

УДК

Эпидемиология резистентности штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов в ОРИТ российских стационаров: результаты многоцентрового исследования

А.В. Дехнич, А.А. Никулин, Е.Л. Рябкова, О.И. Кречикова, М.В. Сухорукова, Р.С. Козлов, исследовательская группа РОСНЕТ*

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Изучена и проанализирована чувствительность к антибиотикам 998 клинических штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов, госпитализированных в ОРИТ 32 стационаров различных регионов России. Чувствительность к 16 анти-

микробным препаратам определялась методом разведений в агаре в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI). Количество MRSA штаммов варьировало от 0 до 83% в различ-

* исследовательская группа РОСНЕТ:

Агапова Е.Д. – Областная детская клиническая больница, Иркутск
 Александрова И.А. – НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва
 Белобородова Н.В., Вострикова Т.Ю. – НЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва
 Большаков Л.В., Богомолова Н.С. – Государственный научный центр хирургии, Москва
 Боронина Л.Г. – Областная детская клиническая больница, Екатеринбург
 Габбасова Л.А., Колесник Т.И. – Городская клиническая больница № 6, Челябинск
 Галеева Е.В. – Детская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва
 Гудкова Л.В. – Областная клиническая больница, Томск
 Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. – Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва
 Здзитовецкий Д.Э. – Клиническая больница скорой медицинской помощи, Красноярск
 Зубарева Н.А. – Городская клиническая больница №6, Пермь
 Иванова С.Ф. – Областная клиническая больница, Омск
 Ильина В.Н. – Областная клиническая больница, Новосибирск
 Круглов А.Н., Вышелеская Н.Д. – Московская медакадемия им. И.М. Сеченова, Москва
 Малышева В.А. – Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург
 Марусина Н.Е. – Республиканская детская клиническая больница, Казань
 Мултых И.Г. – Городская клиническая больница №2, Краснодар
 Нехаева Г.И. – Городская клиническая больница № 10 «Электроника», Воронеж
 Николаева Т.А., Мартынова Н.М. – Городская клиническая больница № 5, Тольятти
 Ортенберг О.А., Ушакова М.А. – Городская клиническая больница № 2, Тюмень
 Поликарпова С.В. – Городская клиническая больница № 15, Москва
 Палютин Ш.Х., Монахова С.И. – Медсанчасть нефтеперерабатывающего завода, Ярославль
 Розанова С.М. – Диагностический центр лабораторной диагностики, Екатеринбург
 Сарматова Н.И. – Краевая клиническая больница, Красноярск
 Тарабан В.К. – Краевая клиническая больница, Краснодар
 Торопова И.А. – Республиканская больница, центр ЭМП, Якутск
 Тихонов Ю.Г. – Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва
 Туркутюков В.Б. – Краевая клиническая больница № 1, Владивосток
 Скальский С.В. – Омская государственная медицинская академия, Омск
 Суборова Т.Н. – Клиника военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург
 Хасанова С.Г. – Городская клиническая больница № 21, Уфа
 Щетинин Е.В. – Детская краевая клиническая больница, Ставрополь

Контактный адрес:

Андрей Владимирович Дехнич

Эл. почта: a.dekhnich@mail.ru

ных стационарах, составляя в среднем 49,9%. Наиболее активными антибиотиками оказались линезолид, ванкомицин и мупироцин, к которым были чувствительны все исследованные штаммы, а также фузидиевая кислота (0,4% умеренно резистентных штаммов) и ко-тримоксазол (3% резистентных штаммов). Высокие показатели резистентности обнаружены в отношении эритромицина, фторхинолонов, линкозамидов и аминогликозидов (39,9–46,8% устойчивых штаммов).

Делается заключение, что в качестве препаратов выбора для терапии стафилококковых инфекций у больных, находящихся в (ОРИТ) могут быть рекомендованы линезолид и ванко-

мицин. Несмотря на высокую *in vitro* активность фузидиевой кислоты и ко-тримоксазола применение их при тяжелых инфекциях является спорным ввиду отсутствия данных клинических исследований. Высокая частота резистентности к эритромицину, линкозамидам, бета-лактамам, тетрациклину, фторхинолонам и аминогликозидам не позволяет рекомендовать эти препараты для эмпирической терапии инфекций стафилококковой этиологии в большинстве ОРИТ России.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, ОРИТ, антибиотикорезистентность, нозокомиальные инфекции, MRSA.

Epidemiology of Antimicrobial Resistance of *S. aureus* Isolated from ICU Patients in Russia: Results of Prospective Multicenter Study

A.V. Dekhnic, A.A. Nikulin, E.L. Ryabkova, O.I. Krechikova, M.V. Sukhorukova, R.S. Kozlov, and the ROSNET Study Group*

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Objective. To determine *in vitro* activity of antimicrobials against *S. aureus* isolated from ICU patients in different regions of Russia.

Materials and methods. A total of 998 clinical strains of *S. aureus* isolated in 2004–2005 from 998 patients hospitalized in ICU of 32 medical institutions in different parts of Russia. Susceptibility to 16 antimicrobials was determined by agar dilution method in accordance with CLSI recommendations.

Results. The prevalence of MRSA among tested strains was 49.9% and varied from 0 to 83% in different hospitals. The most potent antimicrobials were linezolid, vancomycin and mupirocin to which no resistance was found. The other antimicrobials with low frequency of

resistance were fusidic acid and co-trimoxazole (0.4% of intermediate and 3% resistant strains, respectively). Fluoroquinolones have shown low activity. The high rates of resistance were found in to erythromycin (46,8%), gentamicin (45,4%), tetracycline (42,3%), lincomycin (41%) and clindamycin (39,9%).

Conclusions. Linezolid and vancomycin can be used as the drugs of choice for the treatment of *S. aureus* ICU infections in Russian hospitals. High rates of resistance to macrolides, lincosamides, β -lactams, tetracycline and aminoglycosides advise not to use these antimicrobials for empiric therapy of *S. aureus* infections in ICU.

Key words: *Staphylococcus aureus*, ICU, resistance, nosocomial infections, MRSA.

Введение

На протяжении долгого времени *Staphylococcus aureus* известен как один из основных возбудителей широкого спектра инфекций у человека – от легких инфекций кожи до тяжелой бактериемии.

