

## Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС

О. В. Сивая<sup>1</sup>, Р. С. Козлов<sup>1</sup>, О. И. Кречикова<sup>1</sup>, Н. В. Иванчик<sup>1</sup>,  
Л. К. Катосова<sup>2</sup>, Л. В. Гудкова<sup>3</sup> и группа исследователей проекта ПеГАС

<sup>1</sup> НИИ антимикробной химиотерапии,

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Россия

<sup>3</sup> Областная клиническая больница, Томск, Россия

**Цель исследования.** Изучить уровень и структуру резистентности штаммов *Haemophilus influenzae* к антимикробным препаратам в различных регионах России и оценить их динамику за период 2004–2009 гг.

**Материалы и методы.** В исследование включались последовательные клинические штаммы *H. influenzae*, выделенные в различных городах Центрального, Приволжского, Уральского и Сибирского федеральных округов России за период 2004–2009 гг. у пациентов с различными инфекциями (пневмония, острый средний отит, менингит, бактериемия, обострение ХОБЛ и др.). Определение чувствительности выделенных штаммов к 12 антимикробным препаратам проводилось методом микроразведений в бульоне в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI 2013).

**Результаты.** За период 2004–2009 гг. был получен 691 штамм *H. influenzae*. Все бета-лактамы антибиотики показали высокую активность в отношении протестированных штаммов *H. influenzae*. За исследованный период резистентность к амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, цефтриаксону, цефотаксиму и цефтибутену составила 3,8, 0, 0, 0% соответственно. Также высокой активностью в отношении исследованных штаммов обладали макролиды: доля

нечувствительных штаммов в 2006–2009 гг. составила 0,5% — для кларитромицина и 0 — для азитромицина. За шестилетний период не было выявлено ни одного штамма, резистентного к респираторным фторхинолонам (левофлоксацину, моксифлоксацину). Высокую активность в отношении исследованных *H. influenzae* проявили хлорамфеникол и тетрациклин, уровень устойчивости к данным препаратам за весь период исследования не превышал 5%. Стабильно низкая активность наблюдалась у котримоксазола: доля нечувствительных штаммов составила 32,8% в 2004–2005 гг., 29,8% — в 2006–2009 гг.

**Выводы.** Бета-лактамы (амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон, цефотаксим, цефтибутен), макролиды, левофлоксацин и моксифлоксацин являются наиболее активными препаратами в отношении *H. influenzae* в России. Несмотря на высокую активность в отношении *H. influenzae* тетрациклина и хлорамфеникола использование данных препаратов следует ограничить ввиду низкого профиля безопасности. Учитывая низкую активность котримоксазола, данный препарат не рекомендуется использовать для эмпирической терапии инфекций, вызванных гемофильной палочкой.

**Ключевые слова:** *Haemophilus influenzae*, гемофила, антибиотикорезистентность.

Контактный адрес:

Роман Сергеевич Козлов

Эл. почта: Roman.Kozlov@antibiotic.ru

## Antimicrobial Resistance of *Haemophilus influenzae* in Russia: Results of Multicenter Study «PeGASus»

O.V. Sivaya<sup>1</sup>, R.S. Kozlov<sup>1</sup>, O.I. Krechikova<sup>1</sup>, N.V. Ivanchik<sup>1</sup>, L.K. Katosova<sup>2</sup>, L.V. Gudkova<sup>3</sup>, and PeGASus Study Group

<sup>1</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> Scientific Center of Children Health, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

**Objective.** To study antimicrobial resistance of *Haemophilus influenzae* and its trends in different Russian regions over the period of 2004–2009.

**Materials and Methods.** This study included consecutive clinical strains of *H. influenzae* obtained from patients with different infections (pneumonia, acute otitis media, meningitis, bacteremia, COPD exacerbation, etc.) in Central, Volga, Ural, and Siberian federal districts of Russia over the period of 2004–2009. Susceptibility to 12 antimicrobial agents was determined by broth microdilution method according to the Clinical Laboratory Standards Institute guidelines (CLSI 2013).

**Results.** A total of 691 *H. influenzae* strains were isolated over the period of 2004–2009. All beta-lactams were highly active against *H. influenzae* isolates tested. Resistance to amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, ceftriaxone/cefotaxime and ceftibuten was 3.8, 0, 0 and 0%, respectively. Macrolides were also active against tested strains: 0.5% and 0% of isolates were non-susceptible to clarithromycin and azithromycin, respectively (during

the 2006–2009). No levofloxacin- or moxifloxacin-resistant strains were isolated over the 6-year study period. Chloramphenicol and tetracycline exhibited high activity against *H. influenzae* strains tested (resistance to these antibiotics was less than 5% over the study period). Activity of co-trimoxazole was constantly low (32.8% and 29.8% of non-susceptible strains during the 2004–2005 and 2006–2009, respectively).

**Conclusions.** Beta-lactams (amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, ceftriaxone, cefotaxime, ceftibuten), macrolides, levofloxacin and moxifloxacin are the most active drugs against *H. influenzae* in Russia. Despite the high activity of tetracycline and chloramphenicol against *H. influenzae*, use of these drugs should be limited due to unfavorable safety profile. Given the low activity of co-trimoxazole, it is not recommended for empiric therapy of infections caused by *H. influenzae*.

**Key words:** *Haemophilus influenzae*, antimicrobial resistance.

## Введение

*Haemophilus influenzae* во всех возрастных группах является одним из трех наиболее частых возбудителей респираторных инфекций наравне со *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [1–3]. Гемофильная палочка вызывает такие заболевания как пневмония, синусит, обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), острый средний отит, реже менингит, септический артрит, эпиглотит, остеомиелит. Причем, несмотря на наличие высокоэффективных антибактериальных препаратов, уровень смертности при данных заболеваниях достигает 3–11% [4–8].

Первоначальным этапом патогенеза инфекционного заболевания является колонизация *H. influenzae* слизистой носоглотки и бронхиального дерева, которая в последующем, при наличии предрасполагающих факторов (предшествующая вирусная инфекция, ночная микроаспирация), может обусловить попадание возбудителя в стерильные в норме локусы организма (слизистая среднего уха, альвеолы легкого, др.) с последующим развитием инфекционного процесса [1–3].

Существенное изменение картины резистентности *H. influenzae* к антимикробным препаратам в ряде стран Европы и Азии в сторону роста устойчивости данного возбудителя, в частности к ампициллину, привело к смене подходов к антимикробной терапии данных инфекций. Недостаточное количество сопоставимых данных по резистентности *H. influenzae* в России определило необходимость проведения проспективного многоцентрового микробиологического исследования с определением чувствительности выделенных микроорганизмов в референтной лаборатории. Указанное исследование обеспечило сравнимость полученных данных с результатами международных исследований, поскольку тестирование собранных штаммов методом микроразведений в бульоне и интерпретация полученных результатов проводилась с учетом общепринятых международных рекомендаций — критериев Института клинических лабораторных стандартов (*Clinical Laboratory Standards Institute — CLSI 2013*) [9].

