

УДК 615.28.015.8+579.862.1.044

Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II

Р.С. Козлов¹, О.В. Сивая¹, К.В. Шпынев¹, О.И. Кречикова¹, И.В. Гудков¹, Е.Д. Агапова², С.М. Розанова³, Н.М. Фурлетова⁴, Л.В. Гудкова⁵, Е.Н. Гугуцидзе⁶, Р.Р. Егорова⁷, В.Н. Ильина⁸, Л.К. Катосова⁹, Ф.К. Манеров¹⁰, Н.Е. Марусина¹¹, И.Г. Мултых¹², Г.И. Нехаева¹³, Н.М. Нуртдинова¹⁴, Е.А. Ортенберг¹⁵, Ш.Х. Палютин¹⁶, И.В. Смирнов¹⁷, Е.В. Щетинин¹⁸, С.М. Штурмина¹⁹, Г.Я. Ценева²⁰, Л.С. Страчунский¹

¹ НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск

² Областная детская клиническая больница, Иркутск

³ Городской центр лабораторной диагностики болезней матери и ребенка, Екатеринбург

⁴ Городская клиническая больница № 23 им. «МедСанТруд», Москва

⁵ Областная клиническая больница, Томск

⁶ Центральная клиническая больница Управления делами Президента РФ, Москва

⁷ Республиканская больница № 1, Якутск

⁸ Областная клиническая больница, Новосибирск

⁹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

¹⁰ Детская клиническая больница № 4, Новокузнецк

¹¹ Детская республиканская клиническая больница, Казань

¹² Краевой диагностический центр, Краснодар

¹³ Городская клиническая больница № 10 «Электроника», Воронеж

¹⁴ Детская республиканская клиническая больница, Уфа

¹⁵ Кафедра клинической фармакологии, Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень

¹⁶ Клиническая инфекционная больница № 1, Ярославль

¹⁷ Кафедра микробиологии Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Рязань

¹⁸ Кафедра клинической фармакологии Ставропольской государственной медицинской академии, Ставрополь

¹⁹ Городской центр санитарно-эпидемиологического надзора, Ковров

²⁰ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера, Санкт-Петербург

Изучены уровень, структура и фенотипы резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антимикробным препаратам в различных регионах России, и прослежена их динамика в период 1999–2005 гг.

В исследование включено 1704 штамма *S. pneumoniae*, выделенных в 23 городах Центрального, Северо-Западного, Южного,

Приволжского, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов России. Чувствительность к 17 антимикробным препаратам определялась методом микроразведений в бульоне в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов/Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (CLSI/NCCLS).

Исследование показало, что бета-лактамы сохраняют высокую активность в отношении пневмококков: в 1999–2003 гг. резистентными к пенициллину, амоксицилли-

Контактный адрес:
Роман Сергеевич Козлов
roman@antibiotic.ru

ну, амоксициллину/клавуланату и цефтриаксону (цефотаксиму) были 9,7, 0,1, 0 и 1,8% штаммов, в 2004–2005 гг. – соответственно 8,1, 0,3, 0,3 и 2% штаммов. Для макролидов эти показатели колебались от 2,0 до 8,2% в 1999–2003 гг. и от 4,3 до 6,6% в 2004–2005 гг. Уровень резистентности к клиндамицину в указанные периоды составил соответственно 2,9 и 3,6%. Чувствительность к хлорамфениколу варьировала в пределах 92,3–94,1%. В течение 1999–2005 гг. сохранялся высокий уровень резистентности к тетрациклину (27,3–29,6%). Резистентность к ко-тримоксазолу повысилась с 31,7 в 1999–2003 гг. до 40,8% в 2004–2005 гг. ($p < 0,0001$). Ванкомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин сохраняют высокую активность в

отношении пневмококков. Уровень полирезистентности составил 11,8% устойчивых штаммов в 1999–2003 гг. и 9,6% – в 2004–2005 гг. Таким образом, бета-лактамы (пенициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон/цефотаксим), макролиды, линкозамиды, левофлоксацин, моксифлоксацин, хлорамфеникол и ванкомицин являются наиболее активными препаратами в отношении *S. pneumoniae*. Высокая резистентность к ко-тримоксазолу и тетрациклину диктует необходимость ограничения использования данных препаратов для лечения пневмококковых инфекций.

Ключевые слова. *Streptococcus pneumoniae*, резистентность к антимикробным препаратам.

Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia in 1999–2005: Results of Multicentre Prospective Studies PEHASus-I and PEHASus-II

R.S. Kozlov¹, O.V. Sivaya², K.V. Shpynev¹, O.I. Kretchikova¹, I.V. Gudkov¹, E.D. Agapova², S.M. Rozanova³, N.M. Furletova⁴, L.V. Gudkova⁵, E.N. Gugutsidze⁶, R.R. Egorova⁷, V.N. Ilyina⁸, L.K. Katosova⁹, F.K. Manerov¹⁰, N.E. Marusina¹¹, I.G. Mulykh¹², G.I. Nekhaeva¹³, N.M. Nurtdinova¹⁴, E.A. Ortenberg¹⁵, Sh.H. Palyutin¹⁶, I.V. Smirnov¹⁷, E.V. Schetinina¹⁸, S.M. Shturmina¹⁹, G.Ya. Tseneva²⁰, L.S. Stratchounski¹

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk

² Regional Children Clinical Hospital, Irkutsk

³ Diagnostic Centre of Laboratory Diagnosis of Infections, HIV & Health Safety of Mothers and Children, Ekaterinburg

⁴ City Clinical Hospital No. 23, Moscow

⁵ Regional Clinical Hospital, Tomsk

⁶ Central Clinical Hospital of Management Department of president of Russian Federation, Moscow

⁷ Republic Hospital No. 1, Yakutsk

⁸ Regional Clinical Hospital, Novosibirsk

⁹ Scientific Centre of Children Health of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

¹⁰ Children Clinical Hospital No. 4, Novokuznetsk

¹¹ Children Medical Centre, Kazan

¹² Krasnodar Regional Diagnostic Centre, Krasnodar

¹³ City Clinical Hospital No. 10, Voronezh

¹⁴ Children Republic Clinical Hospital, Ufa

¹⁵ Department of Clinical Pharmacology, Tyumen State Medical Academy, Tyumen

¹⁶ Clinical Infectious Hospital No. 1, Yaroslavl

¹⁷ Department of Microbiology State Medical University named under I.P. Pavlov, Ryazan

¹⁸ Department of Clinical Pharmacology Stavropol State Medical Academy, Stavropol

¹⁹ City Center for Sanitary and Epidemiological Control, Kovrov

²⁰ Institute of Epidemiology and Microbiology named under L. Pasteur, Saint Petersburg

Objective: To assess the level, structure and phenotypes of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in different regions of Russia and to evaluate their dynamics in period from 1999 to 2005.

Materials and methods: A total of 1704 *S. pneumoniae* from 23 cities of Central, North-Western, Southern, Privolzhsk, Ural, Siberian and Far-Eastern regions of Russia were included into the study from 1999 to 2005. Susceptibility to 17 antimicrobials was determined by

microdilution in accordance with Clinical and Laboratory Standards Institute/National Committee for Clinical Laboratory Standards (CLSI/NCCLS).

Results: β -Lactams retained high activity against *S. pneumoniae*: resistance to penicillin, amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid and ceftriaxone/cefotaxime was 9.7%, 0.1%, 0%, 1.8% in 1999–2003 and 8.1%, 0.3%, 0.3%, and 2% in 2004–2005, respectively. Resistance to macrolides varied from 2.0% to 8.2% in 1999–2003

and from 4.3% to 6.6% in 2004–2005. Proportion of clindamycin-resistant isolates in above mentioned periods was 2.9% and 3.6%. Susceptibility to chloramphenicol varied from 92.3% to 94.1%. Resistance to tetracycline was high during 1999–2005 (27.3–29.6%). Resistance to co-trimoxazole increased from 31.7% in 1999–2003 to 40.8% in 2004–2005 ($p < 0.0001$). Vancomycin, levofloxacin, moxifloxacin retained high activity against *S. pneumoniae*. Proportion of multiresistant *S. pneumoniae* was 11.8% in 1999–2003 and 9.6% in 2004–2005.