В последние годы происходит повышение частоты выделения штаммов *S. aureus*, резистентных к современным антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике. Метициллинорезистентный штамм *S. aureus* (MRSA) впервые был описан в начале 1960-х годов [1], в настоящее время число штаммов *S. aureus*, резистентных к бета-лактамам, в Европе составляет

около 20%, а в США этот показатель превышает 50% [2]. В России, согласно предварительным данным исследования РЕВАНШ (2005–2006 гг.), доля *S. aureus* в этиологии нозокомиальных инфекций составляет около 20% (рис. 1). Причем, согласно результатам проведенного еще в 2000–2002 гг. исследования, MRSA в нашей стране составляли в среднем 33,6%, значительно варьируя при этом (от 0 до 89,5%) в различных стационарах [3].

Помимо этого, с 1996 г. стали отмечаться случаи появления штаммов *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA) в Азии, США

и Европе [4], а в 2002 г. в США был выделен первый штамм *S. aureus* с высоким уровнем резистентности к ванкомицину (VRSA) [5, 6].

Во многих странах произошло значительное увеличение числа нозокомиальных инфекций, вызванных MRSA, и в настоящее время эти микроорганизмы являются одними из основных нозокомиальных патогенов, являясь эндемичными во многих стационарах [7, 8].

По сравнению с отделениями общего профиля *отделения реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ) характеризуются более высокой частотой инфекций, вызванных MRSA [9, 10]. Это обусловлено тяжестью заболевания госпитализированных в ОРИТ пациентов [11], длительностью госпитализации [11, 12], более широким применением различных инвазивных методов (использование катетеров, дренажей, интубация трахеи, применение аппаратов ИВЛ, большое количество инъекционных процедур и т.д.) [13, 14], наличием у многих пациентов различной степени иммуносупрессии.

В связи с этим к эмпирической антибиотикотерапии таких пациентов существуют более высокие требования. Следует отметить, что данных по лечению пациентов в ОРИТ недостаточно, так как многие из них исключаются из международных проспективных рандомизированных клинических исследований [15]. Для представления общей картины эпидемиологии антимикробной резистентности невозможно использовать суммированные данные отдельно взятых лабораторий. Также нельзя ориентироваться на зарубежные данные ввиду различий в политике применения антибиотиков в различных странах и регионах. В связи с этим было проведено исследование, целью которого являлось изучение антимикробной резистентности *S. aureus* в ОРИТ российских стационаров.

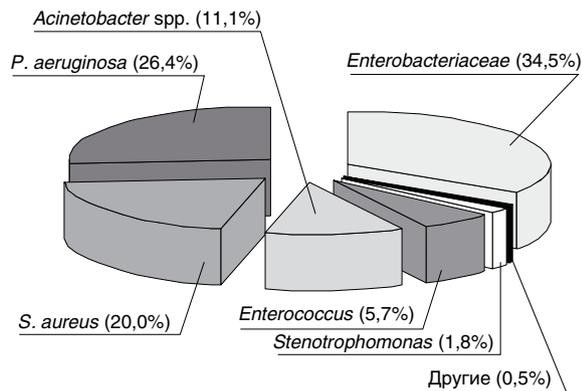


Рис. 1. Этиоструктура нозокомиальных инфекций в России, 2006–2007 гг. (Исследование РЕВАНШ, предварительные данные)

Материал и методы исследования

Данная работа явилась проспективным многоцентровым микробиологическим исследованием, в ходе которого изучались структура и антибиотикорезистентность штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с нозокомиальными инфекциями в ОРИТ стационаров различных регионов России.

В исследование включались пациенты с нозокомиальными инфекциями, т.е. развившимися не ранее, чем через 48 ч от момента госпитализации. Клинический материал у пациентов получали при наличии клинически и лабораторно подтвержденной инфекции. Из исследования исключались штаммы одного и того же вида, выделенные повторно от пациента.

Идентификацию микроорганизмов проводили в локальных лабораториях с помощью рутинных методов, принятых в каждой лаборатории. Все собранные микроорганизмы доставлялись в центральную лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск), где проводилась реидентификация 100% штаммов микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам методом разведений в агаре.

До момента тестирования штаммы хранили в триптиказо-соевом бульоне (bioMerieux, Франция) с добавлением 10% глицерина при температуре -70°C .

В ходе исследования на каждый выделенный штамм заполнялась регистрационная карта, в которой отмечались демографические показатели, клинический диагноз, данные о проводимой пациенту антибиотикотерапии в течение последних 3 месяцев.

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам определяли методом двукратного разведения в агаре Мюллера–Хинтона (BBL, США) с установлением минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотиков для каждого микроорганизма в соответствии с рекомендациями CLSI, 2005–2006.

При тестировании использовали субстанции следующих антибиотиков: ванкомицина (Eli Lilly, США), гентамицина (Sigma, Германия), клиндамицина (Sigma, Германия), левофлоксацина (Aventis Pharma, Франция), линезолида (Pfizer, США), линкомицина (Sigma, Германия), моксифлоксацина (Bayer, Германия), мупироцина (GlaxoSmithKline, Великобритания), оксациллина (Sigma, Германия), рифампицина (Fluka, Германия), тетрациклина (Sigma, Германия), триметоприма/сульфаметоксазола (Sigma, Германия), фузидиевой кислоты (Leo Pharmaceutical, Дания), хлорамфеникола (Fluka,



Рис. 2. Географическое распределение лечебных центров – участников исследования.

Германия), ципрофлоксацин (Sigma, Германия) и эритромицин (Sigma, Германия).

Внутренний контроль качества определения чувствительности осуществлялся с использованием контрольного штамма *S. aureus* ATCC 29212.

Суточные культуры микроорганизмов разводились в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия до стандарта мутности 0,5 по МакФарланду и наносились на чашки Петри с антибиотиками с применением автоматического инокулятора Multipoint Inoculator (Mast Diagnostics Ltd., Великобритания).

Для интерпретации результатов определения чувствительности *S. aureus* к антибиотикам использовались критерии CLSI [16], за исключением линкомицина и фузидина, для которых использовались рекомендации французского Общества микробиологов [17], а также мупироцина (по данным производителя) [18].