## Материал и методы

Исследование чувствительности клинических штаммов *H. influenzae* проводилось в рамках исследования ПеГАС за период 2004–2009 гг. в различных городах России.

ПеГАС-II (2004–2005 гг.) — проспективное многоцентровое микробиологическое исследование, включавшее 9 центров в 8 городах Центрального (Москва — 2 центра, Смоленск, Ярославль), Приволжского (Казань), Уральского (Екатеринбург) и Сибирского (Новосибирск, Томск, Челябинск) федеральных округов России.

ПеГАС-III (2006–2009 гг.) — проспективное многоцентровое микробиологическое исследование, включавшее 12 центров в 8 городах Центрального (Москва — 2 центра, Смоленск — 2 центра, Ярославль, Калуга), Приволжского (Казань), Уральского (Екатеринбург — 3 центра) и Сибирского (Иркутск, Томск) федеральных округов России.

В каждом центре проводился отбор последовательных клинически значимых штаммов *H. influenzae*.

Для выделения *H. influenzae* использовали «шоколадный» агар: к обогащенной агаровой основе добавляли дефибрированную кровь, обработанную на водяной бане при температуре 80 °С в течение 10 мин. Инкубацию чашек проводили в атмосфере с повышенным содержанием (3–7%) CO<sub>2</sub> при температуре 35 °С в течение 24 ч. При идентификации *H. influenzae* учитывали морфологию колоний на «шоколадном» агаре, резистентность штаммов к бацитрацину (10 ЕД), наличие цитохромоксидазной и каталазной активности, потребность в X и V факторах.

Центры-участники были обеспечены модифицированной средой Дорсэ (НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск) для пересылки штаммов в микробиологическую лабораторию НИИИХ.

После реидентификации в референтной лаборатории штаммы хранили в пробирках с триптиказосоевым бульоном (bioMérieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре –70 °С.

В соответствии с текущими рекомендациями CLSI исследование чувствительности *H. influenzae* путем определения МПК проводили методом микроразведений в бульоне НТМ (Haemophilus Test Medium), приготовленном на основе катион-сбалансированного бульона Мюллера–Хинтон (BBL, США), с добавлением 13 мл раствора гематина (50 мг гематина + 100 мл 0,01N NaOH), 5 г дрожжевого экстракта и 3 мл НАД раствора (50 мг НАД растворяли в 10 мл дистиллированной воды).

Для приготовления бактериальной суспензии чистую суточную культуру микроорганизмов разводили в стерильном 0,9% растворе хлорида натрия до мутности, эквивалентной 0,5 по стандарту МакФарланда (Den-1 McFarland Densitometr, BIOSAN, Латвия), затем для стандартизации инокулюма в 9,9 мл НТМ бульона вносили 100 мкл суспензии. Полученную взвесь микроорганизмов вносили в лунки микротитровальных планшетов с помощью многоканальной пипетки (Dynatech, Германия). Инкубация микротитровальных планшетов проводилась при температуре 35 °С в течение 20–24 ч в обычной атмосфере.

Определялась чувствительность *H. influenzae* к 12 антимикробным препаратам: амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, амоксициллину/сульбактаму, цефотаксиму/цефтриаксону, цетибутену, кларитромицину, азитромицину, левофлоксацину, моксифлоксацину, ко-тримоксазолу, тетрациклину, хлорамфениколу.

При тестировании использовали двойные серийные разведения химически чистых субстанций антибиотиков: амоксициллина, амоксициллина/клавуланата, амоксициллина/сульбактама, цефотаксима, цефтриаксона, цефтибутена, кларитромицина, азитромицина, левофлоксацина, моксифлоксацина, ко-тримоксазола, тетрациклина, хлорамфеникола.

Интерпретацию результатов и контроль качества с использованием контрольного штамма *H. influenzae* ATCC 49247 проводили при каждой постановке чувствительности в соответствии с рекомендациями CLSI 2013 [9]. В табл. 1 представлены критерии интерпретации согласно рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности (EUCAST 2013), CLSI 2013 и методических рекомендаций МУК 4.2.1890-04 [9–11]. Но, в связи с тем, что методология определения МПК для некоторых антимикробных препаратов у EUCAST отличается от методологии CLSI и МУК 4.2.1890-04, интерпретация полученных результатов приводится по критериям CLSI 2013 и МУК 4.2.1890-04.

Ввод, статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью компьютерных программ Microsoft® Office Excel 2005, SAS версия 6.12 (SAS Institute, США) и M-Lab (НИИИХ, Смоленск).

## Результаты исследований

В исследование был включен 691 штамм *H. influenzae*.

Большинство штаммов *H. influenzae* за весь период исследования (2004–2009 гг.) было выделено

Таблица 1. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности *H. influenzae* по показателям МПК (в мг/л)

Антибиотик	EUCAST 2013		CLSI 2013		МУК 4.2.1890–04	
	Ч≤	Р>	Ч≤	Р>	Ч≤	Р>
Амоксициллин	≤2	>2	≤1	≥4	≤1	≥4
Амоксициллин/клавуланат (2:1) (CLSI)	НП	НП	≤4/2	≥8/4	≤4/2	≥8/4
Амоксициллин/клавуланат (2 мг/л)	≤2	>2	НП	НП	НП	НП
Амоксициллин /сульбактам (2:1)	–	–	–	–	–	–
Цефотаксим/цефтриаксон	≤0,125	>0,125	≤2	–	≤2	–
Цефтибутен	≤1	>1	≤2	–	≤2	–
Кларитромицин	≤1	>32	≤8	≥32	≤8	≥32
Азитромицин	≤0,125	>4	≤4	–	≤4	–
Левифлоксацин	≤1	>1	≤2	–	≤2	–
Моксифлоксацин	≤0,5	>0,5	≤1	–	≤1	–
Тетрациклин	≤1	>2	≤2	≥8	≤2	≥8
Хлорамфеникол	≤2	>2	≤2	≥8	≤2	≥8
Ко-тримоксазол	≤0,5	>1	≤0,5/9,5	≥4/76	≤0,5/9,5	≥4/76

Примечание: НП – критерии не применимы, Ч – чувствительные, Р – резистентные штаммы.

из респираторных образцов (87,2–90,7%): мокроты, асπιрата синуса, бронхоальвеолярного лаважа/асπιрата, ткани легкого, отделяемого среднего уха, плевральной жидкости. В 2004–2005 гг. – 10,9%, в 2006–2009 гг. – 6,0% были получены из отделяемого глаза. Существенно реже гемофильную палочку выделяли у пациентов с инвазивными инфекциями: из ликвора, крови и ткани легкого (в 2004–2005 гг. – 1,9% и в 2006–2009 гг. – 4,2%). Состав клинического материала, из которого были выделены исследованные штаммы *H. influenzae*, представлен на рис. 1.

