



М.Н.Зубков

## Современные проблемы резистентности пневмотропных патогенов

Городская клиническая больница № 23 им. Медсантруд, г. Москва

M.N.Zubkov

## Current problems of resistance of pneumotropic pathogens

Антимикробная химиотерапия — краеугольный камень лечения бронхолегочных инфекций. Несмотря на определенные достижения в изучении пневмотропных патогенов, микробиологическая диагностика не всегда результативна, а ее продолжительность занимает не менее 48 ч, поэтому стартовое назначение антибактериальных препаратов (АБП) остается эмпирическим, основанным на современных представлениях о характере ведущих возбудителей и природной устойчивости микроорганизмов. Однако проблема заключается в распространении приобретенной резистентности к разным классам АБП, формирующейся в результате спонтанных мутаций в процессе репликации ДНК либо путем передачи измененного генетического материала в виде плазмид или хромосомных фрагментов другим штаммам и видам бактерий. В присутствии антибиотика эти штаммы обладают селективными преимуществами перед чувствительными микроорганизмами, что способствует их быстрому распространению на популяционном уровне, а отдельные клоны мигрируют между странами и континентами.

### Streptococcus pneumoniae

Среди инфекций дыхательных путей внебольничные пневмонии (ВП) являются наиболее распространенными заболеваниями в разных возрастных группах, а *S. pneumoniae* остается ведущим возбудителем в структуре пневмотропных патогенов (рис. 1). Пневмококки демонстрируют резистентность к АБП практически всех групп, не известна их устойчивость только к гликопептидам и некоторым новым препаратам. Однако наибольшее беспокойство вызывает рост резистентности к бета-лактамам антибиотикам и макролидам, настораживает появление штаммов, устойчивых к современным фторхинолонам.

### Резистентность к бета-лактамам

Обусловлена естественными мутациями в генах, кодирующих синтез так называемых пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) — ферментов, относящих-

ся к транспептидазам и карбоксипептидазам и отвечающих за синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий. Они являются мишенью воздействия бета-лактамов антибиотиков. В результате мутаций снижается или полностью утрачивается способность к связыванию антибиотика при сохранении функциональной активности клетки, что проявляется в повышении минимальных подавляющих концентраций (МПК) препаратов и снижении их клинической эффективности. У пневмококков устойчивость к пенициллину образуется за счет появления в генах, кодирующих ПСБ, чужеродной ДНК, происхождение которой связывают с зелеными стрептококками. Непредсказуемая мозаика мутаций обуславливает многообразие модифицированных ПСБ и формирует штаммы с разными фенотипами устойчивости. Перекрестная резистентность между отдельными бета-лактамами неполная. Штаммы, умеренно-резистентные к пенициллину (МПК 0,12–1,0 мг/л), приобретают устойчивость к цефуроксиму (15 %) и цефотаксиму (1 %), а у высоко резистентных штаммов *S. pneumoniae* (МПК  $\geq 2$  мг/л) уровень устойчивости к цефуроксиму и цефотаксиму достигает 100 и 20–25 % соответственно [3]. Как правило, сохраняется чувствительность к цефалоспорином 4-го поколения и карбапенемам.

К настоящему времени накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о сохранении клинической эффективности бета-лактамов при

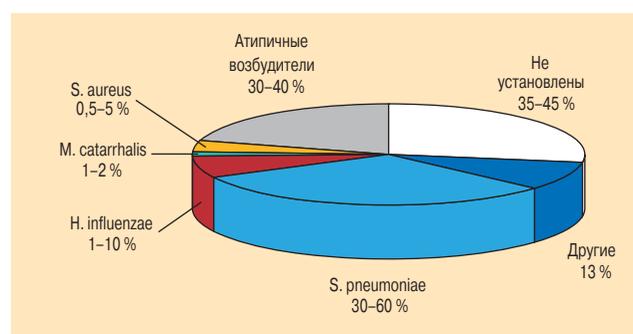


Рис. 1. Этиологическая структура внебольничной пневмонии [1, 2]

инфекциях дыхательных путей, вызываемых нечувствительными к пенициллину пневмококками, но при менингитах эффективность антибиотиков явно снижается. Основываясь на результатах фармакодинамических исследований и клинических наблюдениях, NCCLS (Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам, США) пересмотрел критерии чувствительности пневмококков к амоксициллину, цефотаксиму и цефтриаксону, увеличив в 4 раза значения МПК чувствительных ( $S \leq 2$  мг/л) и резистентных ( $R \geq 8$  мг/л) штаммов [4]. Однако для пневмококковых менингитов значения МПК остались прежними ( $S \leq 0,5$  мг/л;  $R \geq 2$  мг/л) [5].

### Резистентность к макролидам

Основной мишенью действия макролидов, кетолидов и линкозамидов является 50S-субъединица рибосомы, где имеется общий участок связывания этих антибиотиков. У большинства бактерий устойчивость возникает в результате метилирования аденина в 23S-субъединице рибосомальной РНК. Известно около 20 erm-генов (*erythromycin ribosome methylation*), кодирующих синтез фермента метилазы; они ассоциированы с транспозонами и могут локализоваться как на плазидах, так и на хромосомах. Метилирование мишени действия макролидов обуславливает высокий уровень устойчивости к этим антибиотикам (МПК  $> 32-64$  мг/л). Описано два варианта синтеза метилазы: конституитивный (природный) и индуцибельный. При конституитивном синтезе фермента, не зависящем от внешних условий, бактерии проявляют резистентность ко всем макролидам, линкозамидам и стрептограмину В, имеющему структурное сходство с макролидами. Этот тип резистентности получил название MLSB-типа. При индуцибельном синтезе фермента для его начала необходима индукция, осуществляемая у стрептококков всеми макролидами и линкозамидами; следовательно, микроорганизмы проявляют устойчивость ко всем перечисленным антибиотикам. Существует второй механизм развития резистентности — активное выведение антибиотиков из клетки (эффлюкс), осуществляемое несколькими транспортными системами. Основное клиническое значение имеет система выведения, кодируемая *mef*-геном, распространенная среди *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и многих грамположительных бактерий. Соответствующий белок-транспортер выводит 14- и 15-членные макролиды и обеспечивает невысокий уровень резистентности (МПК от 1 до 3 мг/л). При этом сохраняется чувствительность к 16-членным макролидам и линкозамидам — М-тип. Имеются также транспортные системы, осуществляющие избирательное выведение линкомицина или олеандомицина.

