

Антибиотикорезистентность штаммов *S. aureus*, выделенных у детей раннего возраста с инфекциями кожи и мягких тканей

Г.К. Решедько^{2,3}, Т.Г. Авдеева¹, О.С. Стунжас^{1,2}, Н.В. Иванчик³

¹ Кафедра поликлинической педиатрии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск, Россия

² Кафедра клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск, Россия

³ НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

В данной статье рассматриваются проблемы наиболее значимых возбудителей инфекций кожи и мягких тканей, а также фармакодинамические параметры антибиотиков в отношении ведущего возбудителя – *S. aureus*. В ходе исследования были изучены 80 клинических штаммов *S. aureus*, выделенных в 2006–2008 гг. от пациентов в возрасте от 0 до 3 лет, обратившихся по поводу ИКМТ в детские поликлиники г. Смоленска. Методом серийных разведений в агаре исследована чувствительность выделенных штаммов к фузидиевой кислоте, гентамицину, мупироцину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, эритромицину, клиндамицину, линкомицину, тетрациклину, хлорамфениколу, триметоприму/сульфаметоксазолу, ванкомицину, линезолиду, рифампицину, оксациллину и нетилмицину. Максимальной активностью обла-

дали линезолид, ванкомицин, мупироцин, фузидиевая кислота, нетилмицин и триметоприм/сульфаметоксазол, к которым были чувствительны все штаммы *S. aureus*. Выявлена высокая частота резистентности выделенных штаммов к ципрофлоксацину (32%), тетрациклину (31%); хлорамфениколу (26,5%), клиндамицину (21%), эритромицину (26%), гентамицину (16%) и левофлоксацину (16%). Доля метициллинорезистентных стафилококков (MRSA) составила 16%. На основании чувствительности *S. aureus* к антимикробным препаратам предложены антибиотики для эффективной эмпирической терапии инфекций кожи и мягких тканей у детей раннего возраста в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: дети раннего возраста, инфекции кожи и мягких тканей, *S. aureus*, чувствительность, антибактериальная терапия.

Antimicrobial Resistance of *S. aureus* Isolated from Infants with Skin and Soft Tissue Infections

G.K. Reshedko^{1,2}, T.G. Avdeeva¹, O.S. Stunzhas¹, N.V. Ivanchik²

¹ Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

The most common pathogens of skin and soft tissue infections (SSTI) as well as pharmacodynamics parameters of different antimicrobials against *S. aureus* are considered in this paper. A total of 80 clinical *S. aureus*

isolates obtained from children (0 to 3 years of age) with SSTI in Smolensk outpatient clinics during 2006–2008 were tested. Susceptibility testing was performed by agar dilution method using the following antimicrobial agents: fusidic acid, gentamicin, mupirocin, ciprofloxacin, levofloxacin, erythromycin, clindamycin, lincomycin, tetracycline, chloramphenicol, co-trimoxazole, vancomycin, linezolid, rifampicin, oxacillin, netilmicin. The most *in vitro* active antimicrobials (susceptibility 100%) were

Контактный адрес:

Галина Константиновна Решедько

Эл. почта: Galina.Reshedko@antibiotic.ru

linezolid, vancomycin, mupirocin, fusidic acid, netilmicin, and co-trimoxazole. High resistance rates among tested *S. aureus* isolates were observed for ciprofloxacin (32%), tetracycline (31%), chloramphenicol (26.5%), clindamycin (21%), erythromycin (26%), gentamicin (16%), and levofloxacin (16%). Incidence of methicillin-resistant

S. aureus (MRSA) was 16%. Based on the susceptibility testing results, appropriate antimicrobials for empiric therapy of infants with SSTI in outpatient settings were proposed.

Key words: infants, skin and soft tissue infections, *S. aureus*, susceptibility, antimicrobial therapy.

Введение

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) относятся к наиболее часто встречающимся видам инфекций, причем в большинстве случаев это неосложненные поверхностные ИКМТ. В связи с этим микробиологическая диагностика обычно не проводится и соответственно этиология остается невыясненной. Поэтому практически во всех случаях антибактериальная терапия в условиях поликлиники назначается эмпирически.

При неосложненных амбулаторных ИКМТ у детей антибактериальные препараты часто назначаются местно как в виде монотерапии, так и дополнительно к системной терапии. Успех антибактериальной терапии зависит от правильного выбора антибиотика, который возможен только при наличии информации о чувствительности предполагаемого возбудителя. В то же время в большинстве случаев терапия начинается эмпирически, в связи с чем необходимо располагать локальными данными об эпидемиологии антибиотикорезистентности.

