-

бенностью формирования механизмов резистентности к аминогликозидам у грамотрицательных бактерий. Основным механизмом устойчивости грамотрицательных бактерий к аминогликозидам – продукция модифицирующих ферментов, в результате чего измененный аминогликозид теряет свою активность [33].

В России у грамотрицательных бактерий распространены несколько видов таких ферментов. Основные из них – ферменты, модифицирующие гентамицин, тобрамицин [ANT(2')] и гентамицин, тобрамицин и нетилмицин [AAC(3)-V]. Ферменты, модифицирующие амикацин, такие, как APH(3')-VI, встречаются редко. Продукция их наиболее характерна для штаммов *Acinetobacter* spp. [34].

Следует отметить, что уровень резистентности энтеробактерий к гентамицину в стационарах России значительно превосходил таковой в США. Так, если, по данным нашего исследования, нечувствительными к гентамицину были 21% *E. coli*, 53,9% *Klebsiella* spp., 23,3% *Enterobacter* spp., 87,7% *Serratia* spp., 46% *Proteus* spp., то в США устойчивость этих микроорганизмов к гентамицину составила 6,2, 8,3, 7,5, 8,5 и 7,5% соответственно. В странах Европы уровень устойчивости к гентамицину был выше, чем в США, но ниже, чем в России.

По данным многоцентрового исследования MYSTIC, в 2000 г. устойчивость к гентамицину в Европе у *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* составила 17,8, 26,6 и 14,5% соответственно [16]. Существенных различий в уровне устойчивости к амикацину у энтеробактерий в нашем исследовании, в странах Европы и США не выявлено.

Необходимо обратить внимание на высокий уровень устойчивости к гентамицину у *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. в стационарах России. Он значительно превосходит резистентность, выявленную в США и в странах Европы (табл. 12).

Амикацин имел сравнимую активность в отношении штаммов *P. aeruginosa* как в США, так и в России. В отношении штаммов *Acinetobacter* spp. активность амикацина в стационарах России была выше, чем в США и Европе.

Заключение

Грамотрицательные нозокомиальные возбудители инфекций в ОРИТ характеризуются высокой резистентностью ко многим антибактериальным препаратам. Из антибиотиков цефалоспоринового ряда наибольшей активностью против грамотрицательных возбудителей обладает цефалоспорин IV поколения цефепим, который можно использовать как препарат выбора при лечении нозокомиальных инфекций.

Полученные данные отражают картину резистентности грамотрицательных возбудителей инфекций в целом в стране. Однако при выборе ан-

тибиотиков для эмпирической терапии необходимы локальные данные об антибиотикорезистентности.