**Резистентность штаммов *H. influenzae***

Обобщенные результаты определения чувствительности штаммов *H. influenzae* представлены в табл. 2, 3.

**Бета-лактамы.** Изучение показало высокую активность бета-лактамных антибиотиков в отношении исследованных штаммов *H. influenzae* за весь период исследования (2004–2009 гг.). Анализируя полученные данные, можно сказать, что в России антимикробные препараты данной группы сохраняют свою актуальность и значимость в качестве препаратов первого ряда для терапии инфекций дыхательных путей, обусловленных *H. influenzae*. Так, было установлено, что 94,6% штаммов в 2004–2005 гг. и 97,2% в 2006–2009 гг. были чувствительны к амоксициллину. Значения его МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> находились в диапазоне чувствительности (см. табл. 2, 3). Доля нечувствительных к амокси-

циллину штаммов составила соответственно 5,4 и 2,8% (рис. 2).

Ингибиторозащищенный аминопенициллин – амоксициллин/клавуланат был активен в отношении 100% штаммов *H. influenzae*, при этом МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> в рамках всего периода исследования находились в диапазоне чувствительности и не превышали 1мг/л, а распределение МПК носило мономодальный характер (см. рис. 2).

В 2006–2009 гг. изучалась активность другого ингибиторозащищенного аминопенициллина – амоксициллина/сульбактама, однако, учитывая отсутствие критериев интерпретации результатов определения чувствительности для данного препарата в международных рекомендациях, судить о состоянии его активности в отношении гемофил не представляется возможным. Однако следует отметить, что характер распределения МПК данного препарата также имел мономодальный характер, а значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> были идентичны таковым для амоксициллина/клавуланата (см. рис. 2).

Высокая активность в отношении исследованных штаммов *H. influenzae* была отмечена у цефотаксима и цефтриаксона: 100% изолятов были чувствительными к данным препаратам. Кроме того, примечательным является и тот факт, что значение его МПК<sub>50</sub> соответствовало МПК<sub>90</sub> и на протяжении всего периода исследования сохранялось на уровне 0,03 мг/л. О стабильности популяции исследованных штаммов свидетельствует и диапазон распределения МПК, который варьировал между значениями 0,03–0,125 мг/л и находился

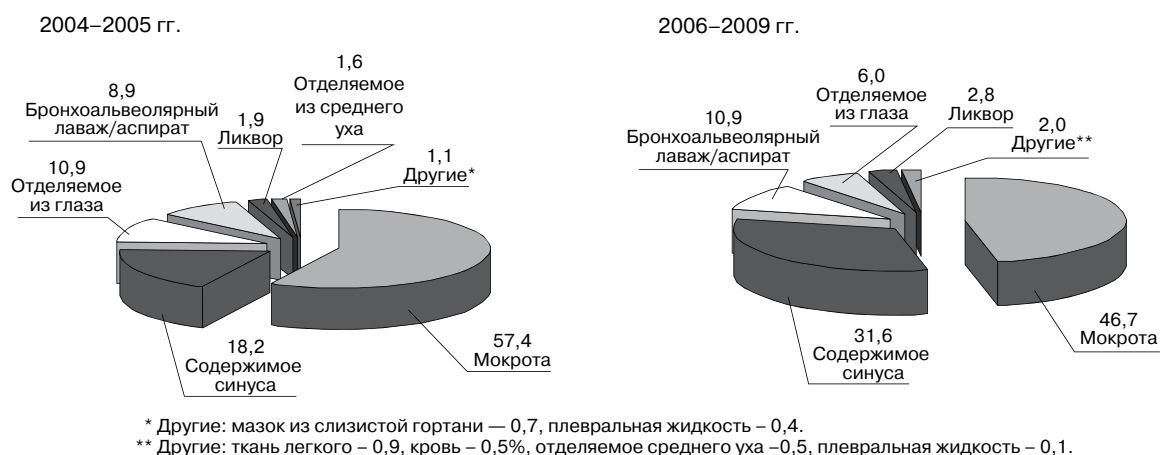


Рис. 1. Виды клинического материала (в %), из которого были выделены штаммы *H. influenzae*

в диапазоне чувствительности в течение всего периода исследования (рис. 3).

Пероральный цефалоспорин цефтибутен также показал высокую активность в отношении исследованных гемофил: 99,6% штаммов *H. influenzae* были чувствительными к данному препарату в 2004–2005 гг. и 100% — в 2006–2009 гг. При этом МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> цефтибутена находились в диапазоне чувствительности и составили соответственно 0,06 и 0,06 мг/л в 2004–2005 гг. и 0,03 и 0,125 мг/л в 2006–2009 гг. (см. рис. 3).

**Макролиды.** Распределение штаммов *H. influenzae* по значениям МПК 14- и 15- членных макролидов представлено на рис. 4.

Представители этой группы (кларитромицин и азитромицин) обладали высокой *in vitro* активно-

стью в отношении исследованных штаммов гемофильной палочки. Таким образом, данные препараты сохраняют свое значение в качестве препаратов выбора для терапии инфекций, обусловленных *H. influenzae*, особенно у пациентов с аллергией на бета-лактамы. Большинство штаммов — 89,5% в 2004–2005 гг. и 99,5% в 2006–2009 гг. были чувствительными к кларитромицину, его МПК<sub>50</sub> находилась в диапазоне чувствительности и составила соответственно 2 и 4 мг/л (см. табл. 2, 3). Кроме того, принимая во внимание уникальные фармакокинетические особенности макролидов (способность создавать высокие концентрации в тканях), наличие небольшого количества штаммов с умеренной *in vitro* резистентностью к кларитромицину не имеет существенного клинического значения.

Таблица 2. Результаты определения чувствительности штаммов *H. influenzae*, выделенных в рамках проекта ПеГАС II в России в 2004–2005 гг. (n=258)

Антибиотик	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	Диапазон МПК, мг/л	CLSI 2013			МУК 4.2.1890-04		
				Ч, %	УР, %	Р, %	Ч, %	УР, %	Р, %
Амоксициллин	0,125	0,5	0,03–64	94,6	0,8	4,6	94,6	0,8	4,6
Амоксициллин/клавуланат (2:1)	0,5	1	0,03–4	100	0	0	100	0	0
Амоксициллин/сульбактам (2:1)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Цефотаксим, цефтриаксон	0,03	0,03	0,03–0,125	100	—	0	100	—	0
Цефтибутен	0,06	0,06	0,06–16	99,6	—	0,4	99,6	—	0,4
Кларитромицин	4	16	0,06–16	89,5	10,5	0	89,5	10,5	0
Азитромицин	2	4	0,125–8	98,4	—	1,6	98,4	—	1,6
Левифлоксацин	0,008	0,015	0,008–0,06	100	0	0	100	0	0
Моксифлоксацин	0,008	0,03	0,008–0,06	100	0	0	100	0	0
Тетрациклин	0,25	0,5	0,25–16	95,0	2,3	2,7	95,0	2,3	2,7
Хлорамфеникол	1	1	0,06–32	95,3	0,4	4,3	95,3	0,4	4,3
Ко-тримоксазол	0,125	4	0,03–16	70,2	12,4	17,4	70,2	12,4	17,4

Примечание. УР — умеренно резистентные штаммы.