### Резистентность к фторхинолонам

Ведущим механизмом устойчивости является модификация мишени — двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, опосредующих

конформационные изменения в молекуле бактериальной ДНК, необходимые для ее нормальной репликации. Каждый из ферментов состоит из четырех субъединиц. ДНК-гираза включает две *gugA* и две *gugB* субъединицы (кодируются генами *gugA* и *gugB*), а топоизомераза IV объединяет две пары субъединиц *parC* и *parE* (контролируются генами *parC* и *parE*). Гены обоих ферментов локализованы на бактериальной хромосоме. Поскольку ферменты выполняют несколько отличающиеся функции, для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность только одного из них. Эта особенность объясняет тот факт, что для всех фторхинолонов (ФХ) можно выделить первичную и вторичную мишени действия. Первичной мишенью является тот фермент, к которому данный ФХ проявляет наибольшее сродство. У грамположительных бактерий для большинства ФХ таковой является топоизомераза IV, но для спарфлоксацина и гатифлоксацина (как и у грамотрицательных бактерий) — ДНК-гираза. Моксифлоксацин и гемифлоксацин обладают приблизительно одинаковым сродством к обоим ферментам. Основным механизмом резистентности к ФХ является изменение структуры топоизомеразы в результате мутаций в соответствующих генах, ведущих к аминокислотным заменам в молекулах ферментов, что снижает сродство ФХ к мишени действия и повышает МПК препаратов. Частота возникновения мутаций мало зависит от воздействия ФХ, однако формирование устойчивых штаммов возможно лишь в результате селекции на фоне действия препарата. В подавляющем большинстве случаев устойчивость формируется ступенчато. При мутации в генах фермента, являющегося первичной мишенью ФХ, обычно в 4–8 раз повышается МПК препарата, а антибактериальный эффект проявляется за счет подавления активности фермента, являющегося вторичной мишенью. Если воздействие ФХ на микроорганизм продолжается, возможны возникновение и селекция мутаций во вторичной мишени и, как следствие, повышение МПК еще в 4–8 раз. У штаммов бактерий с высоким уровнем устойчивости обычно обнаруживаются несколько мутаций в генах обоих ферментов.

В последние годы накапливаются данные о широком распространении среди грамположительных и грамотрицательных бактерий устойчивости, связанной с активным выведением ФХ. У штаммов с высоким уровнем резистентности к ФХ этот механизм часто сочетается с модификацией мишени.

### Распространенность резистентности пневмококков

В Европе удельный вес высоко и умеренно резистентных к пенициллину пневмококков (ВРПП и УРПП) широко варьирует и суммарно составляет более 50 % в Испании, Франции и Словакии, более 30 % — в Ирландии и Греции, но в Италии, Польше, Бельгии, Германии и Чехии их уровень ниже 10 %, а в Нидерландах — менее 5 % [6–9] (рис. 2А). Удель-

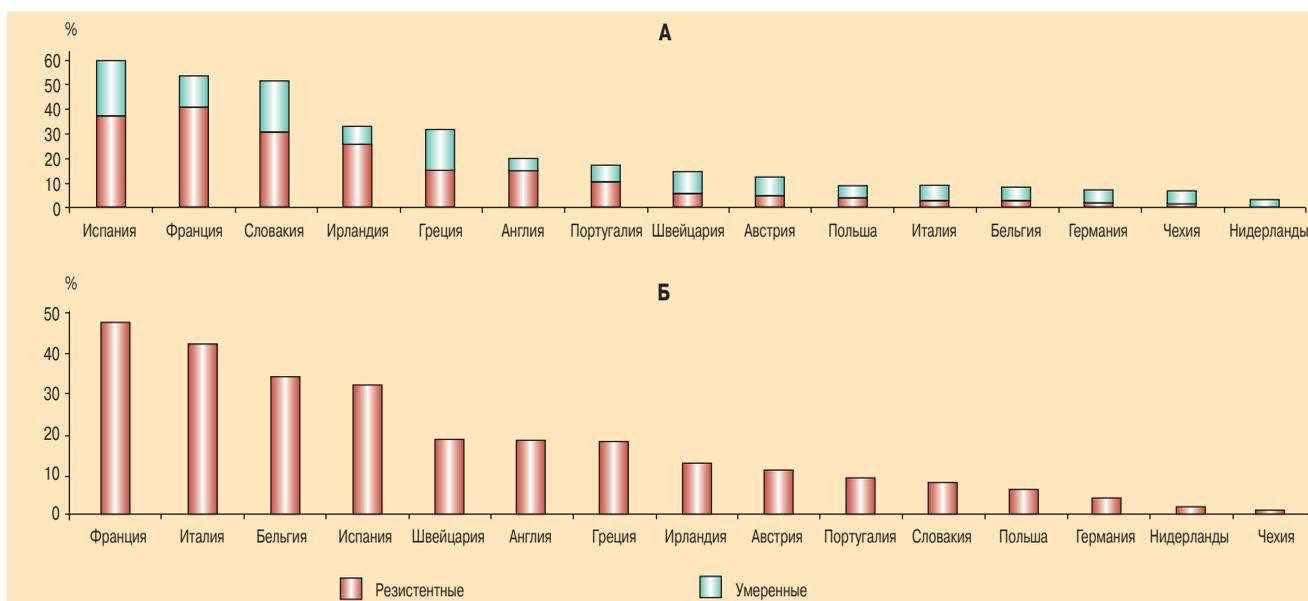


Рис. 2. Резистентность *S. pneumoniae* в европейских странах: А — к пенициллину (здесь и на рис. 3: резистентные, МПК  $\geq 2$  мг/л; умеренно-резистентные, МПК = 0,12–1 мг/л), Б — к макролидам (МПК  $\geq 1$  мг/л по эритромицину)

ный вес нечувствительных к пенициллину пневмококков ежегодно растет во всем мире. По данным международного исследования *Alexander Project*, в 2000 г. в Гонконге он достиг 75 %, свыше 50 % изолятов зарегистрировано в Саудовской Аравии, Мексике, Южной Африке и Японии, более 30 % — в Сингапуре и США, менее 20 % в Канаде, Бразилии и лишь 3,2 % УРПП — в России [10] (рис. 3А).