Введение

Streptococcus pneumoniae является одним из основных возбудителей внебольничной пневмонии, обострений хронического бронхита, острого среднего отита и острого синусита. В России, по данным официальной статистики ежегодно регистрируется около 400 000 случаев пневмонии, хотя их предполагаемое число превышает 1 500 000; при этом пневмококк является основным среди бактериальных возбудителей [1]. В этиологии около трети случаев острого среднего отита главная роль отводится также пневмококку [2]. Помимо вышеперечисленных заболеваний *S. pneumoniae* может вызывать менингит, бактериемию, первичный перитонит. Пневмококковые менингиты занимают ведущее место в структуре бактериальных менингитов неменингококковой этиологии [3].

Отмечаемое во многих странах нарастание антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* оказывает влияние на выбор препаратов для эмпирической терапии. Для оптимизации эмпирической терапии пневмококковых инфекций требуются достоверные региональные и локальные данные о резистентности возбудителя к антимикробным препаратам, которые могут быть получены путем мониторинга резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в различных регионах России.

Исследование чувствительности пневмококков, относящихся к «привередливым» микроорганизмам, является трудоемким и дорогостоящим процессом, требующим специальных питательных сред и реагентов. В связи с этим рациональным подходом является проведение проспективных многоцентровых микробиологических исследований с централизованным определением чувствительности выделенных микроорганизмов в референтной лаборатории. Для обеспечения возможности сопоставления получаемых данных с результатами международных исследований, критически важным является использование общепринятых рекомендаций и критериев интерпретации результатов, в частности метода микроразведений в бульоне и

Conclusions. β -Lactams (penicillin, amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid and ceftriaxone/cefotaxime), macrolides, lincosamides, levofloxacin, moxifloxacin, chloramphenicol and vancomycin were the most active against *S. pneumoniae*. High resistance to co-trimoxazole and tetracycline dictates the necessity to limit the use of these antimicrobials for the treatment of pneumococcal infections.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, antimicrobial resistance.

критериев Института клинических и лабораторных стандартов/Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (*Clinical and Laboratory Standards Institute/National Committee for Clinical Laboratory Standards – CLSI/NCCLS*).

Целью данного исследования явилось изучение уровня, структуры и фенотипов резистентности к антимикробным препаратам *S. pneumoniae*, выделенных в различных регионах России, а также оценка их в динамике в период с 1999 по 2005 гг.

Материал и методы исследования

ПеГАС-I (фаза «А» [1999–2000 гг.], фаза «Б» [2001–2003 гг.]) и ПеГАС-II (2004–2005 гг.) являются проспективными многоцентровыми микробиологическими исследованиями. В ПеГАС-I принимали участие 27 центров из различных городов (рис. 1, а) Центрального (Москва – 6 центров, Ковров, Рязань, Смоленск, Ярославль), Северо-западного (Санкт-Петербург – 3 центра), Южного (Краснодар, Ставрополь), Приволжского (Казань, Нижний Новгород – 2 центра, Уфа), Уральского (Екатеринбург, Тюмень, Челябинск), Сибирского (Иркутск, Новокузнецк, Новосибирск, Томск) и Дальневосточного (Якутск) федеральных округов России. В 2004–2005 гг. в исследовании участвовали 20 центров (рис. 1, б) Центрального (Москва – 4 центра, Воронеж, Смоленск, Ярославль), Северо-западного (Вологда), Южного (Краснодар), Приволжского (Казань, Пенза), Уральского (Екатеринбург – 2 центра), Сибирского (Иркутск, Новокузнецк, Новосибирск, Томск – 2 центра) и Дальневосточного (Хабаровск, Якутск) федеральных округов России.

В каждом из центров проводился отбор последовательных клинически значимых штаммов пневмококков, выделенных от пациентов с инфекциями различной локализации.

Центры-участники были обеспечены Колумбийским агаром (bioMerieux, Франция), дисками с оптохином (bioMerieux, Франция) для предварительной идентификации микроорганизмов и транспортной

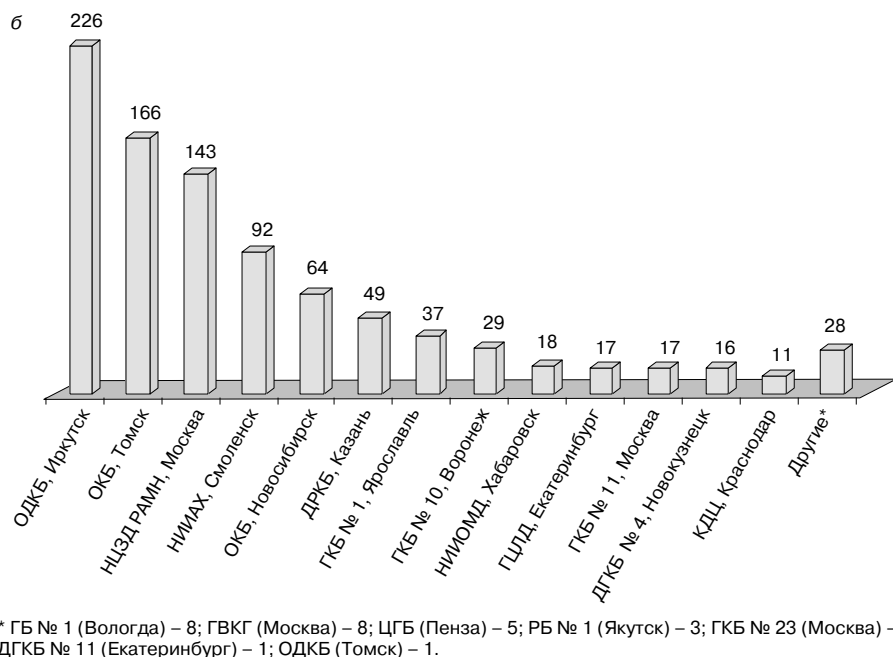
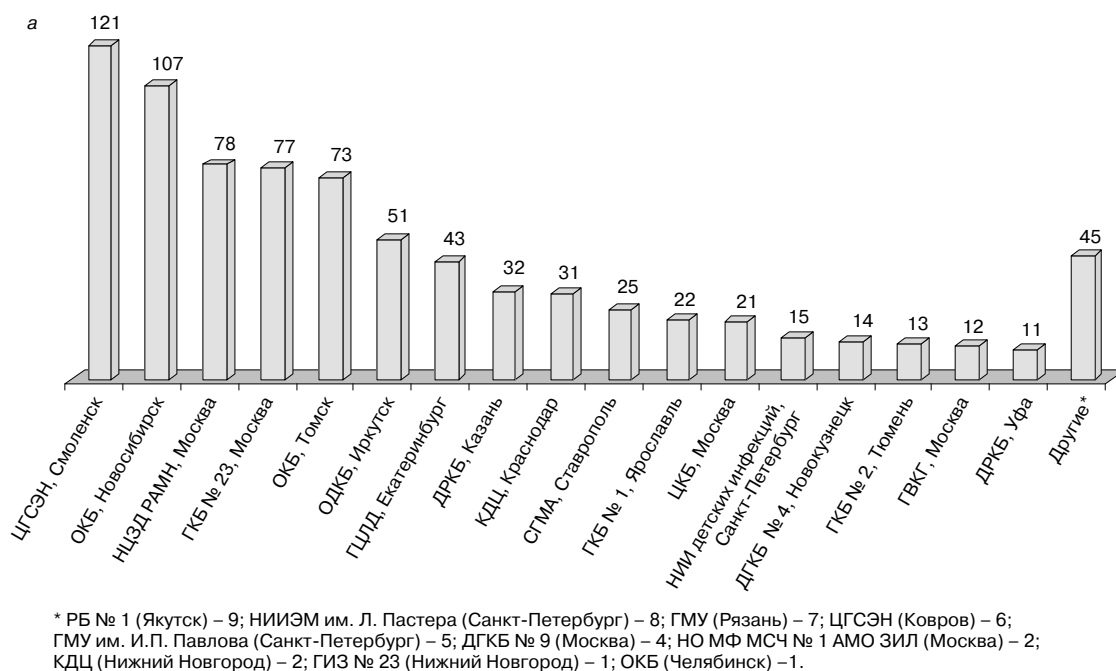


Рис. 1. Распределение штаммов *S. pneumoniae*, полученных из различных центров. а – ПеГАС-I (фазы «А» и «Б»); б – ПеГАС-II.

средой (модифицированная среда Дорсэ, НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, Смоленск) для пересылки штаммов в центральную микробиологическую лабораторию.