Таблица 3. Результаты определения чувствительности штаммов *H. influenzae*, выделенных в рамках проекта ПеГАС III в России в 2006–2009 гг. ( $n=433$ )

Антибиотик	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	Диапазон МПК, мг/л	CLSI 2013			МУК 4.2.1890-04		
				Ч, %	УР, %	Р, %	Ч, %	УР, %	Р, %
Амоксициллин	0,25	1	0,03–64	97,2	1,6	1,2	97,2	1,6	1,2
Амоксициллин/клавуланат (2:1)	0,25	0,5	0,03–4	100	0	0	100	0	0
Амоксициллин/сульбактам (2:1)	0,25	1	0,03–4	–	–	–	–	–	–
Цефотаксим, цефтриаксон	0,03	0,03	0,03–0,125	100	0	0	100	0	0
Цефтибутен	0,03	0,125	0,03–2	100	0	0	100	0	0
Кларитромицин	4	8	0,125–16	99,5	0,5	0	99,5	0,5	0
Азитромицин	0,5	1	0,06–4	100	0	0	100	0	0
Левифлоксацин	0,03	0,03	0,008–0,125	100	0	0	100	0	0
Моксифлоксацин	0,015	0,03	0,008–0,25	100	0	0	100	0	0
Тетрациклин	0,25	0,5	0,06–32	96,2	0,5	3,3	96,2	0,5	3,3
Хлорамфеникол	0,5	0,5	0,06–16	96,3	0,9	2,8	96,3	0,9	2,8
Ко-тримоксазол	0,125	16	0,06–32	67,2	8,7	24,1	67,2	8,7	24,1

15-членный макролид азитромицин был активен в отношении 98,4% штаммов в 2004–2005 гг. и 100% штаммов в 2006–2009 гг., его МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> находились в диапазоне чувствительности (МПК  $\leq 4$  мг/л).

**Фторхинолоны.** 100% активностью в отношении исследованных штаммов *H. influenzae* характеризовались респираторные фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин) (табл. 2 и 3). МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> левофлоксацина и моксифлоксацина находились в диапазоне чувствительности и не превышали 0,03 мг/л (рис. 5). Распределение МПК моксифлоксацина и левофлоксацина имело мономодальный характер. Учитывая высокую активность в отношении исследованных штаммов, респираторные фторхинолоны могут быть рекомендованы для терапии инфекций дыхательных путей, включая случаи с тяжелым течением и инвазивные инфекции.

**Другие препараты.** Тетрациклин был активен в отношении 95% штаммов *H. influenzae* в 2004–2005 гг. и 96,2% в 2006–2009 гг., доля нечувствительных штаммов не превышала 5% за весь период исследования 2004–2009 гг. (рис. 6). МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> тетрациклина находились в диапазоне чувствительности и составляли соответственно 0,25 и 0,5 мг/л. Однако, несмотря на высокую активность данного препарата в отношении протестированных штаммов гемофильной палочки, тетрациклин не следует использовать для эмпирической терапии респираторных инфекций ввиду высокого уровня устойчивости к данному препарату другого наиболее частого возбудителя респираторных инфекций – пневмококка. Тетрациклин

может быть рекомендован лишь в качестве этиотропной терапии у пациентов с поливалентной аллергией к другим антибактериальным препаратам.

Наиболее низкая активность из всех протестированных антибактериальных препаратов в отношении исследованных штаммов *H. influenzae* была установлена у ко-тримоксазола. Доля нечувствительных штаммов к данному препарату составила 29,8–32,8% (рис. 7). Значение его МПК<sub>50</sub> (0,125 мг/л) находилось в диапазоне чувствительности, но значение МПК<sub>90</sub> располагалось в диапазоне резистентности и составляло соответственно 4 и 16 мг/л. Нечувствительные к ко-тримоксазолу штаммы *H. influenzae* были представлены двумя субпопуляциями: с низким (МПК 1–2 мг/л) и высоким (МПК  $\geq 4$  мг/л) уровнями резистентности. При этом обращает на себя внимание тот факт, что пополнение нечувствительной популяции обусловлено в большей степени ростом доли высокорезистентных штаммов с 17,4 до 24%. Учитывая результаты изучения устойчивости штаммов *H. influenzae* к ко-тримоксазолу, данный препарат не следует использовать для терапии респираторных инфекций в России.

Относительно высокой активностью в отношении исследованных штаммов *H. influenzae* обладал хлорамфеникол: 95,3% штаммов были чувствительными к данному препарату в 2004–2005 гг. и 96,3% в 2006–2009 гг. (рис. 8). Его МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> в 2004–2005 гг. составили 1 мг/л, в 2006–2009 гг. – 0,5 мг/л.

Однако, ввиду неудовлетворительного профиля безопасности, хлорамфеникол может быть реко-