Резистентность пневмококков к макролидам часто сочетается с резистентностью к пенициллинам (до 50 % штаммов), но существует независимо. В Ев-

ропе наблюдается рост резистентных к эритромицину пневмококков (РЭП), связанный с чрезмерным потреблением современных макролидов в качестве препаратов выбора для лечения инфекций дыхательных путей легкой степени. Они широко распространены во Франции и Италии (более 40 %), Бельгии и Испании (более 30 %); средний уровень (ниже 20 %) зарегистрирован в Швейцарии, Англии, Греции; с низкой частотой (менее 5 %) они встречаются в Германии, Нидерландах и Чехии [8, 9] (рис. 2Б). В других географических регионах наиболее высокий

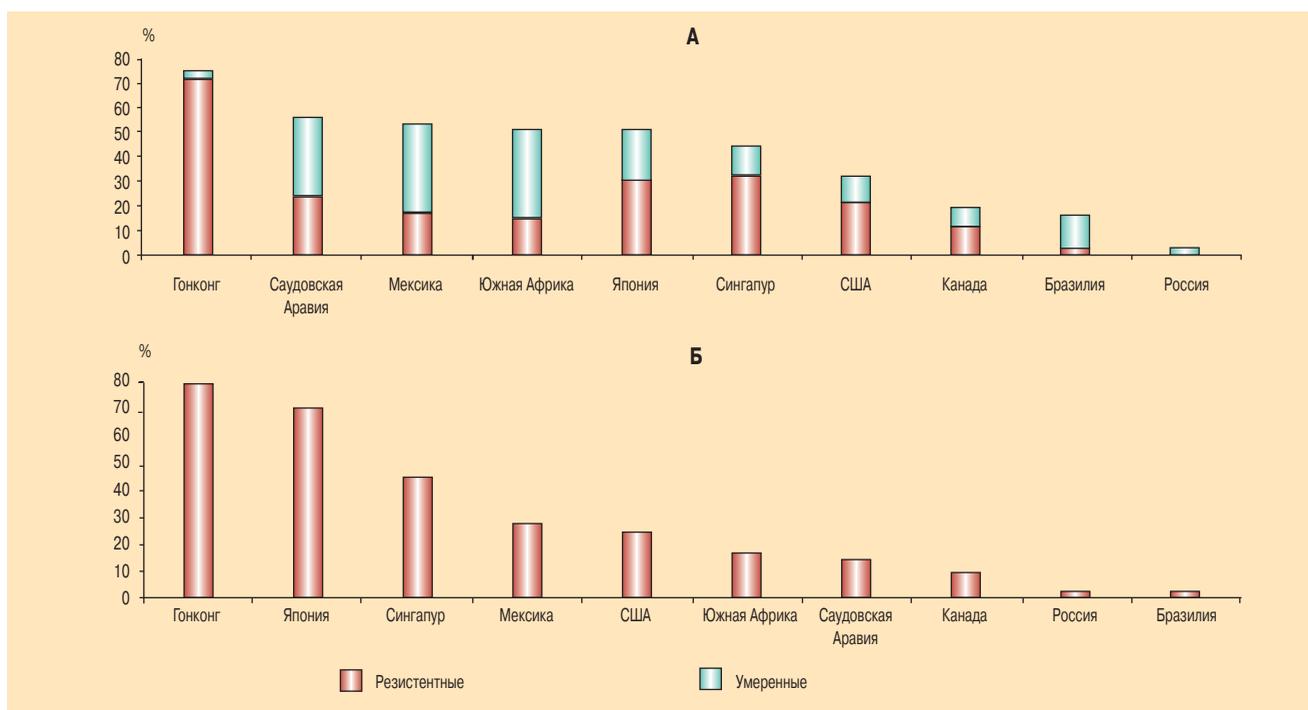


Рис. 3. Резистентность *S. pneumoniae* в разных странах и регионах: А — к пенициллину, Б — к макролидам

уровень РЭП отмечается в странах Юго-Восточной Азии и Японии (50-80 %), затем по мере убывания — в Мексике (30 %), США (25 %), Южной Африке и Саудовской Аравии (менее 20 %), Канаде (10 %). Самый низкий уровень в 2000 г. отмечен в России и Бразилии (менее 4 %) [9, 10] (рис. 3Б). В Тайване за период 1998–2001 гг. на 45 % снизилось потребление макролидов, но устойчивость к эритромицину осталась на прежнем уровне 94 %, в то же время уменьшение на 46 % потребления пенициллинов и цефалоспоринов сопровождалось снижением на 16 % резистентных к пенициллину пневмококков (с 25 % в 1998–1999 гг. до 9 % в 2001 г.) [11].

Многие устойчивые к пенициллину и эритромицину пневмококки приобретают устойчивость к другим макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу, хлорамфениколу и становятся полирезистентными. По последним данным, во всем мире зарегистрировано 16 клонов мультирезистентных пневмококков [12], но большинство ВРПП принадлежит к трем основным серотипам [13]: 23F (Испания / США), 9V (Франция / Испания) и 19. Из них серотипы 23F и 9V являются международными широко распространенными клонами. Более половины этих штаммов резистентны к эритромицину и тетрациклину, около 90 % устойчивы к ко-тримоксазолу и 41 % — к хлорамфениколу. В США от 22 до 39 % всех ВРПП принадлежат к клону 23F (Spain<sup>23F</sup>-1), впервые идентифицированному в Испании в начале 1980-х гг. и распространенному во многих странах [14, 15]. Более того, зарегистрировано несколько новых вариантов этого клона, один из которых характеризуется высоким уровнем устойчивости к фторхинолонам [16, 17]. Остается неясным, почему уровень одних и тех же штаммов ВРПП, циркулирующих в разных странах, может существенно отличаться (высокий в Испании и во Франции и низкий — в Италии). Вполне вероятно, что основную роль играют не гигиенические мероприятия (вряд ли они существенно различаются в высоко развитых странах), а характер селективного давления. Скорее всего, распространению резистентности способствует применение неадекватных препаратов, в частности ко-тримоксазола и / или пероральных цефалоспоринов 3-го поколения. Препараты для приема внутрь, предпочтительные в амбулаторных условиях, могут оказывать недостаточный эффект из-за низкой комплаентности, что особенно актуально для антибиотиков, применяемых несколько раз в сутки. В связи с этим следует отметить, что резистентность у пневмококков к цефтриаксону, который имеет самый длительный среди бета-лактамов период полувыведения и суточное дозирование которого легко контролировать, не развилась на протяжении более 20 лет его использования. В Италии по сравнению с другими странами наиболее широко применяется парентерально цефтриаксон для амбулаторных больных, где его доля достигает 53 % в лечении инфекций нижних дыхательных путей [18], а в Испании и во Франции только 8 и 10 % [19].