В центральной лаборатории (НИИ антимикробной химиотерапии СГМА) для субкультивирования *S. pneumoniae* использовали Колумбийский агар (bioMérieux, Франция) с добавлением 5%

дефибринированной лошадиной крови. Инкубация проводилась в атмосфере с повышенным содержанием CO_2 (3–7%) при температуре 35 °С в течение 24 ч. Реидентификация пневмококков осуществлялась на основе морфологии колоний на кровяном агаре, наличия α -гемолиза, чувствительности к оптохину, лизиса в присутствии солей желчных кислот с 10% раствором дезоксихолата натрия

Таблица 1. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *S. pneumoniae* к антибиотикам (МПК, мг/л) и допустимые диапазоны МПК (мг/л) для контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619 [4]

Антибиотик	Чувствительный	Умеренно резистентный	Резистентный	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619
Пенициллин	≤ 0,06	0,12–1	≥ 2	0,25–1
Амоксициллин	≤ 2	4	≥ 8	0,03–0,12
Амоксициллин/клавуланат	≤ 2	4	≥ 8	0,03–0,12
Цефтриаксон/цефотаксим (для менингита)	≤ 0,5	1	≥ 2	0,03–0,12
Цефтриаксон/цефотаксим (другие)	≤ 1	2	≥ 4	0,03–0,12
Эритромицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1	0,03–0,12
Азитромицин	≤ 0,5	1	≥ 2	0,06–0,25
Кларитромицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1	0,03–0,12
Мидекамицина ацетат*(миокамицин)	≤ 1	2–4	> 4	–
Спирамицин*	≤ 1	–	> 4	0,03–64
Клиндамицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1	0,03–0,12
Тетрациклин	≤ 2	4	≥ 8	0,12–0,5
Левифлоксацин	≤ 2	4	≥ 8	0,5–2
Моксифлоксацин	≤ 1	2	≥ 4	0,06–0,25
Хлорамфеникол	≤ 4	–	≥ 8	2–8
Ко-тримоксазол	≤ 0,5	1–2	≥ 4	0,12–1
Ванкомицин	≤ 1	–	–	0,12–0,5

Примечание. * – критерии Французского общества микробиологов [5].

(Sigma, США) и/или положительных результатов латекс-агглютинации с использованием набора «Slidex Pneumo-Kit» (bioMerieux, Франция).

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

В соответствии с рекомендациями CLSI/NCCLS исследование чувствительности *S. pneumoniae* с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК) проводили методом микроразведений в катион-сбалансированном бульоне Мюллера – Хинтон (Becton Dickinson, США) с добавлением лизированной лошадиной крови в итоговой концентрации 5%. Определялась чувствительность микроорганизмов к 17 антимикробным препаратам: бензилпенициллину (Sigma, Германия), амоксициллину (Sigma, Германия), амоксициллину/клавуланату (GlaxoSmithKline, Великобритания), цефтриаксону (или цефотаксиму) (Aventis Pharma, Франция), эритромицину (Sigma, Германия), азитромицину (Pliva, Хорватия), кларитромицину (KRKA, Словения), мидекамицину ацетату (KRKA, Словения), спирамицину (Rhône-Poulenc Rorer, Франция), клиндамицину (Sigma, Германия),

левофлоксацину (Aventis Pharma, Франция), моксифлоксацину (Bayer, Германия), тетрациклину (Sigma, Германия), хлорамфениколу (Fluka, Германия), ко-тримоксазолу (Sigma, Германия), ванкомицину (Eli Lilly, США). При тестировании использовали двойные серийные разведения субстанций антибиотиков в микротитровальных планшетах (Медполимер, Санкт-Петербург). Из чистой суточной культуры готовили бактериальную суспензию, соответствующую по мутности 0,5 по МакФарланду. Суспензию вносили в лунки микротитровальных планшетов с помощью многоканальных пипеток (Dynatech, Германия). После этого планшеты инкубировали при температуре 35 °С в течение 20–24 ч в обычных атмосферных условиях.

Интерпретацию результатов и контроль качества с использованием контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619 проводили при каждом определении чувствительности в соответствии со стандартами CLSI/NCCLS 2004 г. Критерии интерпретации результатов и допустимые значения МПК для контрольного штамма представлены в табл. 1. При интерпретации результатов определения чувствительности к цефтриаксону (цефотаксиму) пневмококков, выделенных из спинномозговой жидкости,

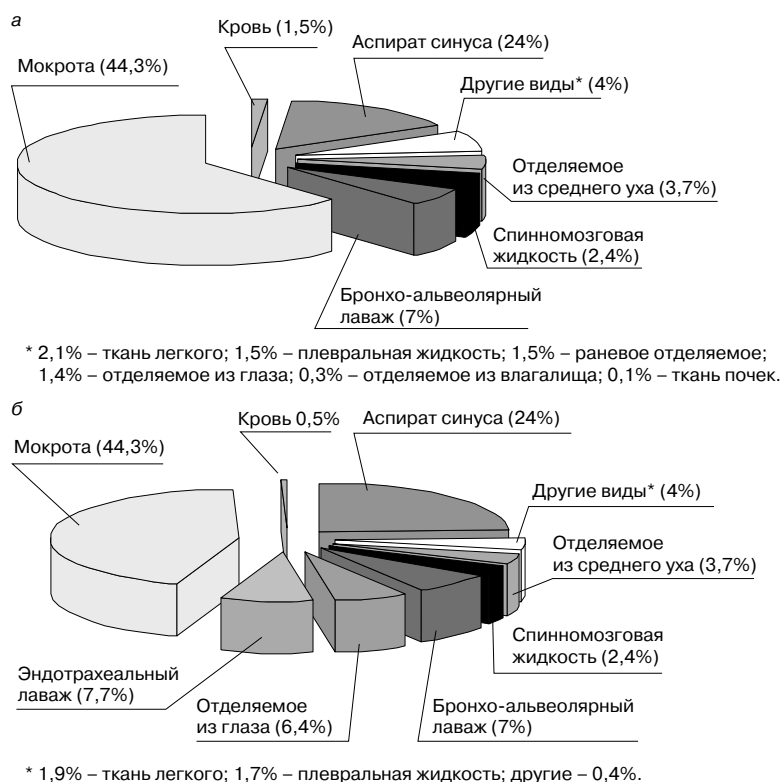


Рис. 2. Клинический материал, из которого были выделены штаммы *S. pneumoniae*. а – ПеГАС-I (фаза «А» и «В»); б – ПеГАС-II.

применяли критерии, которые используются при обследовании больных менингитом.

Ввод, статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью компьютерных программ Microsoft® Office Excel 2003, SAS версия 6.12 (SAS Institute, США) и M-Lab (НИИХ, Смоленск).

Категория «нечувствительные» объединяла штаммы, обладавшие умеренным и высоким уровнем резистентности. К полирезистентным относили штаммы, устойчивые к 3 и более классам антимикробных препаратов.

Для сравнения уровней резистентности в периоды 1999–2003 гг. и 2004–2005 гг., а также данными, полученными по отдельным федеральным округам, использовались критерий χ^2 и точный двусторонний критерий Фишера. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследование включено 1704 штамма *S. pneumoniae*, полученных в период с 1999 по 2005 гг.: 791 штамм – в 1999–2003 гг. (ПеГАС-I, фаза «А» – 210, ПеГАС-I, фаза «Б» – 581) и 913 штаммов – в 2004–2005 гг.

Структура клинического материала, из которого были выделены исследованные штаммы *S. pneumoniae* в рамках исследований ПеГАС-I (фазы «А» и «Б») и ПеГАС-II, представлена на рис. 2. Большинство пневмококков в исследованиях ПеГАС-I и ПеГАС-II были выделены из «респираторных» образцов (мокрота, жидкость, полученная при бронхоальвеолярном и эндотрахеальном лаваже, аспират синуса, отделяемое среднего уха): 87,4 и 86,7% соответственно. Из стерильных в норме локусов (спинномозговая жидкость, кровь) в исследованиях ПеГАС-I и ПеГАС-II было выделено соответственно 5,7 и 2,9% изолятов.

Обобщенные результаты определения чувствительности *S. pneumoniae* представлены в табл. 2. Резистентность к антимикробным препаратам в различных федеральных округах представлена в табл. 3–5.

Бета-лактамы. Распределение пневмококков по значениям МПК пенициллинов и цефтриаксона (цефотаксима) представлено на рис. 3–6.