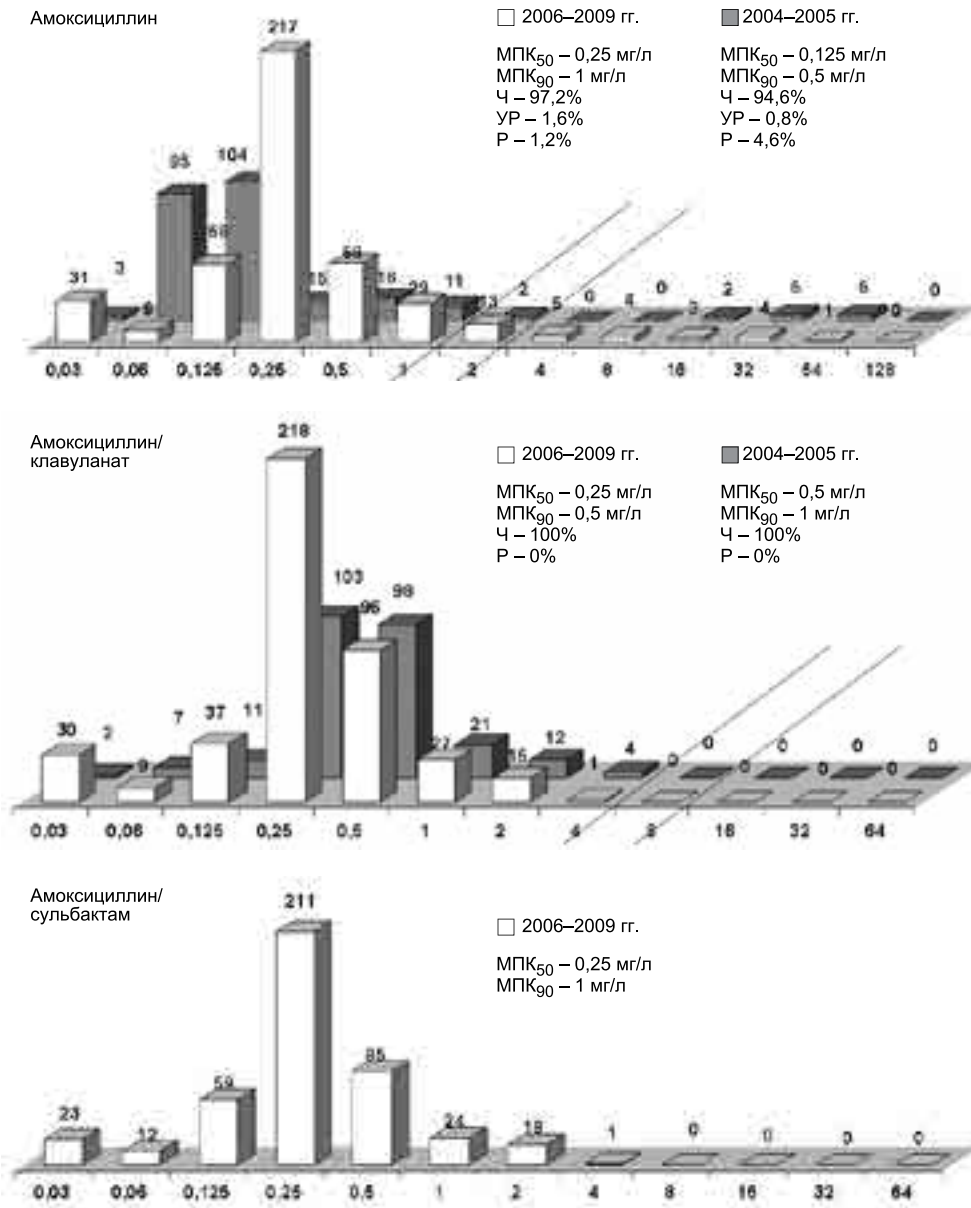


Рис. 2. Распределение МПК амоксициллина, амоксициллина/клавуланата и амоксициллина/сульбактама для *H. influenzae*

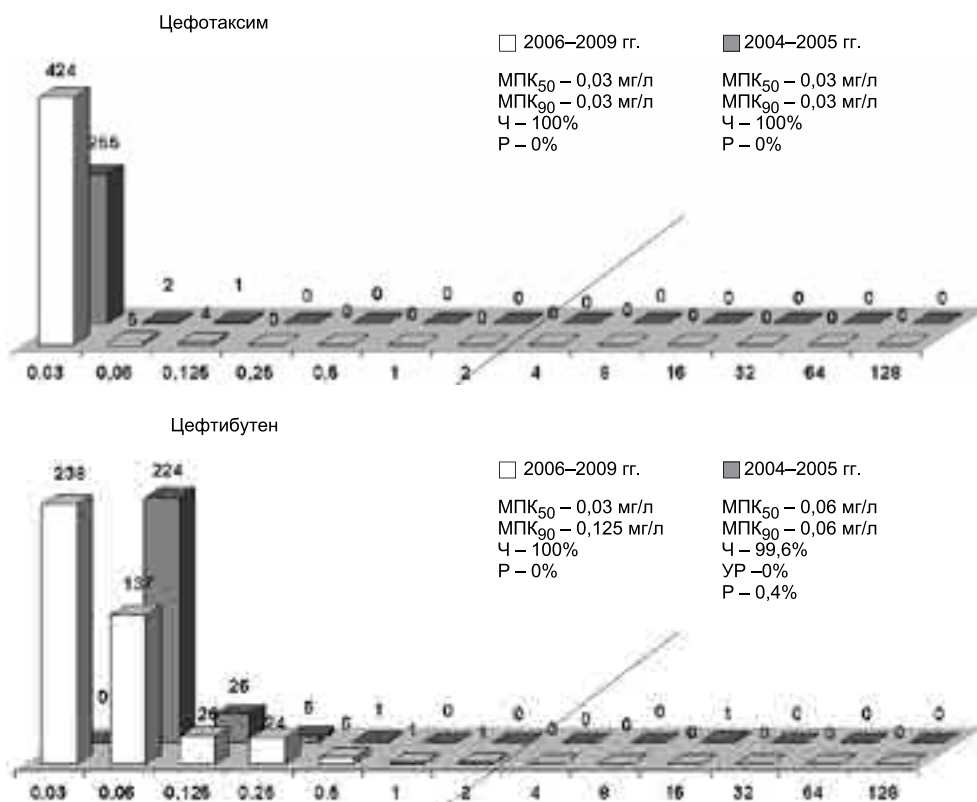
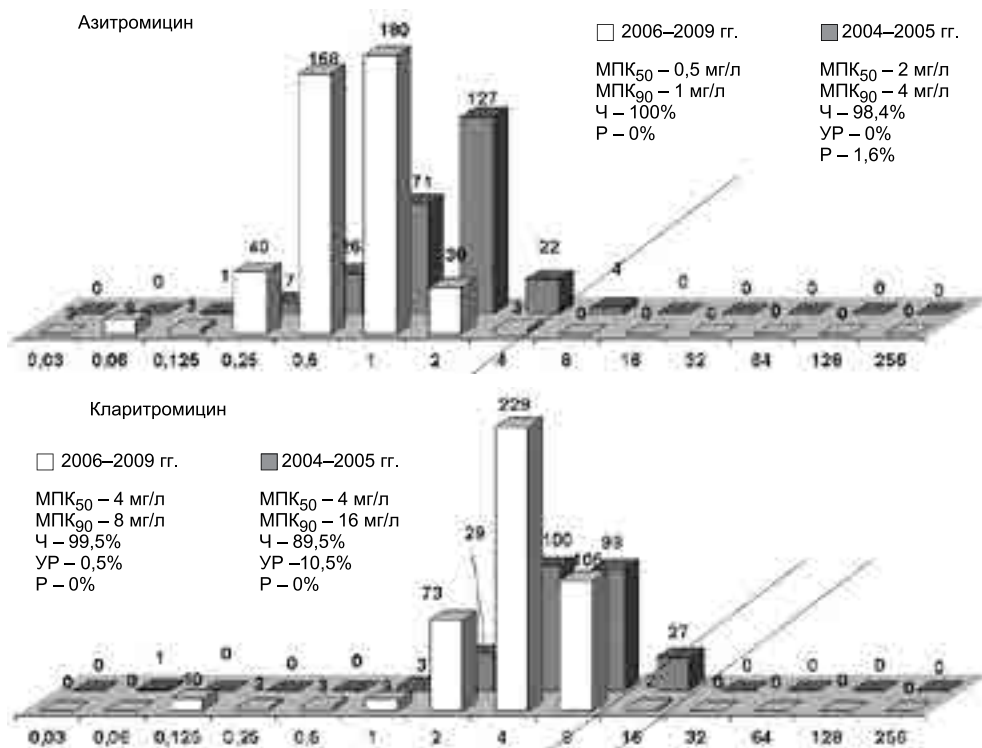
мендован для терапии инфекций, обусловленных гемофильной палочкой, лишь в качестве альтернативного препарата.