Новые фторхинолоны (НФХ) одинаково активны против пневмококков с разной чувствительностью к бензилпенициллину, а резистентность к ним среди ВРПП не превышает 1 %. В большинстве стран резистентность среди *S. pneumoniae* остается ниже 1 %, а МПК<sub>90</sub> не выше 1 мг/л [20]. Существенный рост резистентности *S. pneumoniae* к НФХ отмечен в Гонконге [21], Испании [20] и в меньшей степени — в Канаде [22]. Наибольшую опасность быстрого распространения резистентности представляет селекция одного или более мутантных клонов, как это было в Гонконге [23]. Широкое клиническое применение левофлоксацина и ципрофлоксацина создает предпосылки для роста резистентности к НФХ у пневмококков [24]. Было отмечено, что с ростом использования ФХ в Канаде с 1988 г. по 1997 г. с 0,8 до 5,5 случаев на каждые 100 чел./год уровень устойчивости пневмококков возрос с 0 (в 1993 г.) до 2,9 % [22].

### *Haemophilus influenzae*

*Haemophilus influenzae* — второй по частоте возбудитель ВП, особенно у курильщиков и больных ХОБЛ. Основным механизмом развития устойчивости является продукция бета-лактамаз (БЛ) класса TEM-1 и значительно реже — ROB-1, которые способны разрушать бета-лактамное кольцо в молекулах природных и полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов I поколения, частично цефаклора. Они ингибируются клавулановой кислотой. Обычно синтезируется какая-либо одна БЛ, но могут присутствовать оба типа. Существует и другой редкий механизм, когда в отсутствие БЛ развивается резистентность к ампициллину и амоксициллин-клавуланату за счет модификации ПСБ или снижения проникновения антибиотиков в клетку. Эти штаммы, впервые описанные в США, получили название БЛНАР (бета-лактамазо-негативные ампициллин-резистентные) [25].

В странах Западной Европы наиболее высокий уровень резистентности к ампициллину наблюдается во Франции (34,8 %) и в Испании (23,8 %), а в Германии и Италии он не превышает 9 %. При этом устойчивость к цефаклору варьирует в пределах 2,4–16,7 %, а 16,7–22,4 % штаммов умеренно резистентны *in vitro* к кларитромицину (рис. 4), который сохраняет свою клиническую активность [26]. В Восточной Европе распространенность БЛ-продуцирующих штаммов составила 26 % в Словакии, 16-17 % — в Венгрии и Чехии, 8 % — в Польше и менее 1 % — в Эстонии [8]. В Канаде уровень *H. influenzae*, продуцирующих БЛ, возрос с 20 % в 80-е гг. до 31,3 % в 90-е гг., но в связи с уменьшением с 1995 г. потребления аминопенициллинов в амбулаторной практике наметилась тенденция к снижению этого показателя [27]. В США частота выделения резистентных к ампициллину гемофильных бактерий достигала 31,1 % [28], а изолятов БЛНАР, резистентных к ингибиторам, — менее 2 % [25]. В Латинской Америке удельный вес БЛ-продуцирующих изолятов

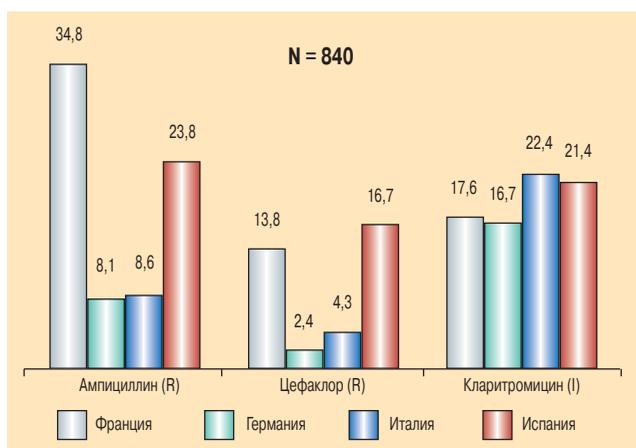


Рис. 4. Антибиотикорезистентность *H. influenzae* (%) в Западной Европе в 2000–2001 гг.

*H. influenzae* варьировал от 10,9 % в Бразилии до 26 % в Мексике [29]. В Японии наряду с обычными БЛ-продуцирующими штаммами (12–16 %) [30, 31] описаны изоляты БЛНАР, устойчивые к цефалоспорином широкого спектра [32]. В Гонконге уровень устойчивых к аминопенициллинам *H. influenzae* достигал 29 % [33], в Сингапуре — 41 % [34], на Тайване — 55 % [35]. Самый высокий показатель отмечен в Южной Корее — 59 %, при этом 1/3 штаммов были резистентны к ко-тримоксазолу и тетрациклинам [31]. В целом сохраняется чувствительность к макролидам и ФХ.