Результаты исследования

В исследовании принимали участие 32 лечебных центра из 21 города различных регионов России: Владивостока, Волгограда, Воронежа,

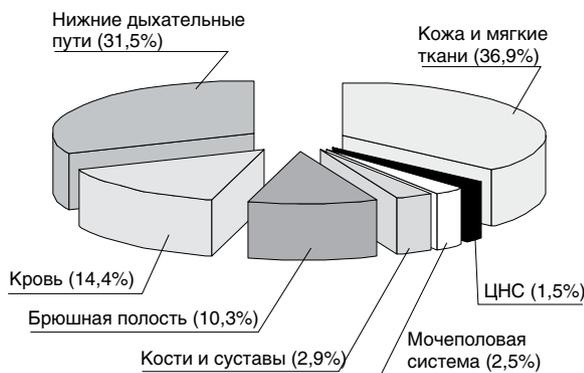


Рис. 3. Клинический материал, из которого были выделены штаммы *S. aureus* (n=998).

Екатеринбурга (2 центра), Иркутска, Казани, Краснодара (2 центра), Красноярска (2 центра), Москвы (7 центров), Новосибирска, Омска, Перми, Санкт-Петербурга (2 центра), Смоленска, Ставрополя, Тольятти, Томска, Тюмени, Уфы, Челябинска, Якутска, Ярославля (рис. 2).

Было выделено всего 998 штаммов *S. aureus* из 998 клинических образцов. Наиболее часто данный микроорганизм присутствовал в отделяемом из ран при инфекциях кожи и мягких тканей (36,9%); в материале, полученном из респираторных образцов при инфекциях нижних дыхательных путей (31,5%); в отделяемом из брюшной полости (10,3%) и из крови (14,4%). Клинический материал, послуживший источником выделения штаммов *S. aureus*, представлен на рис. 3.

Определение чувствительности

Была исследована чувствительность к антимикробным препаратам 998 штаммов *S. aureus*. Распределение штаммов по количеству чувствительных (Ч), умеренно резистентных (УР) и резистентных (Р) штаммов, а также по МПК₅₀, МПК₉₀ и диапазону МПК представлено в табл. 1 и на рис. 4.

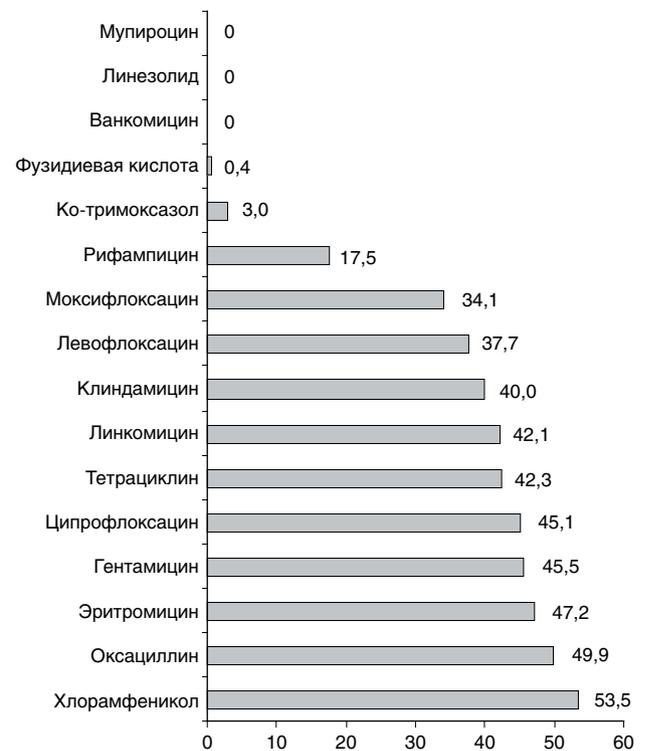


Рис. 4. Количество (усредненные данные) нечувствительных (резистентных + умеренно резистентных) к антибиотикам штаммов *S. aureus* (n=998), %

Таблица 1. Результаты определения чувствительности к антибиотикам *S. aureus* (n=998)

Антибиотик	Ч, %	УР, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК
Ванкомицин	100,0	0,0	0,0	1,0	1,0	0,25–2
Гентамицин	54,5	0,1	45,4	0,5	256,0	0,125–512
Клиндамицин	60,0	0,1	39,9	0,125	512,0	0,03–512
Ко-тримоксазол	97,0	0,0	3,0	0,125	1,0	0,03–16
Левифлоксацин	62,3	3,4	34,3	0,25	8,0	0,06–32
Линезолид	100,0	0,0	0,0	1,0	2,0	0,5–4
Линкомицин	57,9	0,3	41,8	1,0	512,0	0,125–512
Моксифлоксацин	65,9	5,0	29,1	0,125	2,0	0,015–16
Мупиноцин	100,0	0,0	0,0	0,25	0,25	0,125–1
Оксациллин	50,1	0,0	49,9	2,0	256,0	0,06–512
Рифампицин	82,5	0,0	17,5	0,015	256,0	0,015–256
Тетрациклин	57,7	0,0	42,3	0,5	128,0	0,125–256
Фузидиевая кислота	99,6	0,4	0,0	0,125	0,125	0,015–8
Хлорамфеникол	46,5	0,2	53,3	64,0	64,0	4–128
Ципрофлоксацин	54,9	4,3	40,8	1,0	64,0	0,06–256
Эритромицин	52,8	0,4	46,8	0,25	512,0	0,125–512



Рис. 5. Частота выделения штаммов MRSA в различных городах, %

Бета-лактамы. К оксациллину резистентными были 49,9 (0–85,7)% исследованных штаммов. При этом уровень резистентности в различных регионах и центрах мог варьировать в очень широких пределах (рис. 5). Распределение штаммов *S. aureus* по МПК оксациллина представлено на рис 6.

Гликопептиды. Все исследованные штаммы *S. aureus* были чувствительны к ванкомицину. Причем распределение их по МПК ванкомицина носит мономодальный характер, что свидетельствует об отсутствии в исследуемой популяции штаммов с какими-либо потенциальными детерминантами резистентности. Штаммов со значениями МПК выше 2 мг/л выделено не было (рис. 7).

Оксазолидиноны. Все исследованные штаммы были чувствительны к линезолиду, причём в 98,9% случаев МПК находилась в диапазоне 1–2 мг/л (рис. 8).

Аминогликозиды. К гентамицину нечувствительными были 45,5% штаммов (0,1% – умеренно резистентных штаммов и 45,4% резистентных). Распределение штаммов по МПК гентамицина представлено на рис 9.

При этом наименьший уровень резистентности наблюдался в Иркутске, Краснодаре, Тюмени и Уфе, где все исследованные штаммы были чувствительны к гентамицину, а в Якутске, напротив, 90,1% штаммов оказались резистентными к гентамицину.