**Обсуждение результатов**

Проанализировав динамику изменения критериев интерпретации чувствительности клинических штаммов в отношении тестируемых в данном исследовании антибактериальных препаратов согласно рекомендациям EUCAST (2009–2013) и CLSI (2004–2013) (см. табл. 4), можно сделать вывод, что на протяжении изученного периода

(2004–2009 гг.) критерии интерпретации для всех препаратов не менялись, исключение составили лишь амоксициллин и амоксициллин/клавуланат по критериям EUCAST. Поэтому полученные в данном исследовании результаты правомерно сравнивать с опубликованными ранее без предварительного пересчета данных.

С учетом полученных данных по чувствительности можно сказать, что в России сложилась относительно благоприятная ситуация по резистентности к антибиотикам *H. influenzae*, поскольку доля нечувствительных к амоксициллину штаммов не

Рис. 3. Распределение МПК цефотаксима и цефтибутена для штаммов *H. influenzae*Рис. 4. Распределение МПК кларитромицина и азитромицина для штаммов *H. influenzae*.



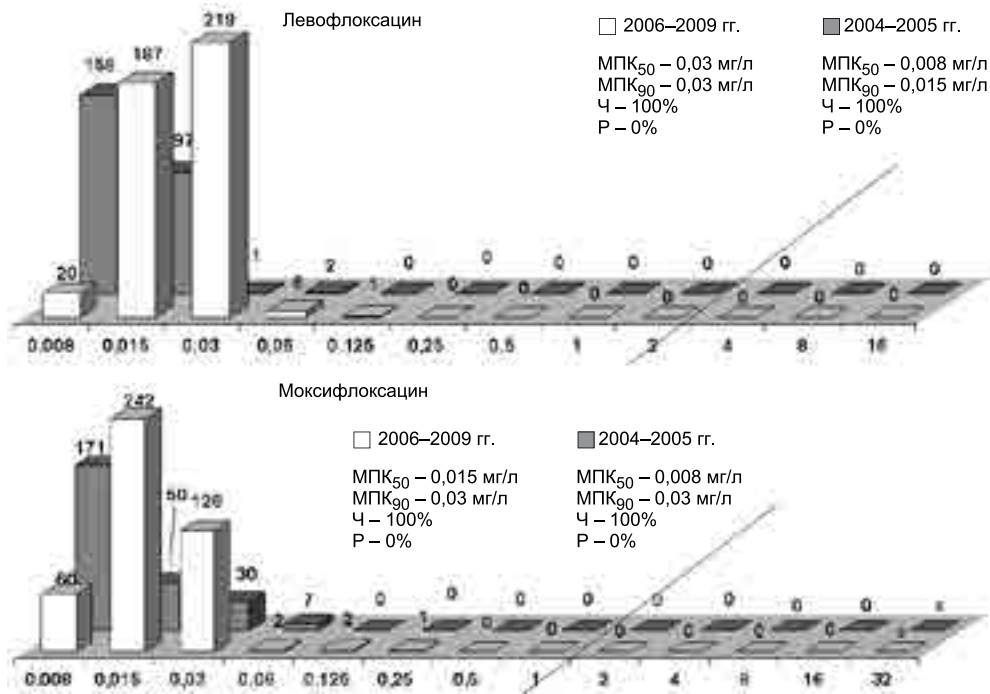


Рис. 5. Распределение МПК левифлоксацина и моксифлоксацина для штаммов *H. influenzae*

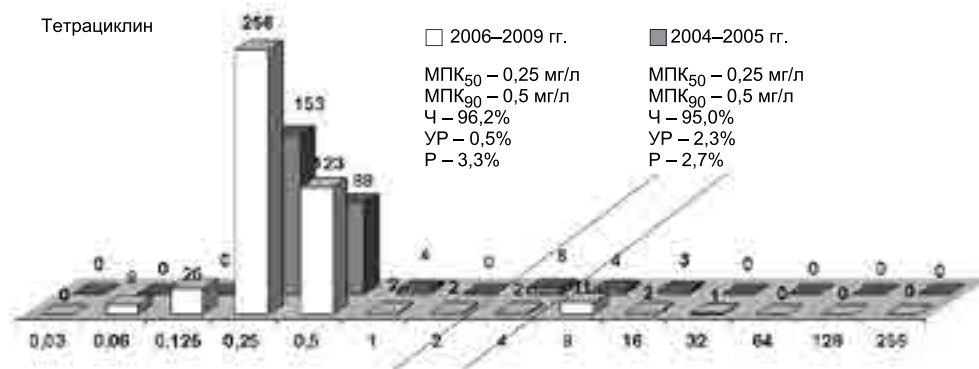


Рис. 6. Распределение МПК тетрациклина для штаммов *H. influenzae*

превышала 5,4% в 2004–2005 гг., а в 2006–2009 гг. наблюдалась тенденция к снижению количества нечувствительных изолятов до 2,8%. При этом популяция штаммов сохраняла свою стабильность, о чем свидетельствует и относительная стабильность МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> (см. табл. 2 и 3). Таким образом, совершенно очевидно, что проблема ампициллинорезистентности гемофил в России не является столь же актуальной, как в странах Азии: Китае – 15–46,6% [12, 13], Корее – 51,9% [14], Японии – 57,9% [15], а также в некоторых странах Европы: Румынии – 26% [16], Болгарии – 22% [17], Франции – 16,9% [18]. Более того, следует сказать, что в ряде европейских стран, в частности

в Германии, уровень резистентности к ампициллину не менялся на протяжении последних 10 лет, в то время как в Испании, как и в России, снизился практически в 2 раза с 37,6 до 16,1% [19, 20].