### Распространение резистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в России

Надежных данных о многолетней динамике устойчивости *S. pneumoniae* в России нет. Однако с уверенностью можно сказать, что проблема резистентности пневмококков к пенициллину не стоит столь остро, как за рубежом. Согласно результатам проспективного многоцентрового исследования "ПеГАС-1" (фаза А) [36] в 1999–2000 гг. в среднем по России выявлено 7 % пневмококков с умеренной резистентностью к пенициллину и только 2 % — с высокой, сохранивших чувствительность к цефалоспорином широкого спектра. В этом же периоде в г. Москве количество нечувствительных к пенициллину пневмококков (в основном УРПП) не превышало 10 % [37], а резистентность к эритромицину составила 9 %, причем преобладали штаммы с М-фенотипом (устойчивые к 14- и 15-членным макролидам).

Гораздо более важной проблемой является резистентность к ко-тримоксазолу и тетрациклину. Так, в г. Москве в 80-е гг. ее уровень среди пневмококков достигал соответственно 13,2 и 41,2 %, а удельный вес не чувствительных к пенициллину изолятов не превышал 0,2 % [38]. По результатам исследования "ПеГАС-1" резистентность *S. pneumoniae* к ко-тримоксазолу составила 33% (в среднем по Европе — 12 % [39]), к тетрациклинам — 27,1 % с максимальной частотой в Сибири (31,4 %) и минимальной — в Се-

веро-Западном регионе России (15,3 %). Устойчивость к макролидам в среднем по стране достигла 6 %, а наиболее высокие показатели отмечены на Урале — 14–25 %. Сохраняли чувствительность *in vitro* левофлоксацин (100 %), амоксициллин (99,5 %), клиндамицин (98 %), хлорамфеникол (95 %). Множественно резистентные пневмококки, устойчивые к трем и более классам АБ, составили 8 % (для сравнения в США — 22,4 % [40]). Резистентность пневмококков к новым ФХ не выявлена. Уровень БЛ-продуцирующих изолятов *H. influenzae* не превышал 5 % [41]. Устойчивость к макролидам и тетрациклинам достигала 5–6 %, а к ко-тримоксазолу — 16 %. Крайне редко встречались штаммы, резистентные к ранним ФХ (ципрофлоксацину, офлоксацину, ломефлоксацину).

### *Moraxella catarrhalis*

*Moraxella catarrhalis* за рубежом считается одним из трех ведущих возбудителей ВП, но в России этот микроорганизм исследован недостаточно из-за сложности типирования и поэтому в числе этиологических агентов практически не фигурирует [42]. По данным исследования *Alexander Project*, 85–100 % штаммов продуцируют хромосомные БЛ, относящиеся к двум типам — BRO-1 (95 % штаммов) и BRO-2. Самая низкая частота БЛ-продуцирующих штаммов *M. catarrhalis* отмечена в Венгрии — 61 % [8]. БЛ разрушают бензилпенициллин, аминопенициллины (штаммы BRO-1 более устойчивы к ампициллину) и цефалоспорины 1-го поколения. Они полностью подавляются ингибиторами, поэтому амоксициллин / клавуланат сохраняет активность, как и цефалоспорины 2-го поколения, фторхинолоны и в определенной мере макролиды. Резистентность к тетрациклинам варьирует от 15 % в Нидерландах до 43 % в Китае [43], но остается на низком уровне (около 1 %) в Великобритании и США [44]. Действенными остаются хлорамфеникол и ко-тримоксазол.

### *Streptococcus pyogenes*

Стрептококковая пневмония встречается редко — возможно, в связи с тем, что *S. pyogenes* сохраняет высокую чувствительность к антибиотикам пенициллинового ряда. Однако бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) остается распространенным респираторным патогеном, являясь главным возбудителем при тонзиллофарингитах. В отличие от *S. pneumoniae* он сохраняет чувствительность к бета-лактамам [45, 46], вместе с тем применение пенициллина при лечении тонзиллофарингита в 30 % случаев оказывается неэффективным. Это может быть вызвано рядом причин: несоблюдением режима дозирования антибиотика, из-за чего концентрация его в очаге инфекции оказывается недостаточной; продукцией орофарингеальной флорой БЛ, которые разрушает пенициллины; снижением

колониционной резистентности вследствие эрадикации нормальной микрофлоры верхних отделов дыхательного тракта; трудностью проникновения пенициллинов в бронхиальный секрет и внутрь клеток, где может персистировать возбудитель.

Основной проблемой является рост резистентности БГСА к макролидам, механизмы возникновения которой описаны выше. Первое сообщение об этом появилось в Великобритании в 1958 г. [47]. Данные о частоте выделения в разных странах стрептококков, устойчивых к эритромицину, получены в ходе международного исследования PROTEKT [31] и национальных проектов. Одинаково высокой уровень отмечен в странах Средиземноморья — Италии (24,5–40 %) и Португалии (23,8–35,8 %), где преобладал erm-фенотип резистентности, а также в Испании (21,2–27 %) с преобладанием mefA-фенотипа, однако во Франции он был ниже (6,2–12,9 %). Не выявлены резистентные к макролидам стрептококки в Бельгии и Нидерландах [48–51]. В Центральной и Восточной Европе частота варьировала от 18 % в Венгрии, 13 % в Чехии, Польше и России, менее 10 % в Словакии до полного отсутствия в Болгарии [31]. В Канаде и США она не превышала 3 % [52, 53]. Однако с увеличением потребления макролидов в Северной Калифорнии среди инвазивных изолятов БГСА 32 % штаммов были резистентными к эритромицину в отличие от 9 % изолятов, выделенных из глотки [54]. В Юго-Восточной Азии устойчивые к эритромицину и новым макролидам штаммы *S. pyogenes* составляли 18 %, а ассоциированная резистентность к тетрациклинам достигала 30–40 % [31]. В Японии в 70–80-х гг. наблюдали выраженное снижение частоты резистентности стрептококков к эритромицину (от 61,8 до 1–3 %) после сокращения потребления антибиотика со 170 до 65–85 т в год [10].

Согласно исследованию ПеГАС-1 в России резистентность БГСА к эритромицину, азитромицину и кларитромицину составила 11,7 % (причем у 90 % штаммов за счет метилирования рибосом, а у 10 % — путем эффлюкса) и к тетрациклину — 46,6% [55]. В г. Москве частота устойчивости к макролидам среди *S. pyogenes* достигает 18,2 %; все резистентные штаммы демонстрировали M-фенотип, сохраняя чувствительность к клиндамицину [56].