В рамках исследованного периода (1999–2005 гг.) уровень нечувствительности пневмококков к пенициллину сохранялся относительно стабильным 8,1–9,7%). МПК₉₀ в отношении указанных штаммов не превышала 0,06 мг/л и находилась в диапазоне для чувствительных штаммов.

Уровень резистентности к аминопенициллинам (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат) сохранялся стабильно низким и не превышал 0,3%. В 2004–2005 гг. в Центральном федеральном округе выделено 3 штамма с высоким уровнем резистентности, при этом в других регионах нечувствительные к аминопенициллинам пневмококки отсутствовали.

За указанный период активность цефтриаксона (цефотаксима) в отношении всех исследованных штаммов сохранялась на высоком уровне (количество чувствительных штаммов составило 98,2% в 1999–2003 гг. и 98,0% в 2004–2005 гг.). МПК₉₀ этих антибиотиков в 1999–2003 гг. составляла 0,03 мг/л, в 2004–2005 гг. – 0,06 мг/л. Обращает на себя внимание появление штаммов пневмококка с высоким уровнем резистентности к цефтриаксону (цефотаксиму). Если в 1999–2003 гг. нечувствительные к цефтриаксону (цефотаксиму) пневмококки были представлены штаммами с невысоким уровнем

Таблица 2. Результаты определения чувствительности *S. pneumoniae* в 1999–2005 гг.

Антибиотик	1999–2003 гг. (n=791)				2004–2005 гг. (n=913)							
	Ч, %	У/Р, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Пенициллин	90,3	7,8	1,9	0,06	0,06	0,008–8	91,9	6,9	1,2	0,015	0,06	0,008–16
Амоксициллин	99,9	0	0,1	0,03	0,25	0,03–16	99,7	0	0,3	0,03	0,06	0,03–8
Амоксициллин/клавуланат	100 (n=581)	0	0	0,03	0,06	0,03–2	99,7	0	0,3	0,03	0,06	0,03–8
Цефтриаксон (цефогаксим)	98,2	1,4	0,4	0,008	0,03	0,008–2	98	0,9	1,1	0,015	0,06	0,008–32
Эритромицин	91,8	0,1	8,1	0,03	0,06	0,015–256	93,4	0,2	6,4	0,015	0,06	0,015–256
Азитромицин	91,9	0,5	7,6	0,06	0,125	0,03–256	93,6	0,2	6,2	0,03	0,25	0,03–256
Кларитромицин	92,0	0,5	7,5	0,03	0,06	0,008–256	93,6	0,3	6,1	0,015	0,06	0,008–256
Мидекамицина ацетат	96,2	0,5	3,3	0,5	0,5	0,03–256	95,7	0,4	3,9	0,25	0,5	0,06–256
Спирамицин	98 (n=102)	1	1	0,125	0,5	0,03–64	95,5	0,9	3,6	0,125	0,25	0,06–256
Клиндамицин	97,1	0,1	2,8	0,03	0,06	0,008–128	96,4	0	3,6	0,03	0,06	0,015–256
Левофлоксацин	100	0	0	0,5	1	0,25–2	99,9	0	0,1	0,5	1	0,125–8
Моксифлоксацин	99,7 (n=581)	0,3	0	0,125	0,125	0,015–2	99,9	0,1	0	0,125	0,125	0,03–2
Тетрациклин	72,7	2,4	24,9	0,25	16	0,125–256	70,4	4,8	24,8	0,25	16	0,125–128
Ко-тримоксазол	68,3	26,3	5,4	0,25	2	0,06–16	59,2	29,1	11,8	0,5	4	0,06–16
Хлорамфеникол	92,3	-	7,7	2	4	0,125–32	94,1	-	5,9	2	2	0,06–32
Ванкомицин	100	0	0	0,25	0,5	0,03–1	100	0	0	0,25	0,5	0,06–0,5

Примечание. Ч – чувствительные штаммы; У/Р – умеренно резистентные штаммы; Р – резистентные штаммы; МПК₅₀ – МПК в отношении 50% исследованных штаммов; МПК₉₀ – МПК в отношении 90% исследованных штаммов.

резистентности (МПК 1–2 мг/л), то в 2004–2005 гг. отмечено появление штаммов с МПК 4 и 32 мг/л. Однако различия в уровне нечувствительности были статистически не достоверны (p=0,9).

При оценке тенденций изменения чувствительности пневмококков внутри отдельных федеральных округов выявлено, что в Сибирском федеральном округе резистентность к пенициллину достоверно снизилась, составляя 11,5% в 1999–2003 гг. и 6,8% в 2004–2005 гг. (p=0,028). В 2004–2005 гг. по сравнению с 1999–2003 гг. в Центральном федеральном округе произошло статистически достоверное повышение резистентности к цефтриаксону: данные показатели составили 0,3 и 4,8% соответственно (p=0,0001).

Макролиды. Распределение пневмококков по значениям МПК макролидов представлено на рис. 7–11. В настоящее время все макролиды сохраняют высокую активность в отношении *S. pneumoniae*. В 1999–2003 гг. нечувствительными к эритромицину были 8,2% штаммов, к азитромицину – 8,1% и к кларитромицину – 8%. Отмечена некоторая тенденция к снижению этих показателей в 2004–2005 гг. когда соответствующие величины составили 6,6, 6,4 и 6,4%, однако различия между двумя периодами были статистически недостоверными (p=0,227; p=0,195; p=0,195). Следует отметить, что значения МПК₉₀ эритромицина и кларитромицина в течение всего исследуемого периода оставались стабильными (0,06 мг/л), в то время как МПК₉₀ азитромицина повысилась с 0,125 мг/л в 1999–2003 гг. до 0,25 мг/л в 2004–2005 гг.

Активность 16-членных макролидов – мидекамицина ацетата и спирамицина в отношении протестированных пневмококков сохранялась на высоком уровне. Отмечено статистически незначимое снижение чувствительности

Таблица 3. Резистентность *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам в Южном, Приволжском и Дальневосточном федеральных округах России

Антибиотик	Южный федеральный округ		Приволжский федеральный округ		Дальневосточный федеральный округ							
	1999–2003 (n=52)	2004–2005 (n=11)	1999–2003 (n=45)	2004–2005 (n=54)	1999–2003 (n=9)	2004–2005 (n=21)						
	У/Р, n (%)	У/Р, n (%)	У/Р, n (%)	У/Р, n (%)	У/Р, n (%)	У/Р, n (%)						
Пенициллин	5 (9,6)	1 (1,9)	2 (18,2)	0 (0)	6 (13,3)	0 (0)	2 (3,7)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	1 (4,7)	0 (0)
Амоксициллин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Амоксициллин/клавуланат	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Цефтриаксон (цефотаксим)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Эритромицин	0 (0)	5 (9,6)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	2 (4,4)	0 (0)	3 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Азитромицин	1 (1,9)	4 (7,7)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	2 (4,4)	0 (0)	3 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Кларитромицин	1 (1,9)	4 (7,7)	0 (0)	1 (9,1)	1 (2,2)	1 (2,2)	0 (0)	3 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Мидекамицина ацетат	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Спирамицин	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,7)	-	-	0 (0)	1 (4,8)
Клиндамицин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Тетрациклин	1 (1,9)	11 (21,2)	0 (0)	4 (36,4)	0 (0)	13 (28,9)	4 (7,4)	16 (29,6)	0 (0)	4 (44,4)	2 (9,5)	6 (28,6)
Левовфлоксацин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Моксифлоксацин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2/25 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Хлорамфеникол	0 (0)	6 (11,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (6,7)	0 (0)	6 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)
Ко-тримоксазол	19 (36,5)	6 (11,5)	4 (36,4)	0 (0)	17 (37,8)	5 (11,1)	23 (42,6)	6 (11,1)	5 (55,6)	0 (0)	6 (28,6)	7 (33,3)
Ванкомицин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

к мидекамицина ацетату – с 96,2% чувствительных штаммов в 1999–2003 гг. до 95,7% в 2004–2005 гг. (p=0,617) и к спирамицину – с 98% в 1999–2003 гг. до 95,5% в 2004–2005 гг. (p=0,305). Нечувствительные к макролидам штаммы были наиболее распространены (более 10%) в Центральном федеральном округе.

Линкозамиды. Клиндамицин с 1999 по 2005 гг. сохранял высокую активность в отношении всех исследованных штаммов пневмококков (см. табл. 2, рис.12). Чувствительные штаммы составили 97,1% в 1999–2003 гг. и 96,4% – в 2004–2005 гг. Показатели МПК₅₀ и МПК₉₀ в период с 1999 по 2005 гг. не претерпели существенных изменений, составив соответственно 0,03 и 0,06 мг/л.