В рамках настоящего исследования изучение механизмов антибиотикорезистентности гемофил не проводилось, однако можно предположить, что все резистентные к амоксициллину штаммы *H. influenzae* являлись продуцентами бета-лактамаз, поскольку были чувствительны (100%) к амоксициллину/клавуланату и амоксициллину/сульбактаму. Говоря о проблеме продукции бета-лактамаз *H. influenzae* в мире, необходимо сказать, что в ряде стран ситуация крайне критична ввиду

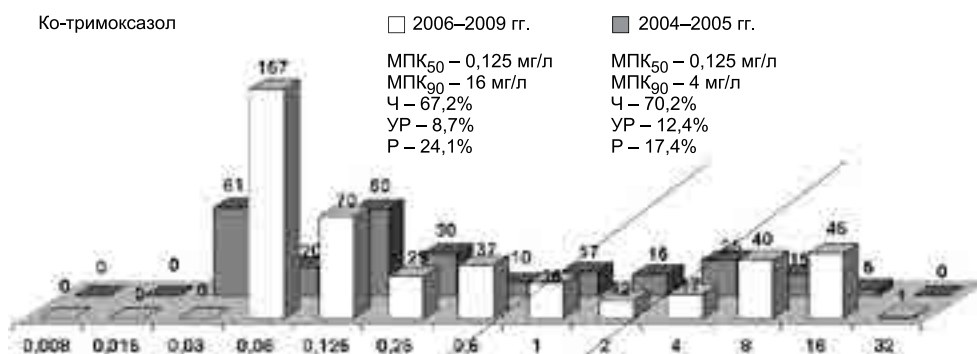


Рис. 7. Распределение МПК ко-тримоксазола для штаммов *H. influenzae*

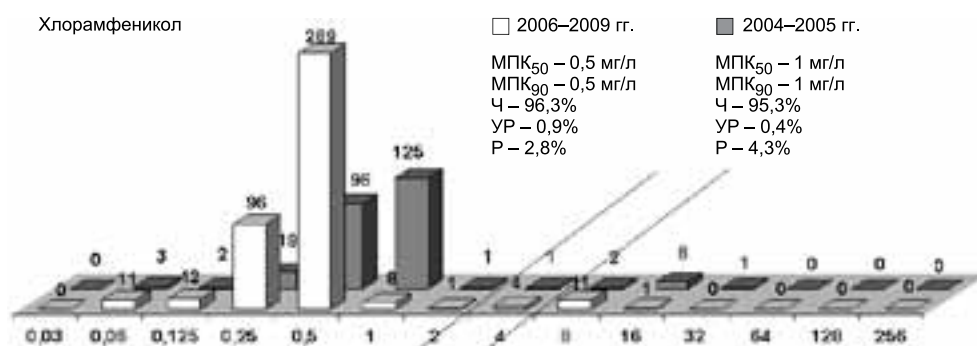


Рис. 8. Распределение МПК хлорамфеникола для штаммов *H. influenzae*

высокой частоты встречаемости данных штаммов: 22,6–46,6% — в Азии, 13–34,4% — в Румынии и Болгарии [12, 14, 16, 17]. Более того, крайне неблагоприятным фактом является и то, что в указанных странах выявлена высокая частота носительства  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* у детей в детских дошкольных учреждениях 22,6% [14]. Анализируя полученные в рамках настоящего исследования результаты определения чувствительности к ингибиторозащищенным амипенициллинам, можно утверждать, что данные препараты сохраняют свою основную роль в качестве препаратов первого ряда для терапии инфекций, вызванных *H. influenzae*, включая тяжелые и инвазивные формы.

В настоящее время в рекомендациях по терапии респираторных инфекций (средней тяжести и тяжелых форм) главное место отводится цефалоспорином III поколения (цефотаксиму и цефтриаксону), поэтому изучение активности данной группы препаратов является крайне актуальной проблемой. В настоящем исследовании на протяжении всего изученного периода цефотаксим и цефтриаксон демонстрировали высокую активность в отношении 100% выделенных штаммов гемофил.

Более того, необходимо отметить, что популяция *H. influenzae* сохраняла свою чувствительность на протяжении всего 6-летнего периода наблюдения, поскольку МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> этих препаратов не изменялись и составляли 0,03 мг/л.

Внедрение на фармацевтический рынок новых пероральных цефалоспоринов III поколения, в частности цефтибутена, а также возможность его применения для терапии нетяжелых респираторных инфекций определили необходимость в изучении активности данного препарата в отношении *H. influenzae*. Было установлено, что цефтибутен не уступает в активности парентеральным цефалоспорином III поколения: 99,6–100% штаммов были чувствительными к данному препарату.

Профиль безопасности макролидов, а также уникальные фармакокинетические параметры (способность создавать высокие концентрации в тканях) сделали их одними из самых популярных препаратов в различных возрастных категориях пациентов. Однако повышение уровня потребления указанной группы антибиотиков привело к росту резистентности *H. influenzae* во многих странах мира, включая страны с относительно благоприятным профилем резистентности *H. influenzae* в отношении бета-

Таблица 4. Динамика изменения критериев интерпретации результатов определения чувствительности штаммов *H. influenzae* по показателям МПК (в мг/л)

Рекомендации	Амоксициллин/ клавуланат		Цефотаксим, цефтриаксон		Цефтибутен		Азитромицин		Кларитромицин		Левофлоксацин		Моксифлоксацин		Тетрациклин		Хлорамфеникол		Ко-тримоксазол	
	≤ Ч	> P	≤ Ч	> P	≤ Ч	> P	≤ Ч	> P	≤ Ч	> P	≤ Ч	> P	≤ Ч	> P	≤ Ч	> P	≤ Ч	> P	≤ Ч	> P
EUCAST 2009	1	1	0,12	0,12	1	1	0,12	4	1	32	1	1	0,5	0,5	1	2	2	2	0,5	1
EUCAST 2010	1	1	0,12	0,12	1	1	0,12	4	1	32	1	1	0,5	0,5	1	2	2	2	0,5	1
EUCAST 2011	1	1	0,12	0,12	1	1	0,12	4	1	32	1	1	0,5	0,5	1	2	2	2	0,5	1
EUCAST 2012	2	2	0,12	0,12	1	1	0,12	4	1	32	1	1	0,5	0,5	1	2	2	2	0,5	1
EUCAST 2013	2	2	0,12	0,12	1	1	0,12	4	1	32	1	1	0,5	0,5	1	2	2	2	0,5	1
Рекомендации	Амоксициллин/ клавуланат		Цефотаксим, цефтриаксон		Цефтибутен		Азитромицин		Кларитромицин		Левофлоксацин		Моксифлоксацин		Тетрациклин		Хлорамфеникол		Ко-тримоксазол	
	≤ Ч	≥ P	≤ Ч	> P	≤ Ч	≥ P	≤ Ч	> P	≤ Ч	≥ P	≤ Ч	> P	≤ Ч	> P	≤ Ч	≥ P	≤ Ч	≥ P	≤ Ч	≥ P
CLSI 2004	4	8	2	-	2	-	4	-	8	32	2	-	1	-	2	8	2	8	0,5	4
CLSI 2009	4	8	2	-	2	-	4	-	8	32	2	-	1	-	2	8	2	8	0,5	4
CLSI 2010	4	8	2	-	2	-	4	-	8	32	2	-	1	-	2	8	2	8	0,5	4
CLSI 2011	4	8	2	-	2	-	4	-	8	32	2	-	1	-	2	8	2	8	0,5	4
CLSI 2012	4	8	2	-	2	-	4	-	8	32	2	-	1	-	2	8	2	8	0,5	4
CLSI 2013	4	8	2	-	2	-	4	-	8	32	2	-	1	-	2	8	2	8	0,5	4