Фторхинолоны. Фторхинолоны характеризовались относительно невысокой антистафилококковой активностью: 45,1% штаммов были нечувствительны к ципрофлоксацину, 34,3% – к левофлоксацину и 29,5% – к моксифлоксацину (рис. 10).

В Тюмени все штаммы были чувствительны к ципрофлоксацину, а в Ярославле 83,3% штаммов были к нему резистентны.

Тетрациклины. К тетрациклину резистентными были 42,3% исследованных штаммов. Распределение штаммов по МПК тетрациклина представлено на рис. 11.

Чувствительность к тетрациклину в различных регионах значительно варьировала. Так, во Владивостоке все штаммы оказались чувствительными к тетрациклину, а в Новосибирске 76,7% штаммов были к нему резистентны.

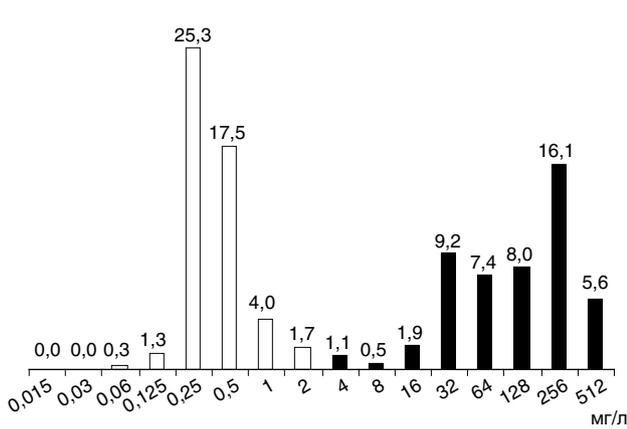


Рис. 6. Распределение *S. aureus* по значениям МПК оксациллина, %

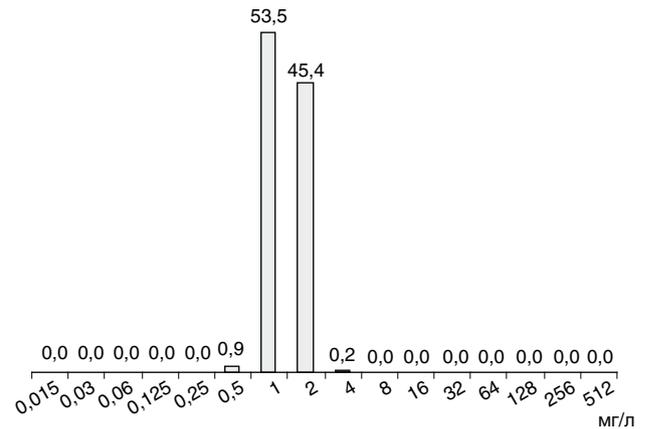


Рис. 8. Распределение штаммов *S. aureus* по значениям МПК линезолида, %

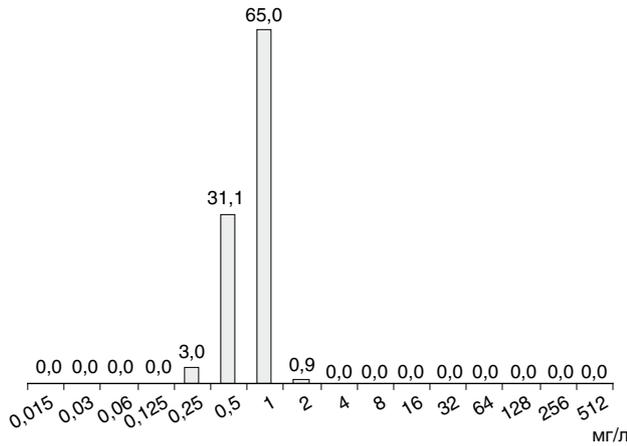


Рис. 7. Распределение штаммов *S. aureus* по значениям МПК ванкомицина, %

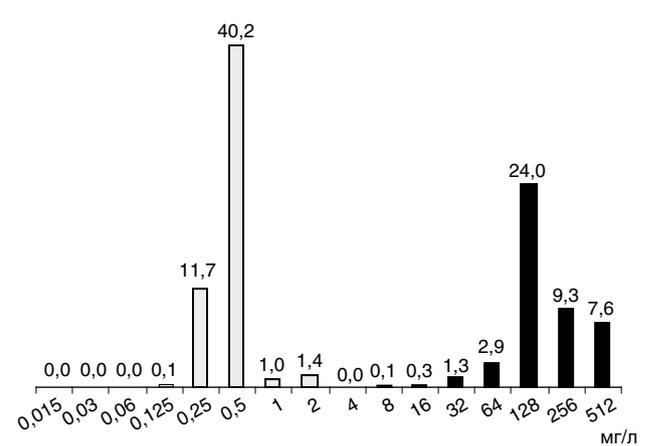


Рис. 9. Распределение штаммов *S. aureus* по значениям МПК гентамицина, %

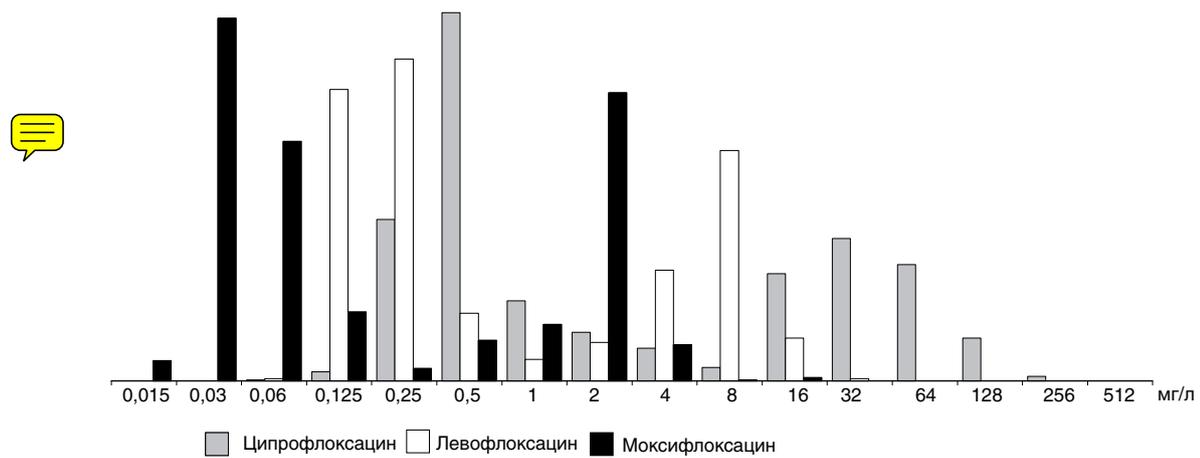


Рис. 10. Распределение штаммов *S. aureus* по значениям МПК левофлоксацина, ципрофлоксацина и моксифлоксацина, %