Фторхинолоны. Все исследованные пневмококки в 1999–2003 гг. были чувствительны к левофлоксацину, независимо от резистентности к другим классам препаратов (см. табл. 2, рис. 13). Для левофлоксацина МПК₅₀ составляли 0,5 мг/л и МПК₉₀ – 1 мг/л. В 2004–2005 гг. в Уральском федеральном округе был выделен один штамм *S. pneumoniae* с МПК левофлоксацина 8 мг/л. В 1999–2003 гг. в Приволжском федеральном округе получено 2 (0,3%) штамма с умеренной резистентностью к моксифлоксацину. МПК₅₀ и МПК₉₀ моксифлоксацина составляли 0,125 мг/л. В 2004–2005 гг. в Уральском федеральном округе получен 1 (0,1%) штамм с умеренной резистентностью к моксифлоксацину; МПК₅₀ и МПК₉₀ не претерпели изменений в сравнении с предыдущими периодами (рис. 14).

Тетрациклин. К тетрациклину были нечувствительны 27,3% пневмококков в 1999–2003 гг. и 29,6% в 2004–2005 гг., при этом

Таблица 4. Резистентность *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам в Центральном и Северо-Западном федеральных округах России

Антибиотик	Центральный федеральный округ				Северо-Западный федеральный округ			
	1999–2003 гг. (n=361)		2004–2005 гг. (n=328)		1999–2003 гг. (n=26)		2004–2005 гг. (n=8)	
	У/Р, n (%)	Р, n (%)	У/Р, n (%)	Р, n (%)	У/Р, n (%)	Р, n (%)	У/Р, n (%)	Р, n (%)
Пенициллин	19 (5,3)	12 (3,3)	23 (7)	10 (3,0)	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Амоксициллин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Амоксициллин/ клавуланат	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Цефтриаксон/ цефотаксим	1 (0,3)	0 (0)	7 (2,1)	9 (2,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Эритромицин	1 (0,3)	41 (11,4)	0 (0)	37 (11,3)	0 (0)	4 (15,4)	0 (0)	1 (12,5)
Азитромицин	2 (0,6)	39 (10,8)	0 (0)	37 (11,3)	0 (0)	4 (15,4)	0 (0)	1 (12,5)
Кларитромицин	2 (0,6)	39 (10,8)	0 (0)	37 (11,3)	0 (0)	4 (15,4)	0 (0)	1 (12,5)
Мидекамицина ацетат	4 (1,1)	22 (6,1)	2 (0,6)	29 (8,8)	0 (0)	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)
Спирамицин	1/57 (1,8)	0 (0)	4 (1,2)	27 (8,2)	0 (0)	1/4 (25)	0 (0)	0 (0)
Клиндамицин	1 (0,3)	18 (5)	0 (0)	27 (8,2)	0 (0)	2 (7,7)	0 (0)	0 (0)
Тетрациклин	11 (3)	93 (25,8)	12 (3,7)	95 (29)	0 (0)	5 (19,2)	1 (12,5)	1 (12,5)
Левифлоксацин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Моксифлоксацин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Хлорамфеникол	0 (0)	31 (8,6)	0 (0)	28 (8,5)	0 (0)	1 (3,8)	0 (0)	2 (25)
Ко-тримоксазол	100 (27,7)	12 (3,3)	91 (27,7)	43 (13,1)	3 (11,5)	3 (11,5)	4 (50)	0 (0)
Ванкомицин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Таблица 5. Резистентность *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам в Сибирском и Уральском федеральных округах России

Антибиотик	Сибирский федеральный округ				Уральский федеральный округ			
	1999–2003 гг. (n=242)		2004–2005 гг. (n=473)		1999–2003 гг. (n=56)		2004–2005 гг. (n=18)	
	У/Р, n (%)	Р, n (%)	У/Р, n (%)	Р, n (%)	У/Р, n (%)	Р, n (%)	У/Р, n (%)	Р, n (%)
Пенициллин	26 (10,7)	2 (0,8)	32 (6,8)	0 (0)	4 (7,1)	0 (0)	3 (16,7)	1 (5,6)
Амоксициллин	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Амоксициллин/ клавуланат	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Цефтриаксон/ цефотаксим	2 (0,8)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)
Эритромицин	0 (0)	10 (4,1)	2 (0,4)	14 (3)	0 (0)	2 (3,5)	0 (0)	2 (11,1)
Азитромицин	1 (0,4)	9 (3,7)	2 (0,4)	12 (2,5)	0 (0)	2 (3,5)	0 (0)	2 (11,1)
Кларитромицин	0 (0)	9 (3,7)	3 (0,6)	11 (2,3)	0 (0)	2 (3,5)	0 (0)	2 (11,1)
Мидекамицина ацетат	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,4)	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)	2 (11,1)
Спирамицин	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)	2 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	1 (5,6)
Клиндамицин	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	2 (0,4)	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Тетрациклин	6 (2,5)	59 (24,4)	25 (5,3)	101 (21,4)	1 (1,8)	12 (21,4)	0 (0)	5 (27,8)
Левифлоксацин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)
Моксифлоксацин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	0 (0)
Хлорамфеникол	0 (0)	17 (7)	0 (0)	15 (3,2)	0 (0)	3 (5,3)	0 (0)	2 (11,1)
Ко-тримоксазол	48 (19,8)	16 (6,6)	130 (27,5)	51 (10,8)	16 (28,6)	1 (1,8)	8 (44,4)	1 (5,6)
Ванкомицин	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

нарастание доли нечувствительных штаммов обусловлено распространением пневмококков с низким уровнем резистентности (МПК 4 мг/л), доля которых в указанные периоды составила 2,4 и 4,8% соответственно (см. табл. 2). Величины МПК₅₀ (0,25 мг/л) и МПК₉₀ (16 мг/л) не изменились в 1999–2005 гг.

Ко-тримоксазол. В 2004–2005 гг. отмечен статистически достоверный рост числа устойчивых штаммов к триметоприму/сульфаметоксазолу (40,8%) по сравнению с 1999–2003 гг. (31,7%) ($p < 0,0001$), а также увеличение показателей МПК₅₀ (соответственно 0,5 и 0,25 мг/л) и МПК₉₀ (4 и 2 мг/л соответственно). В Центральном федеральном округе за период исследования произошло достоверное увеличение количества резистентных пневмококков к ко-тримоксазолу. В 1999–2003 гг. этот показатель составил 31%, а в 2004–2005 гг. – 40,8% ($p = 0,007$). Аналогично, в Сибирском федеральном округе количество резистентных к данному препарату штаммов увеличилась с 26,4% в 1999–2003 гг. до 38,3% в 2004–2005 гг. ($p = 0,002$).

Хлорамфеникол. Анализ данных об устойчивости пневмококков к хлорамфениколу показал некоторое уменьшение количества устойчивых штаммов в 2004–2005 гг. (5,9%) в сравнении с 1999–2003 гг. (7,7%), однако эти изменения являются статистически не достоверными ($p = 0,140$).

Сравнение резистентности к хлорамфениколу в отдельных федеральных округах показало, что статистически достоверным было уменьшение распространенности нечувствительных штаммов *S. pneumoniae* в Сибирском федеральном округе (с 7% в 1999–2003 гг. до 3,2% в 2004–2005 гг., $p = 0,018$), при отсутствии достоверных изменений в других округах.

Другие препараты. Ванкомицин на протяжении 1999–2005 гг. был активен в отношении 100% исследованных штаммов, независимо от наличия или особенностей механизмов резистентности к бета-лактамам антибиотикам, 14-, 15- и 16-членным макролидам, линкозамидам или фторхинолонам.

Полирезистентность. Из всех исследованных пневмококков в 1999–2003 гг. 93 (11,8%) и в 2004–2005 гг. 88 (9,6%) штаммов обладали полирезистентностью (устойчивостью к 3 и более классам антибиотиков). Различия в уровне полирезистентности за два периода были статистически не достоверны ($p = 0,23$). Большинство штаммов в каждый из периодов были выделены из респираторных источников: 87 (93,5%) и 81 (92%) соответственно. Среди полирезистентных штаммов в 1999–2003 гг. 1 (1,1%) пневмококк был нечувствительным к амоксицил-

лину, 13 (14%) – к цефтриаксону, а в 2004–2005 гг. таких изолятов было 3 (3,4%) и 18 (20,5%) соответственно. Все полирезистентные штаммы сохраняли 100% чувствительность к левофлоксацину, моксифлоксацину и ванкомицину.