лактамов. Так, в Германии доля эритромицинорезистентных штаммов за последние 10 лет выросла с 26 до 40% ( $p < 0,0001$ ) [19, 21, 22]. Шестилетний мониторинг макролидорезистентности гемофил в России показал, что данная группа препаратов по-прежнему сохраняет высокую активность в отношении протестированных штаммов, более того, была отмечена тенденция к уменьшению доли нечувствительных изолятов в отношении кларитромицина (с 10,5 до 0,5%) и азитромицина (с 1,6 до 0%) с периода 2004–2005 гг. к 2006–2009 гг. соответственно (см. табл. 2 и 3). Таким образом, азитромицин сохраняет свою роль в качестве препарата выбора для терапии инфекций, вызванных *H. influenzae*, у пациентов с нетяжелыми формами респираторных инфекций в амбулаторных условиях, включая детей, а также у пациентов с аллергией на бета-лактамы.

Высокую активность в отношении исследованных гемофил показали респираторные фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин). Все штаммы были чувствительны к данным препаратам. Моксифлоксацин и левофлоксацин могут быть препаратами выбора при терапии инфекций, вызванных *H. influenzae*, включая случаи, обусловленные штаммами, резистентными к другим классам antimicrobных препаратов. Однако, несмотря на высокую активность фторхинолонов, требуется постоянный мониторинг их активности, ввиду

высокого риска перекрестной резистентности с препаратами данной группы, в частности с ципрофлоксацином. В настоящее время в ряде стран Азии отмечен высокий уровень резистентности *H. influenzae* к данному препарату: 20–58,8% устойчивых штаммов [22].

Учитывая высокий уровень устойчивости *H. influenzae* на протяжении всего периода исследования к ко-тримоксазолу (около 33% устойчивых штаммов), данный препарат следует исключить из рекомендаций по терапии респираторных инфекций.

Достаточно высокой активностью в отношении протестированных штаммов *H. influenzae* обладали тетрациклин и хлорамфеникол: свыше 95% штаммов были чувствительны к данным препаратам. Однако использовать эти препараты следует лишь в качестве этиотропной терапии в случае отсутствия альтернативы ввиду неблагоприятного профиля безопасности.

Принимая во внимание полученные данные, можно сделать вывод о благоприятной ситуации по чувствительности *H. influenzae* в России. Однако проведение дальнейших исследований по изучению антибиотикорезистентности *H. influenzae* необходимо для постоянного мониторинга локальных и национальных данных с возможностью последующей коррекции имеющихся рекомендаций и получения успешного клинического ответа.

## Литература

- Gwaltney J.J., Moskalski P.B., Hendley J.O. Hand-to-hand transmission rhinovirus colds. *Ann Intern Med* 1978; 88:463.
- Foy H.M., Cooney M.K., Hall C., et al. Case-to-interval of rhinovirus and influenzae virus infections in households. *J Infect Dis* 1988; 157:180.
- Dick E.C., Jennings L.C., Mink, K.A., et al. Aerosol transition of rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1987; 157:442.
- Wenger J.D., et al. 1990. Bacterial Meningitis. [http://medbiol.ru/medbiol/har\\_nevr/000382de.htm](http://medbiol.ru/medbiol/har_nevr/000382de.htm)
- Schuchat A., Robinson K., Wenger J.D., et al, for the Active Surveillance Team. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997; 337(14):970-6.
- Wenger J.D., Hightower A.W., Facklam R.R., et al, for the Bacterial Meningitis Study Group. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. *J Infect Dis* 1990; 162(6):1316-23.
- Schlech W.F. 3d, Ward J.I., Band J.D., et al. Bacterial meningitis in the United States, 1978 through 1981: the national bacterial meningitis surveillance study. *JAMA* 1985; 253(12):1749-54.
- Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children-United States, 1987-1993. *MMWR* 1994; 43(8):144-8.
- Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-third Informational Supplement. CLSI 2013 M100-S23.
- EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, version 3,0, valid from 2013-01-01.
- Методические указания МУК.1890-04. «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам».
- Wang H., Chen M., Xu Y., et. al. Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens associated with community-acquired respiratory tract infections in Asia: report from the community-acquired respiratory tract infection pathogen surveillance (CARTIPS) study, 2009-2010. *Intern J Antimicrob Agents* 2011; 38(5):376-83.
- Qin L., Zhou Z., Hu B., Yamamoto T., Watanabe H.. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Haemophilus influenzae* isolated from community-acquired respiratory tract infection patients in Shanghai city, China. *J Antimicrob Agents* 2012; 18(4):508-14.

14. BAe SM, Lee JH, Lee SK, Yu JY, et. al. High prevalence of nasal carriage of  $\beta$ -lactamase -negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in healthy children in Korea. *Epidemiol Infect* 2012; 30:1-9
15. Yamaguchi K., Ohno A., Ishii Y., et. al. *In vitro* susceptibilities to levofloxacin and various antibacterial agents of 12866 clinical isolates obtained from 72 centers in 2010. *Jpn J Antibiot* 2012; 65(3):181-206
16. Todose C., Bumbacea D., Bogdan M., Grupului BACTRO. Antibiotic resistance of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strains isolated from patients with community acquired respiratory tract infections. BACTRO multicenter, multidisciplinary study. *Pneumologia*. 2011; 60(1):30-5.
17. Setchanova LP., Kostyanov T., Markovska R., Miloshev G., Mitov IG. Serotypes, antimicrobial susceptibility and beta-lactam resistance mechanisms of clinical *Haemophilus influenzae* isolates from Bulgaria in a pre-vaccinations period. *Scand J Infect Dis* 2012;19; 24-9.
18. Dabernat H., Delmas C. Epidemiology and evolution of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae* in children 5 years of age or less in France, 2001-2008: a retrospective database analysis. *Eur J clin Microb Infect Dis* 2012; 31(10):2745-53.
19. Arri S.J., Fluegge K., Mueller U., Berner R. Antibiotic resistance patterns among respiratory pathogens at a German university children's hospital over a period of 10 years. *Eur J Pediatr* 2006; 165(1):9-13.
20. Perez-Trallero E., Martin-Herrero JE., Mazon A., et. al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(7):2953-9.
21. Jacobs E., Dalhoff A., Korfmann G. Susceptibility patterns of bacterial isolates from hospitalized patients with respiratory tract infections (MOXIAKTIV study). *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33(1):52-7
22. Akhtar N., Alqurashi AM., Abu Twibah M. *In vitro* ciprofloxacin resistance profiles among gram-negative bacteria isolated from clinical specimens in a teaching hospital. *J Pak Med Assoc* 2010; 60(8):625-7.