### **Mycoplasma pneumoniae**

Микоплазмы вызывают ВП у 2–11,1 % пациентов [57], чаще у лиц молодого возраста, и могут достигать в среднем 20 % от общего числа пневмоний во время эпидемических подъемов, повторяющихся через каждые 4–7 лет преимущественно в осенне-зимний период. Микоплазмы изначально устойчивы к бета-лактамам антибиотикам, так как лишены клеточной стенки и ее составной части — пептидогликана. Наибольшей природной активностью обладают макролиды (однако описаны резистентные штаммы MLSB-типа [58]) и тетрациклины, а новые

ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) по активности превосходят более ранние.

### **Chlamydia pneumoniae**

До 10 % ВП имеют хламидийную этиологию, а в период эпидемии — до 25 % [59]. Хламидии, как и микоплазмы, устойчивы к бета-лактамам, аминогликозидам, но чувствительны к макролидам и тетрациклинам. Высокой активностью характеризуются новые фторхинолоны, а из ранних ФХ наибольшей активностью обладает офлоксацин.

### **Legionella pneumophila**

Легионеллезные пневмонии возникают спорадически или в виде вспышек (болезнь легионеров). В США они составляют от 0,5 до 1,5 % всех ВП. Данная группа заболеваний характеризуется тяжелым течением и развитием системной воспалительной реакции с экстрапульмональной симптоматикой. Рифампицин наиболее действенен против легионелл, часто его используют в комбинации с эритромицином. Также эффективны другие макролиды (особенно кларитромицин и азитромицин, создающие высокие концентрации в бронхиальном секрете), новые и ранние фторхинолоны.

### **Staphylococcus aureus**

Стафилококковые ВП встречаются редко, воздействию *S. aureus* особенно подвержены лица пожилого возраста, алкоголики и наркоманы, а также больные после перенесенного гриппа. Около 70–80 % штаммов продуцируют БЛ, разрушающие природные и полусинтетические пенициллины, кроме оксациллина и метициллина. Однако БЛ полностью подавляются ингибиторами и не способны разрушать цефалоспорины и карбапенемы. Цефалоспорины 3-го поколения менее активны *in vitro*, чем препараты 1-2-го поколений, а оральные цефалоспорины цефиксим и цефтибутен лишены антистафилококковой активности. Против внебольничных штаммов действенны линкозамиды, из макролидов наиболее эффективен против *S. aureus* кларитромицин, а среди фторхинолонов — моксифлоксацин. Метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) не характерны для ВП, хотя и описаны отдельные случаи тяжелой пневмонии внебольничного происхождения с летальным исходом [58], однако они могут выделяться у больных муковисцидозом (часто в ассоциации с *Pseudomonas aeruginosa*) [60].

На генетическом уровне метициллин-резистентность обуславливается наличием так называемого mec-комплекса в составе стафилококковой хромосомной кассеты (*staphylococcal cassette chromosome mec* — SCCmec). Его основными компонентами являются: mecA — структурный ген, кодирующий синтез дополнительного ПСБ (ПСБ2a); mecI и

месR-1 — регуляторные элементы, контролирующие транскрипцию месА; мес-ассоциированная ДНК [61]. ПСБ2а обладает пониженной аффинностью к бета-лактамам, что позволяет ему оставаться преимущественно не связанным с АБ и обеспечивает его активность. Таким образом, все бета-лактамы не действуют на MRSA. Сохраняют активность гликопептиды (ванкомицин), оксазолидиноны (линезолид) и рифампицин (в 80 % случаев).

## Enterobacteriaceae

*Klebsiella pneumoniae* превалирует среди других энтеробактерий в качестве возбудителя ВП, но встречается редко — как правило, у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени и др.). Наиболее высокой природной активностью в отношении этого возбудителя обладают цефалоспорины 3-4-го поколений, карбапенемы, фторхинолоны. Серьезной и быстро растущей угрозой является распространение штаммов ряда грамотрицательных бактерий (*K. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.* и др.), продуцирующих БЛРС, которые гидролизуют почти все бета-лактамы антибиотиков [62]. Пока эта проблема касается госпитальных инфекций, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а у амбулаторных больных в России их частота невелика и составляет около 2 % для *E. coli* и до 5 % для *K. pneumoniae*, в основном при инфекциях мочевыводящих путей [63]. Факторами риска развития инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими бактериями, являются: длительная антибактериальная терапия, особенно цефалоспоридами; нахождение в ОРИТ; инфекции у иммунокомпрометированных пациентов; инфекции у недоношенных детей; наличие катетеров и других инвазивных устройств. Все бактерии, продуцирующие БЛРС, должны рассматриваться как резистентные ко всем пенициллинам, цефалоспоридам и азтреонаму даже при наличии чувствительности *in vitro*. Общеизвестно, что наибольшего эффекта при лечении этих инфекций можно достичь посредством карбапенемов — меропенема и имипенема. В отношении продуцентов БЛРС, выделенных в России, наиболее активной является комбинация цефоперазон / сульбактам в соотношении 1 : 1 [64]. Однако сведений, подтверждающих клиническую эффективность данного антибиотика при БЛРС-инфекциях, пока недостаточно.

## Заключение

Повышение резистентности возбудителей респираторных инфекций к антимикробным препаратам является объективной реальностью. Ее уровень широко варьирует в разных географических регионах и отчасти зависит от национальной политики проведения антибиотикотерапии, определяющей объем

потребления соответствующих препаратов. Серьезную озабоченность вызывает прогрессирующий рост резистентности пневмококков к пенициллину и макролидам, достигающий в отдельных странах более 30–50 %. Аналогичная картина наблюдается и у пиогенного стрептококка. Увеличивается число гемофильных бактерий, устойчивых к аминопенициллинам за счет продукции бета-лактамаз широкого спектра. Отмечается тенденция стирания граней между госпитальными и внебольничными штаммами — у них формируется устойчивость к целым группам антибиотиков и ассоциированная множественная резистентность. В первую очередь, это относится к метициллинрезистентным стафилококкам, которые по прогнозам в ближайшие 5–10 лет могут составить 25 % внебольничных штаммов [65]. Угрожающий характер приобретает распространение госпитальных БЛРС-продуцирующих энтеробактерий, занимающих пока скромную нишу среди внебольничных возбудителей, в основном при инфекциях мочевыводящих путей. Очевидно, что с ростом резистентности возбудителей к антимикробным препаратам будет снижаться и эффективность стандартных режимов дозирования. Все это стимулирует разработку новых схем терапии, основанных на фармакокинетических и фармакодинамических параметрах и направленных на преодоление резистентности и существенное ограничение селекции устойчивых штаммов.