Количество полирезистентных пневмококков, выделенных в различных регионах страны в 1999–2005 гг., представлено в табл. 6.

Таблица 6. Полирезистентные штаммы *S. pneumoniae*, выделенные в различных федеральных округах России в 1999–2005 гг.

Федеральный округ	Число полирезистентных штаммов	
	1999–2003 гг.	2004–2005 гг.
Центральный	53	44
Северо-Западный	3	1
Южный	7	1
Приволжский	5	8
Уральский	3	3
Сибирский	21	29
Дальневосточный	1	2

Обсуждение результатов исследований

Постоянное изменение показателей резистентности *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам под влиянием различных факторов, в том числе и антимикробных средств, делает крайне необходимым мониторинг антибиотикорезистентности данного возбудителя. Проведенные многоцентровые микробиологические исследования ПеГАС-I и ПеГАС-II позволили получить достоверные и сопоставимые данные о чувствительности *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам в различных регионах России.

Поскольку бета-лактамы антибиотиков в течение многих десятилетий составляют основу терапии пневмококковых инфекций, изменение уровня резистентности к ним оказывает существенное влияние на алгоритмы эмпирической терапии. Данные об устойчивости к бета-лактамам в различных регионах мира существенно варьируют. Наравне со странами с высоким уровнем резистентности к пенициллину (США – 34,2% [6], Венгрия – 60% [7], Хорватия – 54%, Румыния – 52%, Болгария – 49% [8], Франция – 47,6%, Испания – 61,9% [9], Израиль – 35% [10]) есть государства, где доля пенициллинорезистентных *S. pneumoniae* по-прежнему остается сравнительно низкой (Австрия – 4,4%, Германия – 6% [9], Финляндия – 4%, Швеция – 3%, Нидерланды – 1%, Великобритания – 6,7% [11, 12]). Основываясь на данных исследования

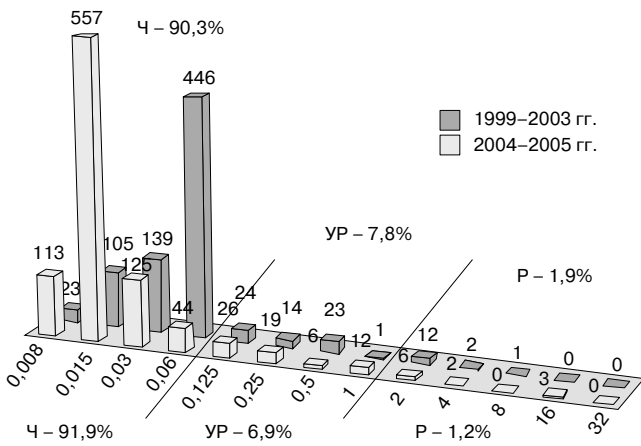


Рис. 3. Распределение МПК пенициллина.

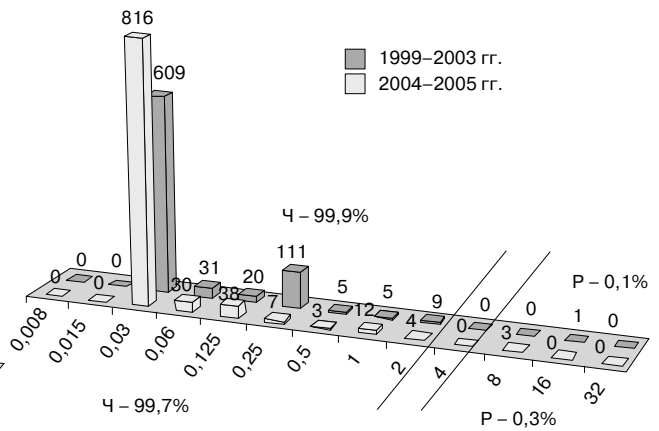


Рис. 4. Распределение МПК амоксициллина.

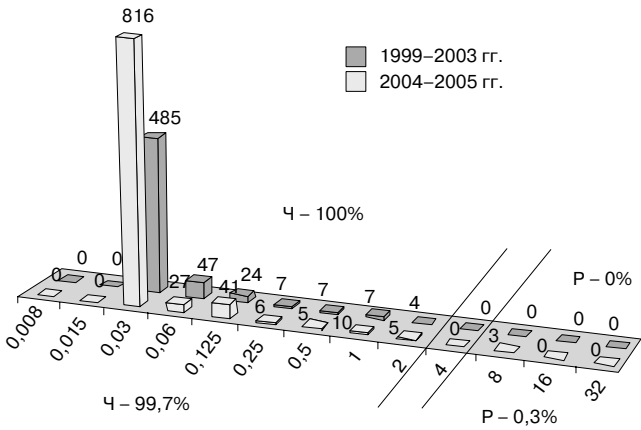


Рис. 5. Распределение МПК амоксициллина/клавуланата.

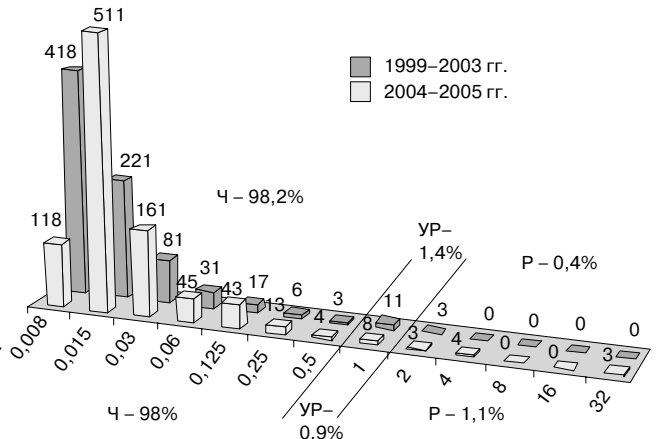


Рис. 6. Распределение МПК цефтриаксона/цефотаксима.

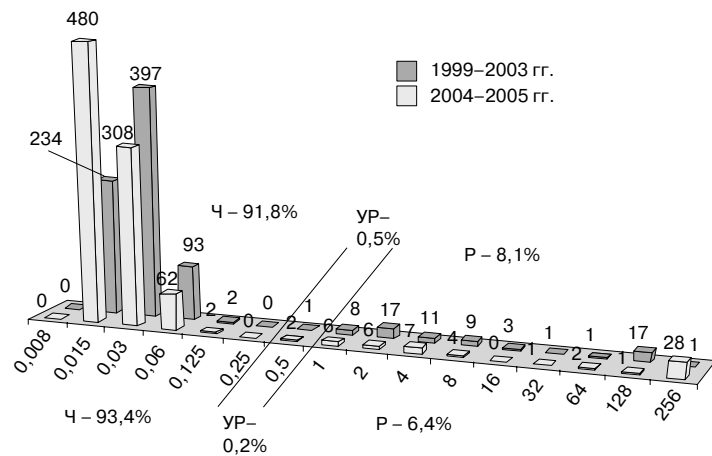


Рис. 7. Распределение МПК эритромицина.

2004–2005 гг. и учитывая относительно невысокий уровень устойчивости (8,1%), следует сказать, что пенициллин сохраняет свое значение для эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

Высокий уровень активности аминопеницилли-

нов (99,7%), ингибиторозащищенных аминопенициллинов, а также фармакокинетические особенности данных препаратов следует учитывать при выборе терапии нетяжелых инфекций дыхательных путей.

Активность цефтриаксона (цефотаксима) сохраняется на высоком уровне (98,0% чувствительных штаммов в 2004–2005 гг.). Эти данные подтверждаются и международным исследованием Alexander Project 1999–2000 гг., в котором соответствующий показатель был равен 98,8% [13]. В большинстве стран Европы и США уровень устойчивости к цефтриаксону не превышает 6%, за исключением Франции (12,4%) и Ирландии (16,7%). Высокая резистентность к цефтриаксону отмечена в Гонконге (34,2%) устойчивых штаммов [13].