Грамположительные микроорганизмы являются основной причиной ИКМТ, наиболее частые возбудители – *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, стрептококки групп С и G [1].

S. aureus является ведущим возбудителем фурункулеза, карбункулов, импетиго, абсцессов, флегмоны, целлюлита, послеоперационной раневой инфекции. Так, 75–90,8% пиодермий и 80% импетиго имеют стафилококковую этиологию [2–4].

В последние годы отмечается рост резистентности *S. aureus* к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике, причем частота резистентности может значительно различаться в разных странах и географических регионах. Основную проблему представляют метициллинорезистентные штаммы, которые устойчивы не только ко всем β -лактамам, но и ко многим другим группам антибиотиков [5]. Тревожным фактом является появление и распространение метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) не только среди возбудителей нозокомиальных, но и внебольничных инфекций [6, 7].

В то же время, если для системной терапии стафилококковых инфекций арсенал препаратов,

обладающих высокой активностью в отношении *S. aureus*, относительно широк, то спектр препаратов, доступных в формах для местного применения, ограничен. Более того, к большинству таких препаратов (тетрациклины, аминогликозиды, линкозамиды и др.) часто встречается резистентность [4].

Сложности при проведении антибактериальной терапии грамположительных инфекций также связаны с одновременным повсеместным ростом резистентности возбудителей этих инфекций и частым выделением мультирезистентных штаммов с ассоциированной устойчивостью к гентамицину, макролидам, линкозамидам и фторхинолонам. В конце 90-х годов стали поступать сообщения о выделении штаммов стафилококков с промежуточной чувствительностью к ванкомицину. В это же время в США стали появляться штаммы энтерококков, устойчивые не только к ампициллину, но и к гликопептидам [8–10]. Появление MRSA и штаммов *S. pyogenes*, резистентных к макролидам, превратилось в важную проблему, так как оба микроорганизма являются возбудителями различных ИКМТ, нуждающихся в антимикробной терапии.

Целью данного исследования явилось изучение активности антибиотиков в отношении клинических штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов раннего детского возраста, обратившихся в детские консультативные поликлиники по поводу неосложненных инфекций кожи и мягких тканей.

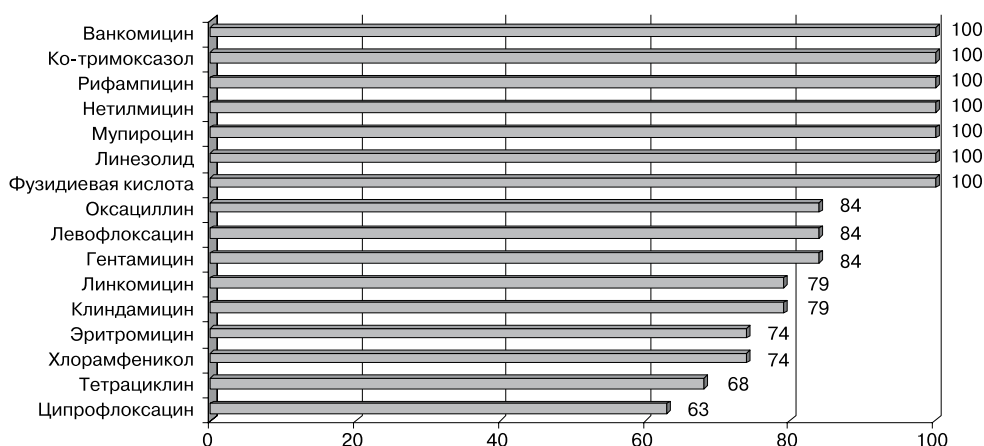
Материал и методы исследования

В исследование были включены 80 клинических штаммов *S. aureus*, выделенных в 2006–2008 гг. от пациентов в возрасте от 0 до 3 лет, обратившихся за амбулаторной помощью по поводу ИКМТ в детские консультативные поликлиники г. Смоленска.

Изучена чувствительность микроорганизмов к 16 антибактериальным препаратам, доступным в формах, как для местного, так и системного применения – гентамицину, клиндамицину, линкомицину, мупироцину, тетрациклину, фузидиевой кислоте, хлорамфениколу, ципрофлоксацину, эритромицину, а также к препаратам в формах для системного применения – ванкомицину, нетилмицину, оксациллину, рифампицину, триметоприму/сульфаме-

Таблица 1. Чувствительность к антибиотикам штаммов *S. aureus*, выделенных от детей раннего возраста с ИКМТ