## Литература

1. Bartlett J.C., Mundy L.M. Community-acquired pneumonia. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1618–1624.
2. File T.M.Jr. Etiology and incidence of community-acquired pneumonia. Infect. Dis. Clin. Pract. 1996; 5: S127–S135.
3. Doern G.V., Pfaller M.A., Kugler K. et al. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from SENTRY antimicrobial surveillance program. Clin. Infect. Dis. 1998; 27: 764–770.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eleventh informational Suppl. M100–S11. Wayne, PA: NCCLS; 2001.
5. Sahm D.F., Thornsberry C., Mayfield D.C. et al. In vitro activities of broad spectrum cephalosporins against non-meningeal isolates of *Streptococcus pneumoniae*: MIC interpretation using NCCLS M100-S12 recommendations. J. Clin. Microbiol. 2002; 40: 669–674.
6. Jones M.E., Blosser-Middleton R.S., Critchley I.A. et al. In vitro susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: a European multicenter study during 2000–2001. Clin. Microbiol. Infect. 2003; 9: 590–599.
7. Sahm D.F., Weaver M.K., Flamm R.K. et al. Antimicrobial susceptibility in *Streptococcus pneumoniae* recovered from sinus specimens: results from 2000–2003 TRUST surveillance studies. In: 43rd Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chicago, IL, USA. Sept. 14–17, 2003. Chicago; 2003. Poster C2–924.

8. Schito G.C., Debbia E.A., Marchese A. The evolving threat of antibiotic resistance in Europe: new data from the Alexander Project. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 46 (suppl. T1): 3–9.
9. Huff J., White A., Power E. et al. 10-year trends in penicillin- and erythromycin-resistant *S. pneumoniae* for 5 European countries and the USA. The Alexander Project [abstract C2-1624]. In: Abstracts from the 42nd Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. San Diego, USA: American Society of Microbiology; 2002. 108.
10. Schito G.C. Is antimicrobial resistance also subject to globalization? *Clin. Microbiol. Infect.* 2002; 8 (suppl. 3): 1–8.
11. Hsueh P.R. Decreasing rates of resistance to penicillin, but not erythromycin, in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of a policy to restrict antibiotic usage in Taiwan. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11: 925–927.
12. McGee L., Klugman K.P., Wasas A. et al. The Antibiotic Surveillance Forum of South Africa. Serotype 19F multiresistant pneumococcal clone harboring two erythromycin resistance determinants [erm (b) and mef (a)] in South Africa. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 1595–1598.
13. Marchese A., Ramirez M., Schito G.C., Tomasz A. Molecular epidemiology of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates recovered in Italy from 1993–1996. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 2944–2949.
14. Corso A., Severina E.P., Petruk V.F. et al. Molecular characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates causing respiratory disease in the United States. *Microb. Drug. Resist.* 1998; 4: 325–37.
15. Richter S.S., Heilmann K.P., Coffman S.L. et al. The molecular epidemiology of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1994–2000. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 330–339.
16. Ho P.L., Yam W.C., Cheung T.K.M. et al. Fluoroquinolone resistance among *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong linked to the Spanish 23F clone. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 906–908.
17. McGee L., Goldsmith C.E., Klugman K.P. Fluoroquinolone resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* belonging to international multiresistant clones. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 49: 173–176.
18. Esposito S. Outpatient parenteral treatment of bacterial infections: the Italian model as an international trend? *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 45: 724–727.
19. Tice A.D. International outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Int. J. Clin. Pract.* 2000; suppl. 115: 25–26.
20. Critchley I.A., Blosser-Middleton R.S., Jones M.E. et al. Phenotypic and genotypic analysis of levofloxacin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* collected in 13 countries during 1999–2000. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2002; 20: 100–107.
21. Ho P.L., Yung R.W., Tsang D.N. et al. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: Results of a Hong Kong multicentre study in 2000. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 48: 659–665.
22. Chen D.K., McGreer A., de Azavedo J.C., Low D.E. for the Canadian Bacterial Surveillance Network. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 233–239.
23. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C., Gruneberg R.N. 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: 229–246.
24. Ho P.L., Tse W.S., Tsang K.W. et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: A case control study. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32: 701–707.
25. Doern G.V., Brueggemann A.B., Pierce G. et al. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of beta-lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: results of a national multicenter surveillance study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41: 292–297.
26. Blosser-Middleton R.S., Sahn D.F., Thornsberry C. et al. Antimicrobial susceptibility of 840 clinical isolates of *Haemophilus influenzae* collected in four European countries in 2000–2001. *Clin. Microbiol. Infect.* 2003; 9: 431–436.
27. Low D.E. Antimicrobial drug use and resistance among respiratory pathogens in the community. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 33 (suppl. 3): S206–S213.
28. Richter S.S., Brueggemann A.B., Huynh H.K. et al. A 1997–1999 national surveillance study: *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* antimicrobial resistance in 34 US Institutions. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1999; 13: 99–107.
29. Sader H.S., Gales A.C., Granacher T.D. et al. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates in Latin America: results from SENTERY antimicrobial surveillance program (1997–98). *Braz. J. Infect. Dis.* 2000; 4: 245–254.
30. Ohkusu K., Nakamura A., Sawada K. Antibiotic resistance among recent clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in Japanese children. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2000; 36: 249–254.
31. PROTEKT Study Database. Feb. 2001 (<http://www.protekt.org>).
32. Seki H., Kasahara Y., Ohta K. et al. Increasing prevalence of ampicillin-resistant, non-beta-lactamase-producing strains of *Haemophilus influenzae* in children in Japan. *Chemotherapy* 1999; 45: 15–21.
33. Felmingham D., Gruneberg R.N. The Alexander Project 1996–1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 45: 191–203.
34. Tee N.W., Lin R.V. Serotypes and antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* in a hospital practice. *Ann. Acad. Med. Singapore* 1996; 25: 184–187.
35. Chang S.C., Hsieh W.C., Liu C.Y. High prevalence of antibiotic resistance of common pathogenic bacteria in Taiwan. The Antibiotic Resistance Study Group of the Infectious Disease Society of the Republic China. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2000; 36: 107–112.
36. Козлов П.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-1). *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2002; 3: 267–277.
37. Grudinina S.A., Filimonova O.Y., Sidorenko S.V. Surveillance of antibacterial resistance in major pathogens of community-acquired respiratory tract infections in Moscow, Russia, 2004. In: 15th Congress of European Society Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Copenhagen, Denmark, April 2–5, 2005. Copenhagen; 2005, abstr. P1776.