С учетом особенностей фармакокинетических и фармакодинамических показателей, а также уникального профиля безопасности макролидов препараты этой группы традиционно широко исполь-

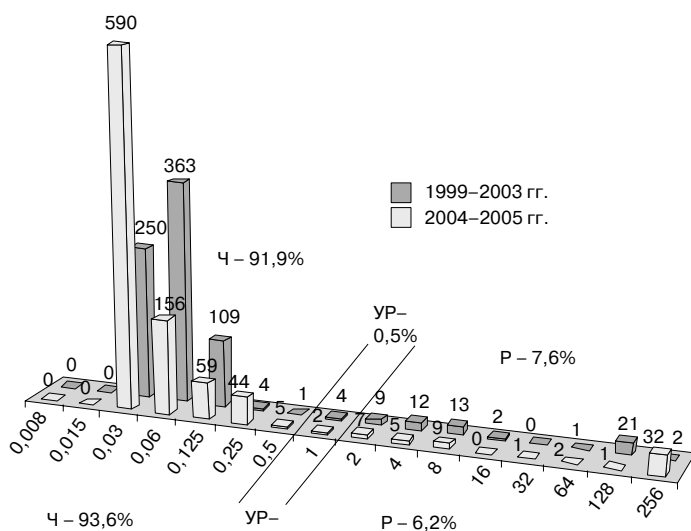


Рис. 8. Распределение МПК азитромицина.

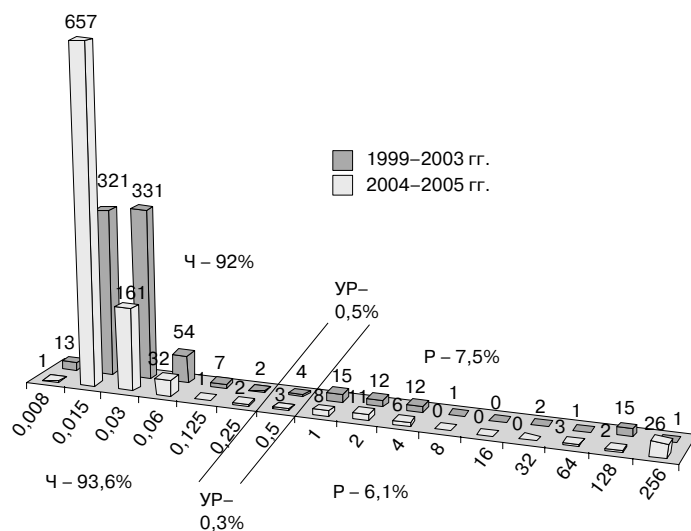


Рис. 9. Распределение МПК кларитромицина.

зуются для терапии пневмококковых инфекций различной локализации. В последние несколько десятилетий во всем мире наблюдается тенденция к росту устойчивости пневмококков к макролидам. Распространенность макролидорезистентных пневмококков в США составляет 29,5% [6], а в некоторых европейских странах этот показатель более высок (Франция – 46,1%, Испания – 43,6%, Италия – 35,5%), в то время как в других остается на относительно невысоком уровне (Австрия – 10%, Германия – 10,6%, Португалия – 10,3%) [9]. В странах Азии резистентность высока и в среднем составляет около 60% (наиболее высокие показатели во Вьетнаме – 88,3%, Тайване – 87,2%, Корее – 85,1%) [14]. В настоящее время в России проблема макролидорезистентности не является высоко актуальной, поскольку уровень нечувствительности

не превышает 6,6% для 14, 15- членных макролидов и 4,4% – для 16-членных макролидов (мидекамицина ацетата). Однако, учитывая растущий объем потребления макролидов с длительным периодом полувыведения - кларитромицина и азитромицина, можно предположить возможный рост резистентности к ним пневмококков в будущем.

Сохраняют высокую активность в отношении пневмококков и линкозамиды: чувствительными к ним были не менее 96,4% штаммов.

Обращает на себя внимание изменение структуры субпопуляции нечувствительных к макролидам штаммов. За период наблюдения произошло изменение ее структуры в сторону преобладания штаммов с высоким уровнем резистентности. В 1999–2003 гг. нечувствительные к эритромицину изоляты были представлены главным образом (69,2%) пневмококками с невысоким уровнем резистентности (МПК <32 мг/л). Эти изоляты, вероятно, несут ген *mefA*, кодирующий механизм резистентности, реализуемый через эффлюкс антибиотика. Данный механизм не обеспечивает устойчивость к 16-членным макролидам и линкозамидам. В 2004–2005 гг. среди нечувствительных к эритромицину пневмококков стали преобладать (52,5%) штаммы с высоким уровнем резистентности (МПК ≥32 мг/л), реализуемым через метилирование рибосом (ген *erm*) или обусловленным мутацией рибосомальных белков L4, L16, L22 или 23S рРНК. Штаммы, несущие ген *erm*, резистентны как к 14- и 15-членным, так и к 16-членным макролидам, а также линкозамидам, тогда как штаммы, резистентность которых обусловлена мутацией рибосомальных белков, при высокой устойчивости ко всем макролидам сохраняют чувствительность к линкозамидам. Указанным изменением структуры нечувствительной субпопуляции, вероятно, обусловлено нарастание резистентности к мидекамицина ацетату и клиндамицину в 2004–2005 гг., несмотря на тенденцию к снижению общей доли пневмококков, нечувствительных к макролидам.

В 1999–2003 гг. все полученные в России штаммы *S. pneumoniae* были чувствительны к левофлоксацину, независимо от резистентности к другим классам препаратов. В 2004–2005 гг. в Уральском федеральном округе выделен один штамм, резистентный к левофлоксацину и один штамм, обладающий умеренной резистентностью к моксифлоксацину.

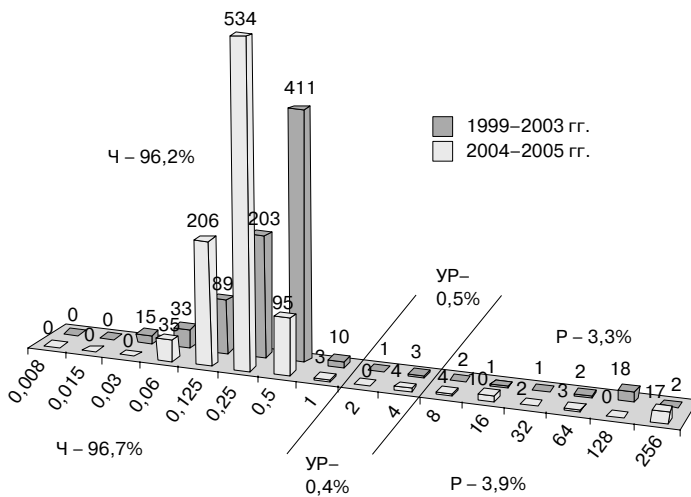


Рис. 10. Распределение МПК мидекамина ацетата.