Антибиотик	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Количество штаммов, %		
			S	I	R
Ванкомицин	1	1	100	0	0
Гентамицин	0,5	64	84	0	16
Клиндамицин	0,125	512	79	0	21
Левифлоксацин	0,125	8	84	0	16
Линезолид	1	1	100	0	0
Линкомицин	1	512	79	0	21
Мупироцин	0,125	0,125	100	0	0
Нетилмицин	0,25	2	100	0	0
Оксациллин	0,5	32	84	0	16
Рифампицин	0,015625	0,015625	100	0	0
Тетрациклин	0,25	32	68	0	31
Триметоприм/сульфаметоксазол	0,0625	0,0625	100	0	0
Хлорамфеникол	8	64	74	0	26
Фузидиевая кислота	0,0625	0,0625	100	0	0
Ципрофлоксацин	1	32	63	5	32
Эритромицин	0,25	512	74	0	26



Частота выделения штаммов *S. aureus*, чувствительных к антибиотикам (в %).

токсазолу. Чувствительность определяли методом серийных разведений в агаре в соответствии рекомендациями Национального комитета по клиническому и лабораторным стандартам США (CLSI) [11].

Чашки с агаром инокулировали бактериальной взвесью с помощью многоканального инокулятора (Mast Diagnostics Ltd, UK) и инкубировали в атмосферных условиях при температуре 35 °С. Результаты определения чувствительности оценивали в соответствии с рекомендациями CLSI (2008) за исключением: фузидиевой кислоты, чувствительность к которой оценивалась в соот-

ветствии с рекомендациями Комитета по антибиотикам французского общества микробиологов (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) [12], мупироцина – в соответствии с рекомендациями производителя [13] и линкомицина. Контроль качества определения чувствительности проводили с использованием штамма *S. aureus* ATCC 29213.

Результаты исследования

Среди протестированных антибиотиков наибольшей активностью обладали ванкомицин, линезолид,

Таблица 2. Распределение штаммов *S. aureus* по значениям МПК изученных антибиотиков

Антибиотик	МПК, мг/л														
	0,015	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	512	
Хлорамфеникол							5	5	49			16	5		
Ципрофлоксацин					21	29	4	13			13				
Клиндамицин		6	57											17	
Эритромицин		6		53										21	
Фузидиевая кислота		80													
Гентамицин					62		5					13			
Левифлоксацин			49	5	13				13						
Линкомицин				5		53	5							17	
Линезолид						80									
Мупироцин			80												
Нетилмицин			13	54			13								
Оксациллин			5	9	40	12				5	9				
Рифампицин	80														
Тетрациклин			5	49								26			
Ко-тримоксазол	6	74													
Ванкомицин				5	29	46									

фузидиевая кислота, мупироцин, триметоприм/сульфаметоксазол и нетилмицин, к которым были чувствительны все выделенные штаммы (табл. 1, рисунок).

Выявлена высокая частота устойчивости к ципрофлоксацину – 32% (5% – умеренно резистентны), тетрациклину – 31%, хлорамфениколу – 26%, клиндамицину – 21%, эритромицину – 26%; по 16% штаммов оказались резистентны к гентамицину и левофлоксацину. Из 80 штаммов нечувствительными к оксациллину были 20 штаммов, что составило 16%.

Распределение МПК антибиотиков в отношении *S. aureus* представлено в табл. 2.

Наблюдаемый в последние годы рост частоты антибиотикорезистентности выдвигает повышенные требования к антибактериальной терапии. Основным фактором, ограничивающим эффективность антибиотиков, является формирование и распространение устойчивой микрофлоры.

Из исследованных штаммов 36 (45%) обладали множественной резистентностью, т.е. были устойчивы к 3 и более антибактериальным препаратам. При исследовании штаммов, устойчивых к хлорамфениколу, выявлена высокая частота устойчивости их к ципрофлоксацину – 21/21 (100%), эритромицину – 17/21 (80%), гентамицину – 13/21 (60%), левофлоксацину – 13/21 (60%), линкомицину – 17/21 (80%), оксациллину – 13/21 (60%), тетрациклину – 13/21 (60%). Штаммы MRSA были в абсолютном большинстве случаев устойчивы к

ципрофлоксацину, левофлоксацину, тетрациклину, гентамицину, хлорамфениколу, 8/12 (66,6%) штаммов были резистентны к эритромицину. При этом штаммы, резистентные к оксациллину, сохраняли чувствительность к клиндамицину.

Штаммы *S. aureus*, нечувствительные к эритромицину, обладали резистентностью к левофлоксацину, оксациллину, тетрациклину и гентамицину – 8/20 (40%), ципрофлоксацину и хлорамфениколу – 16/20 (80%), при сохранении чувствительности к клиндамицину.