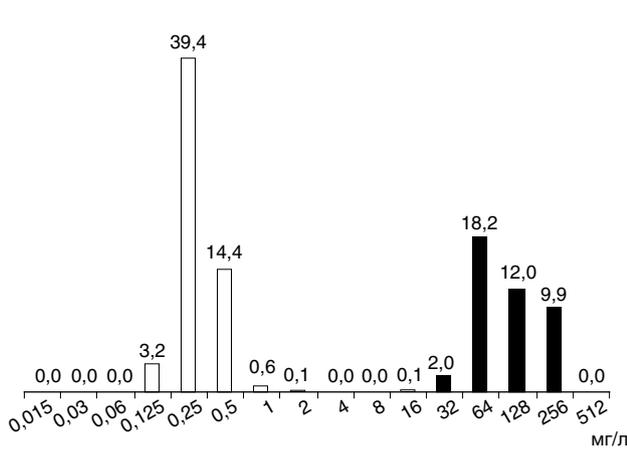


Рис. 11. Распределение штаммов *S. aureus* по значениям МПК тетрациклина, %

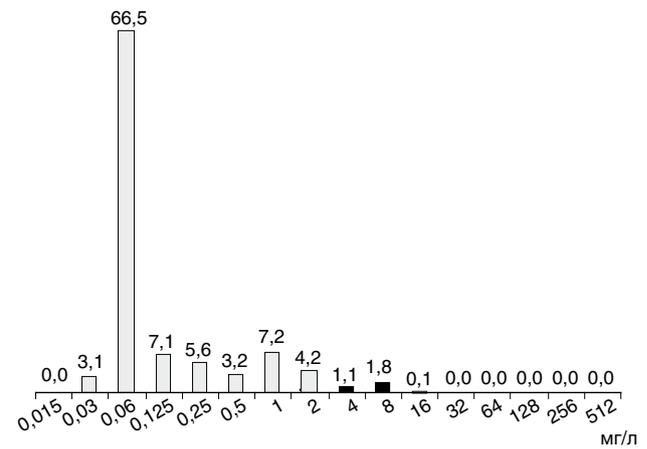


Рис. 13. Распределение штаммов *S. aureus* по значениям МПК ко-тримоксазола, %

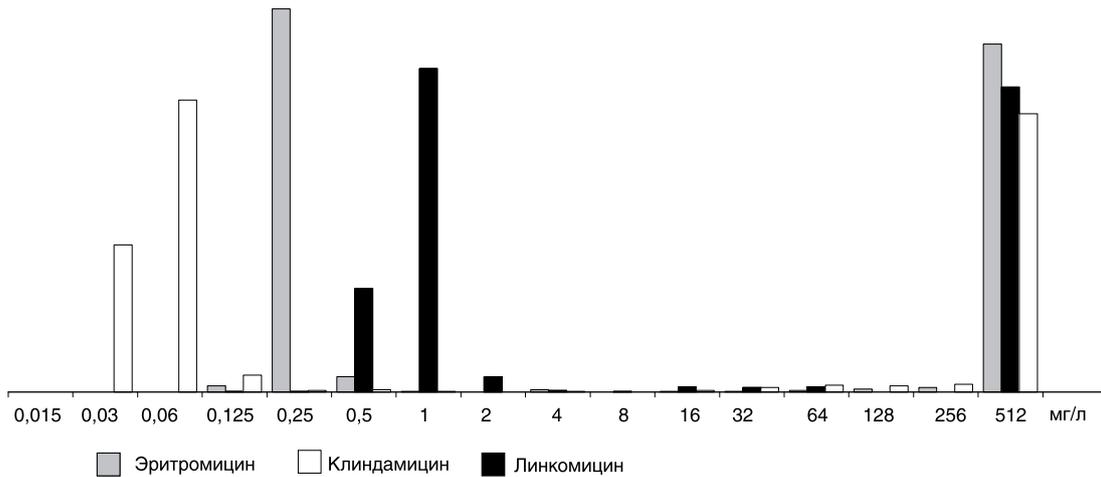


Рис. 12. Распределение штаммов *S. aureus* по значениям МПК эритромицина, линкомицина и клиндамицина, %

Макролиды и линкозамиды. Почти половина исследованных штаммов (47,2%) были нечувствительны к эритромицину (0,4% умеренно резистентны, 46,8% – резистентны). В различных регионах чувствительность варьировала: от 5,9% в Тюмени до 84,8% в Якутске.

К линкомицину нечувствительными были 42,1% штаммов (0,3% умереннорезистентных штаммов, 41,8% резистентных), МПК линкомицина варьировала в пределах 0,1–512 мг/л. К клиндамицину 0,1% штаммов были умеренно резистентны, 39,9% – резистентны. При этом наименьший уровень резистентности к обоим препаратам наблюдался в Иркутске, где все исследованные штаммы были чувствительны к линкомицину. В то же время в Якутске резистентными к линкомицину и клиндамицину были 82,35% штаммов (МПК 512 мг/л).

Распределение штаммов по МПК эритромици-

на, линкомицина и клиндамицина представлено на рис. 12.

Антифолаты. Всего 3% исследованных штаммов были нечувствительны к триметоприму/сульфаметоксазолу. Резистентные штаммы были выявлены лишь в Омске (22 штамма – 41,5%), Якутске (7 штаммов – 21,2%) и Красноярске (1 штамм). В остальных центрах все штаммы были чувствительны к триметоприму/сульфаметоксазолу. Распределение штаммов *S. aureus* по МПК ко-тримоксазола представлено на рис. 13.

Фузидиевая кислота. Всего 0,4% исследованных штаммов были умеренно резистентны к фузидиевой кислоте (рис. 14). По одному умеренно-резистентному штамму было выявлено лишь в Санкт-Петербурге, Смоленске и Москве. В остальных центрах все штаммы были чувствительны к фузидиевой кислоте.