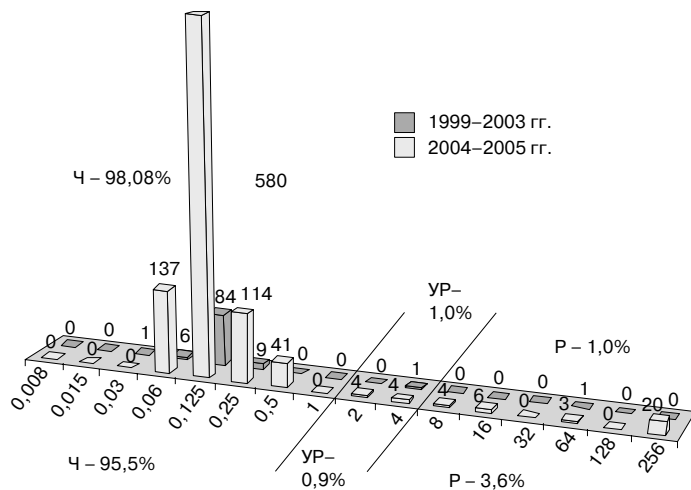


Рис. 11. Распределение МПК спирамицина

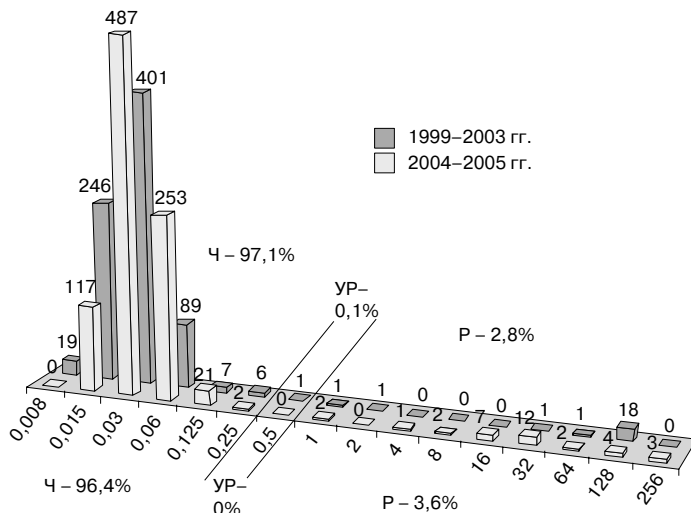


Рис. 12. Распределение МПК клиндамицина

Наибольшую тревогу вызывает высокая резистентность *S. pneumoniae* в России к тетрациклину и ко-тримоксазолу. Общий уровень нечувствительности к тетрациклину составил 27,3% в 1999–2003 гг. и 29,6% в 2004–2005 гг. Относительно высок уровень резистентности к этому препарату в США (16,2%) [6], в странах Европы (в среднем 25,2%) [9] и очень велик в странах Азии, достигая 81,6% [15]. В 2004–2005 гг. в России отмечено нарастание уровня нечувствительности к ко-тримоксазолу (40,8%) по сравнению с 1999–2003 гг. (31,7%) ($p < 0,0001$). Данные значения соответствуют уровню устойчивости к ко-тримоксазолу в Европе в 2001–2003 гг. (33,4%) [9]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости ограничения использования тетрациклинов и ко-тримоксазола при эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

В настоящее время для терапии менингитов предположительно пневмококковой этиологии в России продолжает применяться хлорамфеникол. В рамках данного исследования пневмококки показали высокую чувствительность *in vitro* к хлорамфениколу, однако, учитывая риск развития серьезных нежелательных реакций (в частности необратимой апластической анемии) данный препарат не следует рекомендовать для эмпирической терапии. Невысокие показатели резистентности к хлорамфениколу наблюдаются и во многих странах Европы: в Австрии – 1,9%, Бельгии – 2,7%, Германии – 1,9%, Италии – 6,7%, Швейцарии – 0% [9].

Особую терапевтическую проблему представляют полирезистентные штаммы. Например, в США распространенность полирезистентных пневмококков составляет 22,2% [6]. По данным проведенных исследований доля полирезистентности среди *S. pneumoniae* в России на протяжении 1999–2005 гг. была сравнительно невысока и относительно стабильна (11,8% в 1999–2003 гг. и 9,6% в 2004–2005 гг.). Однако при этом полирезистентные штаммы выделялись во всех регионах страны.

Учитывая полученные данные по антибиотикорезистентности *S. pneumoniae*, рекомендации по эмпирической терапии инфекций предположительно пневмококковой этиологии в настоящее время могут быть сформулированы следующим образом:

1. Для лечения нетяжелых инфекций дыхательных путей (внебольничной пневмонии,

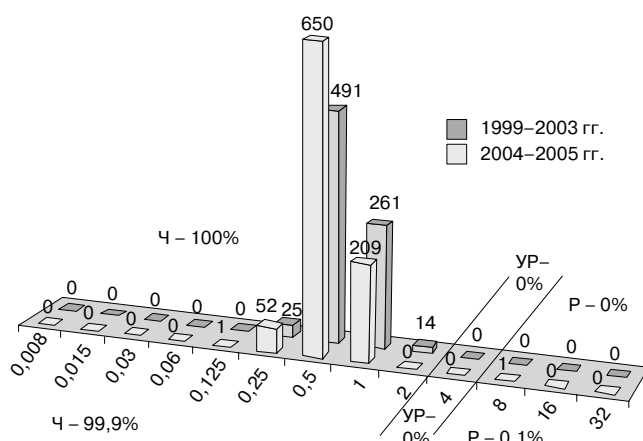


Рис. 13. Распределение МПК левофлоксацина.

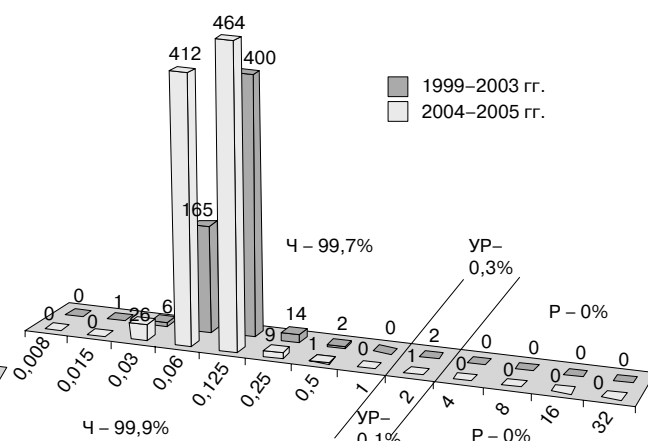


Рис. 14. Распределение МПК моксифлоксацина.

среднего отита, синусита) можно рекомендовать следующие группы препаратов: пенициллины, включая аминопенициллины (амоксциллин и амоксициллин/клавуланат) для пероральной терапии в амбулаторных условиях, а также 14-, 15- и 16-членные макролиды. В качестве альтернативы могут быть использованы – «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим, цефуроксим аксетил, цефотаксим, цефтриаксон), линкозамиды.

2. Для терапии тяжелых инфекций дыхательных путей, включая нозокомиальные, следует использовать амоксициллин/клавуланат (внутривенно), цефалоспорины III–IV поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим). Альтернативой могут быть «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) и карбапенемы, а также ванкомицин.

Литература

1. Синопальников А.И. Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Пневмония. Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И., Страчунского Л.С. М.: Медицинское информационное агентство; 2006. с. 17-50.
2. Casey J.R., Pichichero M.E. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:824-8.
3. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Лыткина И.Н., и соавт. Этиология и лабораторная диагностика гнойных бактериальных менингитов. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2005; (3):5-9.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fourteenth informational supplement. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically – M100–S14. MIC testing supplemental tables. NCCLS, Villanova, PA; 2004; 120-122.

3. При лечении инвазивных инфекций (например, менингита) препаратами выбора являются цефалоспорины (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим), а альтернативой может быть ванкомицин в комбинации с рифампицином или хлорамфениколом.

4. Следует ограничить использование ко-тримоксазола и тетрациклинов, учитывая сравнительно высокую частоту нечувствительных к данным препаратам штаммов.

Различия в антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* в различных регионах России, а также ее динамическое изменение со временем диктуют необходимость проведения постоянного мониторинга резистентности с целью дальнейшей оптимизации и рационализации антибактериальной терапии пневмококковых инфекций.

5. Statement 1996 CA-SFM. Zone sizes and MIC breakpoints for non-fastidious organisms. *Clin Microbiol Infect* 1996; 2:S46-S48.
6. Doern G.V., Richter S.S., Miller A., et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? *Clin Infect Dis* 2005; 41:139-48.
7. Drugeon H.B., Juvin M., Janus C., et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in Europe, Turkey, Middle East, Africa and Asia (eBAS-KET2). *Proceedings of the 44th ICAAC, 2004. Abstract C2–832.*
8. Bozdogan B., Appelbaum P.C., Kelly L.M., et al. Activity of telithromycin and seven other agents against 1034 pediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates from ten central and eastern European centers. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:653-61.
9. Reinert R.R., Reinert S., van der Linden M., et al.

- Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in eight European countries from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2903-13.
10. Greenberg D., Dagan R., Muallem M., Porat N. Antibiotic-resistant invasive pediatric *Streptococcus pneumoniae* clones in Israel. *J Clin Microbiol* 2003; 41:5541-5.
 11. Bronzwaer S., Buchholz U., Courvalin P., et al. Comparability of antimicrobial susceptibility test results from 22 European countries and Israel: an external quality assurance exercise of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) in collaboration with the United Kingdom National External Quality Assurance Scheme (UK NEQAS). *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:953-64.
 12. Jones M.E., Blosser-Middleton R.S., Thornsberry C., et al. The activity of levofloxacin and other antimicrobials against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected worldwide during 1999-2002. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47:579-86.
 13. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Grunberg R.N.; The Alexander Project Group. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:229-46.
 14. Song J.H., Chang H.H., Suh J.Y., et al. Macrolide resistance and genotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: a study of the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP). *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:457-63.
 15. Inoue M., Lee N.Y., Hong S.W., et al. PROTEKT 1999–2000: a multicentre study of the antibiotic susceptibility of respiratory tract pathogens in Hong Kong, Japan and South Korea. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23:44-51.