Штаммы, резистентные к тетрациклину, были устойчивы к левофлоксацину, гентамицину, хлорамфениколу и оксациллину в 50% случаев (12/24), клиндамицину и эритромицину – в 33,3% случаев (8/24), ципрофлоксацину – в 66,6% (16/24).

Из 28 штаммов, устойчивых к ципрофлоксацину, 12 (42,8%) обладали устойчивостью к левофлоксацину, оксациллину и гентамицину, в то же время 16 (57,1%) штаммов были резистентны к тетрациклину и эритромицину. К хлорамфениколу и клиндамицину были нечувствительны 20/28 (71,4%) и 4/28 (14,2%), штаммов соответственно.

Штаммы, устойчивые к клиндамицину, были нечувствительны к тетрациклину и ципрофлоксацину – в 50% (8/16) и 25% (4/16) случаев.

Данные по перекрестной резистентности выделенных штаммов представлены в табл. 3.

Таблица 3. Перекрестная резистентность штаммов *S. aureus*, выделенных от детей раннего возраста с ИКМТ (в %)

Антибиотик	Число устойчивых штаммов	% от общего количества	Левифлоксацин	Оксациллин	Тетрациклин	Гентамицин	Хлорамфеникол	Ципрофлоксацин	Клиндамицин	Эритромицин
Хлорамфеникол	21	26,3	60	60	60	60	100	100	0	80
Ципрофлоксацин	28	36,8	42,8	42,8	57,1	42,8	71,4	100	14,2	57,1
Клиндамицин	16	21,0	0	0	50	0	0	25	100	0
Эритромицин	20	26,3	40	40	40	40	80	80	0	100
Гентамицин	12	15,7	100	100	100	100	100	100	0	66,6
Левифлоксацин	12	15,7	100	100	100	100	100	100	0	66,6
Оксациллин	12	15,7	100	100	100	100	100	100	0	66,6
Тетрациклин	24	31,5	50	50	100	50	50	66,6	33,3	33,3

Обсуждение результатов

Основной эффективной эмпирической антибиотикотерапии, как системной, так и местной, являются данные об антибиотикорезистентности.

В ходе исследования было выявлено, что на долю MRSA среди выделенных возбудителей у детей раннего возраста с инфекциями кожи и мягких тканей пришлось 16%. Поскольку систематических исследований распространенности MRSA при неосложненных амбулаторных ИКМТ у детей от 0 до 3 лет в России, как и в других странах, не проводилось, трудно сопоставить полученные данные с выявленным уровнем [14,15]. Однако следует учитывать, что внебольничные штаммы MRSA становятся частыми возбудителями ИКМТ в ряде регионов. Так, согласно результатам проспективного исследования, предпринятого американскими учеными, внебольничные штаммы MRSA, выделенные у городских пациентов, обратившихся в отделения неотложной помощи, являются основными возбудителями ИКМТ [16]. Это следует учитывать при ведении таких больных: проводить контроль за частотой распространенности MRSA не только в глобальном масштабе, но и на локальном уровне. Такие данные позволят разработать меры по профилактике дальнейшего распространения резистентности и, самое главное, помогут разработать стандарты терапии, адаптированные к локальным данным.

Учитывая вышеизложенное, бета-лактамы антибиотиков, такие как цефалоспорины, в некоторых странах и регионах нельзя считать адекватным средством эмпирической терапии ИКМТ. Для лечения данной группы инфекций следует использовать такие препараты, как триметоприм/сульфаметокса-

зол (ко-тримоксазол), клиндамицин или ванкомицин [16–18].

В рамках нашего исследования не был произведен молекулярно-генетический анализ полученных штаммов, в связи с чем невозможно сказать, являются ли они типичными внебольничными MRSA.

Среди протестированных антибиотиков высокую активность продемонстрировала фузидиевая кислота, к которой были чувствительны все исследованные штаммы, несмотря на то что данный препарат давно и достаточно широко используется в некоторых регионах. По данным зарубежной литературы, резистентность к фузидиевой кислоте также встречается редко. Обычно она не превышала 2–5% и значительно не возрастала в последние годы [19–22].

Другим высокоактивным антибиотиком был мупиноцин, к которому чувствительны 100 % протестированных штаммов, в том числе все MRSA. В то же время, по данным литературы, число штаммов *S. aureus*, устойчивых к мупиноцину, в последние годы возрастает, что, вероятно, связано с широким его использованием во многих странах [16, 17].