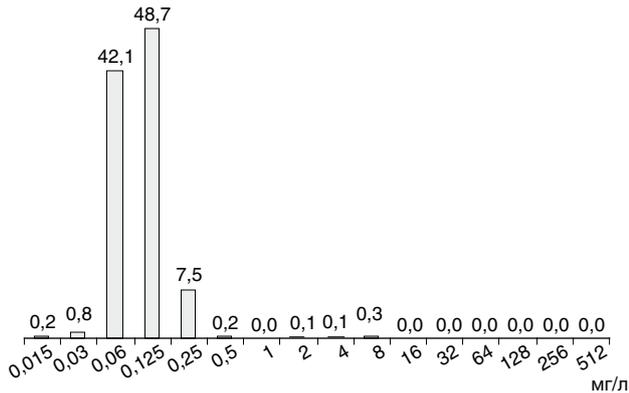


Рис. 14. Распределение штаммов *S. aureus* по значениям МПК фузидиевой кислоты, %

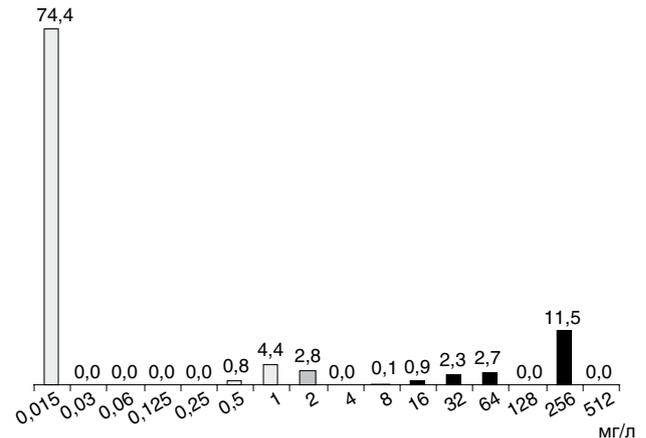


Рис. 16. Распределение штаммов *S. aureus* по значениям МПК рифампицина, %

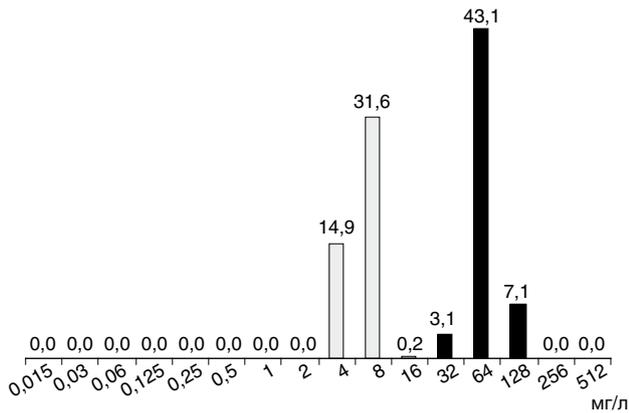


Рис. 15. Распределение штаммов *S. aureus* по значениям МПК хлорамфеникола, %

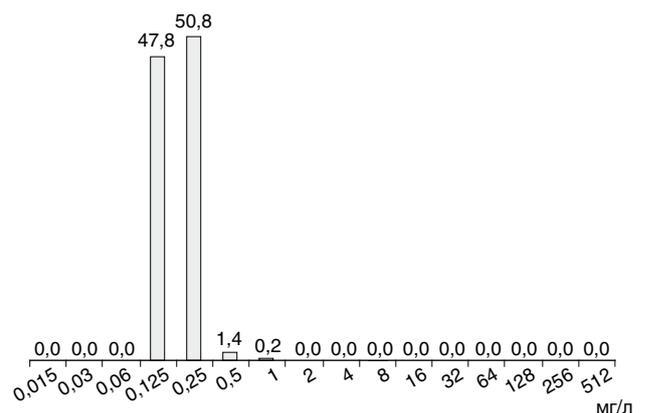


Рис. 17. Распределение штаммов *S. aureus* по значениям МПК мупиросина, %

Хлорамфеникол. Больше половины исследованных штаммов (53,5%) были нечувствительны к хлорамфениколу (0,2% – умеренно резистентны, 53,3% – резистентны) (рис. 15). В различных регионах чувствительность варьировала от 9,1% (2 штамма) в Тольятти, до 97,0% (32 штамма) в Якутске.

Рифампицин. Нечувствительными к рифампицину были 17,5% исследованных штаммов (рис. 16).

Во Владивостоке, Иркутске, Казани, Краснодаре, Санкт-Петербурге, Смоленске, Тольятти, Томске, Тюмени и Уфе все штаммы были чувствительны к рифампицину. Наиболее высокий уровень резистентности наблюдался в Новосибирске – 74,4% (32 штамма).

Мупиросин. Все исследованные штаммы были чувствительны к мупиросину. Следует отметить, что 98,4% МПК попали в диапазон 0,1–0,25 мг/л (рис. 17).

Обсуждение результатов исследования

Наибольшую активность в отношении *S. aureus* проявили линезолид и ванкомицин, что позволяет использовать эти препараты в качестве эмпирической терапии, в том числе при тяжелых и жизнеугрожающих инфекциях. Однако необходимо отметить, что при лечении пневмонии более предпочтительным является линезолид, поскольку ванкомицин недостаточно хорошо проникает в ткани легких, что объясняет потенциально более высокую летальность при его применении.

В ходе исследования не было выявлено штаммов VISA и VRSA. Однако следует учитывать, что отсутствие штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину в данном исследовании может объясняться использованием метода разведения в агаре, который в большинстве случаев не позволяет детектировать такие штаммы [19].