Литература

1. Stratchounski L., Reshedko G., Stetsiouk O., Kretchikova O., Riabkova E. Results of Russian country-wide surveillance of antimicrobial resistance of nosocomial gram-negative bacteria (NGNB) from 28 intensive care units (ISUs). 41st ICAAC; 2001 Sep–Dec, Chicago, USA. p. 113.
2. Courvalin P. Evolutionary strategy of antibiotic resistance. *Bull Mem Acad R Med Belg* 2002;157:301-8; discussion 308-9.
3. Franklin G.A., Moore K.B., Snyder J.W., Polk H.C. Jr., Cheadle W.G. Emergence of resistant microbes in critical care units is transient, despite an unrestricted formulary and multiple antibiotic trials. *Surg Infect (Larchmt)* 2002;3:135-44.
4. Kessler R.E. Cefepime microbiologic profile and update. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:331-6.
5. Livermore D.M. β -Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.
6. NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eleventh Informational Supplement, M100-S11 2001;21(1).
7. Bronzwaer S.L.A.M., Goettsch W., Ollson-Liljequist B., Weil M.C.J., Vatopoulos A.C., Sprenger M.J.W. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): objectives and organization. *Eurosurveillance* 1999;4:41.
8. Kuck N.A., Jakobus N.V., Petersen P.J., Weiss W.J., Testa R.T. Comparative *in vitro* and *in vivo* activities of piperacillin combined with the β -lactamase inhibitors tazobactam, clavulanic acid and sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1964-9.
9. Jacoby G.A., Medeiros A.A. More extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1697-704.
10. Sirot J., Nicolas-Chanoine M.H., Chardon H., et al. Susceptibility of *Enterobacteriaceae* to β -lactam agents and fluoroquinolones: a 3-year survey in France. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:207-13.
11. Stratchounski L., Edelstein I., Narezkina A., Edelstein M., Pimkin M. *In vitro* activity of cefoperazone/sulbactam vs amoxicillin/clavulanic acid and piperacillin/tazobactam against extended-spectrum beta-lactamase (БЛРС)-producing strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. Proceedings of the 12th ESCMID, 2002 Apr 24–27, Milan, Italy. p. 1413.
12. Yamaguchi K., Mathai D., Biedenbach D.J., et al. Evaluation of the *in vitro* activity of six broad-spectrum beta-lactam antimicrobial agents tested against over 2000 clinical isolates from 22 medical centers in Japan. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:123-34.
13. Pfaller M.A., Korten V., Jones R.N., et al. Multicenter evaluation of the antimicrobial activity for seven broad-spectrum β -lactams in Turkey using the E-test method. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;35:65-73.
14. Сидоренко С.В., Страчунский Л.С., Ахметова Л.И. и др. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых госпитальных инфекций (программа «Micromax»). *Антибиотики и химиотер* 1999;44:7-16.
15. Karlowsky J.A., Jones M.E., Thornsberry C. Trends in antimicrobial susceptibilities among *Enterobacteriaceae* isolated from hospitalized patients in United States from 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1672-80.
16. Garcia-Rodriguez J.A., Jones R.N., and the MYSTIC Programme Study Group. Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European intensive care units: data from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) program. *J Chemother* 2002;14:25-32.
17. Mutnick A.H., Turner P.J., Jones R.N. Emerging antimicrobial resistances among *Proteus mirabilis* in Europe: report from the MYSTIC program (1997–2001). *J Chemother* 2002;14:253-8.
18. Neuhauser M.M., Weinstein R.A., Rydman R., et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 2003;289:885-8.
19. Сидоренко С.В., Резван С.П., Сперанская О.Н. и др. Сравнительная активность *in vitro* ампициллина, цефоперазона, их комбинаций с сульбактамом, а также других антибиотиков в отношении аэробных грамотрицательных микроорганизмов. *Антибиотики и химиотер* 1994;39:10-20.
20. Fontana R., Lo Cascio G., Giacobone E., Romero E., Cipriani P., Sessa R., Franchino L. Resistance surveillance in Italy: four-year results from the MYSTIC program. *J Chemother* 2002;14:323-31.
21. Livermore D.M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002;34:634-40.
22. Gales A.C., Jones R.N., Turnidge J., Rennie R., Ramphal R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the Global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–1999. *Clin Infect Dis* 2002;32 (Suppl 2):S146-55.
23. Karlowsky J.A., Draghi D.C., Jones M.E., et al. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1681-8.

24. Gales A.C., Jones R.N., Forward K.R., et al. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–1999). *Clin Infect Dis* 2001;32 (Suppl 2):S104-13.
25. Cornaglia G., Mazzariol A., Lauretti L., Rossolini G.M., Fontana R. Hospital outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-I, a novel transferable metallo- β -lactamase. *Clin Infect Dis* 2000;31:1119-25.
26. Nordmann P., Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:321-31.
27. Sahn D.F., Draghi D.C., Master R.N., Thornsberry C., Jones M.E., Karlowsky J.A., Critchley I.A. *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance update: U.S. resistance trends from 1998 to 2001. Proceedings of the 42nd ICAAC, 2002 Sep 27–30, San Diego, USA. p. 91.
28. Eldere J.V. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:347-52.
29. Kwon N.Y., Kim J.D., Pai H.J. The resistance mechanisms of β -lactam antimicrobials in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Korean J Intern Med* 2002; 17:94-9.
30. Sugino Y., Linuma Y., Nada T. Et al. Antimicrobial activities and mechanisms of carbapenem resistance in clinical isolates of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *Kansenshogaku Zasshi* 2001;75:662-70.
31. McDonald L.C. Understanding and controlling the threat of multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. *Seminare of Infection Control* 2001;1:191-201.
32. Jalal S., Wretling B. Mechanisms of quinolone resistance in clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist* 1998;4:257-61.
33. Coleman K., et al. Bacterial resistance mechanisms as therapeutic targets. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:1091-116.
34. Решедько Г.К. Механизмы резистентности к аминог-ликозидам у нозокомиальных грамотрицательных бактерий в России: результаты многоцентрового исследования. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2001;3:111-25.