Высокоактивными оказались также ванкомицин, рифампицин, триметоприм/сульфаметоксазол, нетилимицин и линезолид. Чувствительность к ним проявили 100 % выделенных штаммов, однако применение этих препаратов в амбулаторной практике для исследуемого контингента пациентов (дети раннего возраста) нежелательно по причине того, что в амбулаторную сеть обращаются пациенты с легкими и среднетяжелыми формами заболевания, не требующими системной антибиотикотерапии.

Остальные протестированные антибиотики проявляли более низкую активность. Так, к хло-

рамфениколу, ципрофлоксацину, клиндамицину, эритромицину, гентамицину, левофлоксацину, линкомицину и тетрациклину было нечувствительно несколько более 30% штаммов, что не позволяет рекомендовать эти антибиотики для эмпирической антибиотикотерапии ИКМТ. В целом подобная ситуация отмечается и во многих других странах мира, где резистентность к макролидам, аминогликозидам, тетрациклинам и линкозамидам широко распространена [4, 18–20].

В то же время резистентность к хлорамфениколу в России выше (43,1%), чем в зарубежных странах [19, 20]. Это, по-видимому, объясняется тем, что в большинстве стран мира этот антибиотик не

применяется в течение нескольких десятилетий. В России он очень широко используется не только для системной терапии, но и входит в состав таких «популярных» средств для местного применения, как левомеколь, левосин, кортикомицетин, левовинизоль, фулевил, линимент синтомицина.

Таким образом, в качестве препаратов выбора для местной терапии ИКМТ, вызванных *S. aureus*, у детей раннего возраста в амбулаторных условиях следует рекомендовать фузидиевую кислоту и мупирицин. Необходимо вести активный поиск новых антимикробных препаратов для местной терапии стафилококковых инфекций.

Литература

1. O'Brien F., Pearman J., Gracey M., Riley T., Grubb W. Community strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involved in a hospital outbreak. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2858-62.
2. Каламкарян А.А., Архангельская Е.И., Глухенький Б.Т., Масюкова С.А. Кожные и венерические болезни. Под редакцией Скрипкина Ю.К., Мордовцева В.Н. 2-е изд. Москва: Медицина; 1999. Т. 1. с. 213-57.
3. Trilla A., Miro J.M. Identifying high risk patients for *Staphylococcus aureus* infections: skin and soft tissue infections. *J Chemother* 1995; 7 (Suppl 3):37-43.
4. Mandell L.A. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Raphael D., editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 306-7.
5. Jorgensen J.H. Laboratory and epidemiologic experience with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the USA. *Eur J Clin Microbiol* 1986; 5:693-6.
6. Kallen A., Driscoll T., Thornton S., Olson P., Wallace M. Increase in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a naval medical center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:223-6.
7. Gosbell I.B., Mercer J.L., Neville S.A., Chant K.G., Munro R. Community-acquired, non-multiresistant oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (NORSA) in south western Sydney. *Pathology* 2001; 33:206-10.
8. Nishijima S., Kurokawa I. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from skin infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19:241-3.
9. 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.
10. 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.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twelfth informational supplement. CLSI Document M100-S4. 2008; 22(1).
12. Statement 1996 CA-SFM. Zone sizes and MIC breakpoints for non-fastidious organisms. *Clin Microbiol Infect* 1996; 2 (Suppl 1):46-9.
13. Богданович Т.М., Страчунский Л.С. Мупирицин: уникальный антибиотик для местного применения. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 1999; 1(1):57-65.
14. Kochman M., Fordymacki P., Lawrynowicz-Pacior M., et al. Susceptibility to selected chemotherapeutics *Staphylococcus aureus* strains resistant to methicilline isolated from clinical materials in the years 1991-1992 and 1997. *Med Dosw Microbiol* 1999; 51:187-98.
15. Perez-Fontan M., Rosales M., Rodriguez-Carmona A., Falcon T.G., Valdes F. Mupirocin resistance after long-term use for *Staphylococcus aureus* colonization in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:337-41.
16. Frazee B.W., Lynn J., Charlebois E.D., Lambert L., Lowery D., Perdreau-Remington F. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and soft tissue infections. *Ann Emerg Med* 2005; 45(3): 311-20.
17. Swarz M.N. Use of antimicrobial agents and drug resistance. *N Engl J Med* 1997; 337:491-2.
18. Белькова Ю.А. Фузидовая кислота в современной клинической практике. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2001; 4:324-38.
19. Reynolds J.I.F., editor. Martindall the extra pharmacopoeia. 31st ed. London: Royal Pharmaceutical Society; 1996. p. 233-5.
20. Turnidge J., Collignon P. Resistance to fusidic acid. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12 (Suppl 2):35-44.
21. 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.
22. 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.