Таблица 2. Перекрестная нечувствительность *S. aureus* к антибактериальным препаратам, %

Антибактериальный препарат	Число нечувствительных штаммов	% от общего количества штаммов	Ванкомицин	Гентамицин	Клиндамицин	Ко-тримоксазол	Левифлоксацин	Линезолид	Линкомицин	Моксифлоксацин	Мулироцин	Оксациллин	Рифампицин	Тетрациклин	Фузидиевая кислота	Хлорамфеникол	Ципрофлоксацин	Эритромицин
Ванкомицин	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Гентамицин	454	45,5	0	100	79,5	6,4	75,1	0	80,8	68,5	0	95,4	37,7	76,0	0,2	90,5	85,7	86,1
Клиндамицин	399	40	0	90,5	100	1,8	78,7	0	100	70,4	0	95,7	36,8	79,4	0,3	90,2	88,2	99,7
Ко-тримоксазол	30	3,0	0	96,7	23,3	0	73,3	0	23,3	73,3	0	96,7	73,3	96,7	0	96,7	73,3	100
Левифлоксацин	376	37,7	0	90,7	83,5	5,9	100	0	84,0	89,9	0	98,4	43,9	80,9	0,3	90,7	100	91,0
Линезолид	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Линкомицин	420	42,1	0	87,4	95,0	1,7	75,2	0	100	67,4	0	92,9	35,0	76,0	0,7	87,4	84,5	95,7
Моксифлоксацин	340	34,1	0	91,5	82,6	6,5	99,4	0	83,2	100	0	98,2	47,1	80,3	0	89,7	99,7	90,3
Мулироцин	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Оксациллин	498	49,9	0	86,9	76,7	5,8	74,3	0	78,3	67,1	0	100	33,7	73,5	0,6	89,4	82,9	82,7
Рифампицин	175	17,5	0	97,7	84,0	12,6	94,3	0	84,0	91,4	0	96,0	100	95,4	0	80	94,9	96,6
Тетрациклин	422	42,3	0	81,8	75,1	6,9	72,0	0	75,6	64,7	0	86,7	39,6	100	0,2	81,8	77,5	84,6
Фузидиевая кислота	4	0,4	0	25,0	25,0	0	25,0	0	75,0	0	0	75,0	0	25,0	100	25,0	25,0	25,0
Хлорамфеникол	534	53,5	0	77,0	67,4	5,4	63,9	0	68,7	57,1	0	83,3	26,2	64,6	0,2	100	74,3	77,0
Ципрофлоксацин	450	45,1	0	86,4	78,2	4,9	83,6	0	78,9	75,3	0	91,8	36,9	72,7	0,2	88,2	100	86,0
Эритромицин	471	47,2	0	83,0	84,5	6,4	72,6	0	85,4	65,2	0	87,5	35,9	75,8	0,2	87,3	82,2	100

Высокую *in vitro* активность также продемонстрировали фузидиевая кислота (0,4% умеренно-резистентных штаммов) и ко-тримоксазол (3% резистентных штаммов). Однако, эффективность ко-тримоксазола и фузидиевой кислоты в качестве системной монотерапии не подтверждена в крупномасштабных клинических исследованиях. Так, например, в клинических исследованиях показан хороший клинический эффект фузидиевой кислоты в комбинации с ванкомицином, в то время как монотерапия не изучалась [20, 21]. Естественно, что целесообразность применения такой комбинации является достаточно спорной. Тем не менее, при невозможности назначения ванкомицина и линезолида фузидиевую кислоту и ко-тримоксазол можно рассматривать в качестве возможных вариантов терапии нетяжелых форм инфекций, вызванных MRSA.

Несмотря на отдельные случаи повышения уровня резистентности к фузидиевой кислоте в европейских странах [22–25], в целом резистентность не превышает 2–5% штаммов [26–30]. В данном исследовании всего 0,4% исследованных штаммов были умеренно резистентными.

Достаточно интересно географическое распределение устойчивости к ко-тримоксазолу: в то время как практически во всех регионах устойчивости фактически не отмечено, в одном из стационаров Омска к данному препарату нечувствительно было более 40% штаммов. Это говорит не только о том, что в этом стационаре необходимо выявление факторов, приведших к такой необычной частоте резистентности, но и о достаточно высоком потенциале ее распространения при повышении частоты использования данного препарата.

Другим высокоактивным антибиотиком в отношении протестированных штаммов был мупирицин. Несмотря на имеющийся рост резистентности к мупирицину в ряде стран [31–35], в данном исследовании к этому антибиотику были чувствительны все штаммы. К мупирицину не отмечено ассоциированной с другими группами антибиотиков резистентности стафилококков, и он является наиболее оптимальным препаратом выбора для местного лечения стафилококковых инфекций (табл. 2).

Фторхинолоны, в целом, были малоактивны в отношении протестированных штаммов *S. aureus*. Так, 40,7% штаммов были устойчивы к фторхино-

лону II поколения ципрофлоксацину. К левофлоксацину и моксифлоксацину были устойчивы 83,7 и 70,1% ципрофлоксацинорезистентных штаммов соответственно. Доля MRSA и MSSA, резистентных одновременно ко всем протестированным фторхинолонам, составила 28,6 и 0,3% соответственно. Резистентность MRSA к ципрофлоксацину, левофлоксацину и моксифлоксацину, составила 77,5, 67,5 и 57,4% соответственно. В целом уровень резистентности к фторхинолонам в мире значительно варьирует в разных исследованиях, доходя в некоторых из них до 90% [36, 37]. В связи с этим, а также в связи с высоким потенциалом распространения резистентности у стафилококков к фторхинолонам, включая новые, использование данной группы препаратов в монотерапии нозокомиальных стафилококковых инфекций является спорным [20].

Остальные протестированные антибиотики проявляли низкую активность. Так, к эритромицину, гентамицину, тетрациклину, линкомицину и клиндамицину было нечувствительно 46,8, 45,4, 42,3, 41,0 и 39,9% штаммов соответственно, что схоже с ситуацией в других странах [38–42]. Из 467 эритромицинорезистентных штаммов к клиндамицину и линкомицину были резистентны 85,2 и 85,9% штаммов соответственно. Доля линкомицинорезистентных стафилококков составила 41,8%, из них лишь 18 штаммов сохраняли чувствительность к клиндамицину.

Резистентность к хлорамфениколу оказалась (53,3%) выше, чем в зарубежных стационарах [40, 41], что обусловлено его широким применением в России в составе средств для местной терапии.

Таким образом, высокий уровень резистентности к эритромицину, линкозамидам, тетрациклину, аминогликозидам и хлорамфениколу не позволяет рекомендовать их для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, у госпитализированных пациентов.

Следует учитывать, что в определении чувствительности к антибиотикам не тестировались такие препараты для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, как даптомицин, применяющийся в клинической практике в США и странах Европы с 2003 г., тайгециклин, цефтобипрол и телаванцин, так как на данный момент ни один из них не применяется в России, однако их регистрация ожидается в ближайшее время.

Литература

1. Jevons M.P. Celebin-resistant staphylococci. *BMJ* 1961; 1: 124-5.
2. National Nosocomial Infections Surveillance System.

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470–85.

3. Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Белькова Ю.А. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования. Клин микробиол антимикроб химиотер 2002; 4(2): 157-63.
4. Liu C., Chambers H.F. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:3040-5.
5. Chang S., Sievert D.M., Hageman J.C., et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. N Engl J Med 2003; 348:1342-7.
6. Tenover F.C., Weigel L.M., Appelbaum P.C., et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:275-80.
7. Tiemersma E.W., Bronzwaer S.L., Lyytikainen O., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999-2002. Emerg Infect Dis 2004; 10:1627-34.
8. Vincent J-L., Bihari D.J., Suter P.M., et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. JAMA 1995; 274:639-44.
9. Hardy K.J., Hawkey P.M., Gao F., Oppenheim B.A. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the critically ill. Br J Anaesth 2004; 92:121-30.
10. Hoefnagels-Schuermans A., Borremans A., Peetermans W., et al. Origin and transmission of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in an endemic situation: differences between geriatric and intensive care patients. J Hosp Infect 1997; 36:209-22.
11. Ibelings M.M.S., Bruining H.A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: acquisition and risk of death in patients in the intensive care unit. Eur J Surg 1998; 164:411-18.
12. Law M.R., Gill O.N. Hospital acquired infection with methicillin-resistant and methicillin-sensitive staphylococci. Epidemiol Infect 1988; 101:623-9.
13. Pujol M., Pena C., Pallares R., et al. Risk factors for nosocomial bacteraemia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13:96-102.
14. Merrer J., Santoli F., Vecchi C., et al. Colonization pressure and risk of acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21:718-23.
15. Tverdek F.P., Crank C.W., Segreti J. Antibiotic therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critical care. Crit Care Clin. 2008 ;24:249-60.
16. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Information Supplement M 100-S16. 2006; 26(3).
17. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie Communiqué 2006 (Edition de Janvier 2006).
18. Богданович Т.М., Страчунский Л.С. Мупиноцин: уникальный антибиотик для местного применения. Клин микробиол антимикроб химиотер 1999; 1(1):57-65.
19. Kim M., Hwang S. H., Pyo Y. et al. Clonal spread of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a University Hospital in Korea. J Clin Microbiol. 2002; 40:1376-80.
20. Presterl E., Mueller-Urli P., Grisold A., et al. Ciprofloxacin- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* susceptible to moxifloxacin, levofloxacin, teicoplanin, vancomycin and linezolid. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20:486-9.
21. Henwood C.J., Livermore D.M., Johnson A.P., et al. Susceptibility of gram-positive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including linezolid. The Linezolid Study Group. J Antimicrob Chemother 2000; 46:931-40.
22. O'Neill A.J., Larsen A.R., Skov R., et al. Characterization of the epidemic European fusidic acid-resistant impetigo clone of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2007; 45:1505-10.
23. Osterlund A., Eden T., Olsson-Liljequist B., et al. Clonal spread among Swedish children of a *Staphylococcus aureus* strain resistant to fusidic acid. Scand J Infect Dis 2002; 34:729-34.
24. El-Zimaity D., Kearns A. M., Dawson S. J., et al. Survey, characterization and susceptibility to fusidic acid of *Staphylococcus aureus* in the Carmarthen area. J Antimicrob Chemother 2004; 54:441-6.
25. Mason B.W., Howard A.J., Magee J.T. Fusidic acid resistance in community isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* and fusidic acid prescribing. J Antimicrob Chemother 2003; 51:1033-6.
26. Turnidge J., Collignon P. Resistance to fusidic acid. Int J Antimicrob Agents 1999; 12 (Suppl 2):35-44.
27. Samra Z., Gadba R., Ofir O. Antibiotic susceptibility and phage typing of methicillin-resistant and -sensitive *Staphylococcus aureus* clinical isolates at the period during 1991-1997. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20:427-7.
28. O'Neill A.J., Cove J.H., Chopra I. Mutation frequencies for resistance to fusidic acid and rifampicin in *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2001; 47:647-50.
29. Rennie R.P. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to fusidic acid: Canadian data. J Cutan Med Surg 2006;10:277-80.
30. Peeters K. A., Mascini E. M., Blok H. E., et al. Increase in rate of resistance to fusidic acid among *Staphylococcus aureus* isolates from patients admitted with atopic dermatitis. Ned Tijdschr Geneesk 2002; 46:2100-1.
31. Upton A., Lang S., Heffernan H. Mupirocin and *Staphylococcus aureus*: a recent paradigm of emerging antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother 2003; 51:613-7.
32. Rossney A., O'Connell S. Emerging high-level mupirocin resistance among MRSA isolates in Ireland. Eurosurveillance 2008; 13(14).
33. Orrett F. A. The emergence of mupirocin resistance among clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus*

- aureus* in Trinidad: a first report. Jpn J Infect Dis 2008; 61:107-10.
34. Kochman M., Fordymacki P., Lawrynowicz-Paciorek M., et al. Susceptibility to selected chemotherapeutics of *Staphylococcus aureus* strains resistant to methicillin isolated from clinical materials in the years 1991-1992 and 1997. Med Dosw Mikrobiol 1999; 51:187-98.
 35. Pérez-Fontán M., Rosales M., Rodríguez-Carmona A., et al. Mupirocin resistance after long-term use for *Staphylococcus aureus* colonization in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 2002; 39:337-41.
 36. Yamaguchi K., Ohno A., Ishii Y., et al. *In-vitro* susceptibilities to levofloxacin and various antibacterial agents of 18,639 clinical isolates obtained from 77 centers in 2004. Jpn J Antibiot 2006; 59:428-51.
 37. Zhanel G.G., DeCorby M., Laing N., et al. Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care units in Canada: results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) study, 2005-2006. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:1430-7.
 38. Nishijima S., Kurokawa I. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from skin infections. Int J Antimicrob Agents 2002; 19:241-3.
 39. Jorgensen J.H. Laboratory and epidemiologic experience with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the USA. Eur J Clin Microbiol 1986; 5:693-6.
 40. Guerin F., Buu-Hoi A., Mainardi J.-L., et al. Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in Parisian hospital. J Clin Microbiol 2000; 38:2985-8.
 41. Rohani M.Y., Raudzah A., Lau M.G., et al. Susceptibility pattern of *Staphylococcus aureus* isolated in Malaysian hospitals. Int J Antimicrob Agents 2000; 13:209-13.
 42. Swarz M.N. Use of antimicrobial agents and drug resistance. N Engl J Med 1997; 337:491-2.