38. Зубков М.Н., Гугуцидзе Е.Н., Ноников В.Е. и др. Роль Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae в этиологии острых пневмоний у лиц пожилого возраста. Журн. микробиол. 1984; 4: 67–70.
39. Hoban D.J., Doern V.G., Fluit A.C. et al. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis in the SENTRY antimicrobial surveillance program 1997–1999. Clin. Infect. Dis. 2001; 32 (suppl. 2): 81–93.
40. Doern G.V., Heilmann K.P., Huynh H.K. et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in the United States during 1999–2000, including a comparison of resistance rates since 1994–1995. Antimicrob. Agents Chemother. 2001; 45: 1721–1729.
41. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Клини. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. 2003; 3: 198–224.
42. Зубков М.Н. Moraxella (Branchamella) catarrhalis: роль в патологии человека, идентификация и антибиотикорезистентность. Инфекции и антимикроб. химиотер. 2001; 3: 38–41.
43. Catlin B.N. Branchamella catarrhalis an organism gaining respect as a pathogen. Clin. Microbiol. Rev. 1990; 3: 293–320.
44. Jorgensen J.H., Doern G.V., Maher L.A. et al. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis and Streptococcus pneumoniae in the United States. Antimicrob. Agents Chemother. 1990; 34: 2075–2080.
45. Macris M.H., Hartman N., Murray B. et al. Studies of the continuing susceptibility of group A streptococcal strains to penicillin during eight decades. Pediatr. Infect. Dis. J. 1998; 17: 377–381.
46. Horn D.L., Zabriskie J.B., Austrian R. et al. Why have group A streptococci remained susceptible to penicillin? Report on a symposium. Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 1341–1345.
47. Lowbury E.J.L. Symposium on epidemiological risk of antibiotics. Hospital infections. Proc. R. Soc. Med. 1958; 51: 807–810.
48. Cornaglia G., Fontana R. Epidemiological survey of bacterial resistance in upper respiratory tract infections in Italy. Int. J. Antimicrob. Agents 2000; 16: 259–262.
49. Melo-Cristino J., Fernandes M.L. Streptococcus pyogenes isolated in Portugal: macrolide resistance phenotypes and correlation with T types. Portuguese Surveillance Group for Study of Respiratory Pathogenes. Microb. Drug Resist. 1999; 5: 219–225.
50. Alos J.I., Aracil B., Torres C. et al. High prevalence of erythromycin-resistant, clindamycin/miocomycin-susceptible (M phenotype) Streptococcus pyogenes: results of a Spanish multicentre study in 1998, Spanish group for the study of Infection in the Primary Health Care Setting. J. Antimicrob. Chemother. 2000; 45: 605–609.
51. Baquero F., Garcia-Rodriguez J.A., de Lomas J.C., Aguilar L. Antimicrobial resistance of 914 beta-hemolytic streptococci isolated from pharyngeal swabs in Spain: results of 1-year (1996–1997) multicenter surveillance study. The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogenes. Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43: 178–180.
52. Kaplan E.L., Johnson D.R., Del Rosario M.C., Horn D.L. Susceptibility of group A beta-hemolytic streptococci to thirteen antibiotics: examination of 301 strains isolated in the United States between 1994 and 1997. Pediatr. Infect. Dis. 1999; 18: 1069–1072.
53. de Azavedo J.C., Yeung R.H., Bast D.J. et al. Prevalence and mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of group A streptococci from Ontario, Canada. Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43: 2144–2147.
54. York M.K., Gibbs L., Brooks G.F. Characterization of antimicrobial resistance in Streptococcus pyogenes isolates from the San Francisco Bay area of northern California. J. Clin. Microbiol. 1999; 37: 1727–1731.
55. Козлов П.С., Сивая О.В., Шнынев Л.В. и др. Антибиотикорезистентность Streptococcus pyogenes в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-1. Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. 2005; 2: 154–166.
56. Сидоренко С.В. Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. Consilium medicum 2002; 1: 4–10.
57. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur. Respir. J. 2002; suppl. 36: 20s–27s.
58. Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric death from community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus — Minnesota and North Dakota, 1997–1999. J. A. M. A. 1999; 282: 1123–1125.
59. Torres A., Woodhead M., eds. Pneumonia. Eur. Respir. Monograph. 1997; 2: Monogr. 3: 262.
60. Зубков М.Н., Самойленко В.А., Гугуцидзе Е.Н. и др. Микробиологические аспекты этиологии и антимикробной терапии бронхолегочной инфекции при муковисцидозе у взрослых. Пульмонология 2001; 3: 38–41.
61. Wu S., Piscitelli C., deLancastre H., Tomasz A. Tracking the evolutionary origin of the methicillin-resistant gene: cloning and sequencing of a homologue of mecA from methicillin susceptible strain of Staphylococcus sciuri. Microb. Drug Resist. 1996; 2: 435–441.
62. Opal S.M., Medeiros A.A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. 253–270.
63. Страчунский Л.С.  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра — быстро растущая и плохо осознаваемая угроза. Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2005; 1: 92–96.
64. Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С. и др. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2005; 7: 233–236.
65. Chambers H. The changing epidemiology of staphylococcus aureus? Emerg. Inf. Dis. 2001; 7: 178–182.

Поступила 05.05.06  
© Зубков М.Н., 2007  
УДК 616.24-022