

На правах рукописи

РЕШЕДЬКО Галина Константиновна

**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
АМИНОГЛИКОЗИДОВ В СТАЦИОНАРАХ РОССИИ**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

03.00.07 – микробиология

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Смоленск – 2004

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

член-корреспондент РАМН,

доктор медицинских наук, профессор **Страчунский Леонид Соломонович.**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

член-корреспондент РАМН,

доктор медицинских наук, профессор **Белоусов Юрий Борисович;**

доктор медицинских наук, профессор **Верткин Аркадий Львович;**

доктор медицинских наук, профессор **Сидоренко Сергей Владимирович.**

Ведущая организация – Волгоградский государственный медицинский университет.

Защита состоится 25 октября 2004 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.097.02 при Смоленской государственной медицинской академии по адресу: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан «___» сентября 2004 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор**

Яйленко А. А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Нозокомиальные инфекции являются одной из наиболее значимых проблем современной медицины. Несмотря на очевидные успехи в области инфекционного контроля, проведение соответствующих санитарно-противоэпидемических мероприятий, внедрение схем рациональной антимикробной терапии. Летальность от таких инфекций остается очень высокой достигая в отделениях интенсивной терапии 30-40% [Vincent J.-L., 2003].

Пациенты, находящиеся на стационарном лечении, подвержены риску развития нозокомиальных инфекций в результате колонизации госпитальной микрофлорой. Возбудителями таких инфекций могут быть как представители семейства *Enterobacteriaceae* и грамотрицательные неферментирующие бактерии, так и грамположительные *Staphylococcus* spp. и *Enterococcus* spp. [Safdar N. et al., 2002]. Основная проблема терапии таких инфекций – распространение штаммов со множественной резистентностью к антибиотикам [Neuhauser M.M. et al., 2003, Urrea M. et al., 2003].

Резистентность возбудителей инфекций зависит от спектра и интенсивности использования антибактериальных препаратов, поскольку при этом происходит селекция резистентных штаммов (грамотрицательные палочки) или создаются условия для существования занесенных извне устойчивых микроорганизмов (метициллинорезистентные стафилококки) [Ida T. et al., 2002].

Несмотря на то, что в арсенале клиницистов имеется достаточное количество антибиотиков различных групп: ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины III-IV поколений, карбапенемы, гликопептиды и т. д., для терапии большинства нозокомиальных инфекций использование их в монотерапии не дает желаемого клинического эффекта. Поэтому для предотвращения селекции резистентности к антибиотикам и для повышения эффективности антибактериальной терапии часто необходимо использовать комбинации других антибиотиков с аминогликозидами. [Kotra L.P., 2000]. Однако при широком использовании аминогликозидов происходит возрастание числа резистентных к ним штаммов. Основным механизмом устойчивости к аминогликозидам является ферментативная модификация их молекулы

[А.С. Таисова, 1990; Kondo S. et al., 1999]. Частота выделения резистентных изолятов и преобладание модифицирующих ферментов варьируют в различных регионах и в стационарах даже в пределах одной области [Over U. et al., 2001; Neonakis I. et al., 2003].

Для рационального использования аминогликозидов у стационарных больных необходимо иметь данные о структуре нозокомиальных возбудителей, уровне резистентности и механизмах устойчивости, а также о взаимосвязи резистентности и политики применения антибиотиков в стационаре. Проведенные ранее исследования носили узконаправленный фармакоэпидемиологический или микробиологический характер. Проведение комплексного клинико-микробиологического исследования в различных регионах России позволит получить более полные данные о ситуации в различных стационарах для оптимального использования аминогликозидов.

Цель исследования

Обосновать рациональное использование аминогликозидов для фармакотерапии нозокомиальных инфекций в стационарах России на основании фармакоэпидемиологических данных об особенностях потребления аминогликозидов в российских стационарах и фармакодинамики этой группы антибиотиков в отношении нозокомиальных возбудителей.

Задачи исследования

1. Провести проспективное обследование пациентов с нозокомиальными инфекциями в различных стационарах России для получения данных о структуре грамотрицательных и грамположительных возбудителей.
2. Изучить резистентность выделенных микроорганизмов к антибиотикам, наиболее часто используемым для терапии нозокомиальных инфекций.
3. Исследовать фармакодинамику аминогликозидов в отношении грамотрицательных и грамположительных возбудителей нозокомиальных инфекций.
4. Оценить взаимосвязь резистентности микроорганизмов к аминогликозидам с фармакоэпидемиологическими показателями их применения.
5. На основании полученных данных обосновать подходы к дифференцированному рациональному применению аминогликозидов в стационарах России.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Спектр фармакодинамических характеристик аминогликозидов отличается в различных стационарах России.
2. Грамотрицательные нозокомиальные возбудители имеют высокую частоту резистентности к аминогликозидам первого и второго поколений за счет продукции модифицирующих ферментов ANT(2''), AAC(3)-V и APH(3')-I, что обусловлено частым использованием гентамицина для терапии нозокомиальных инфекций.
3. Основным механизмом резистентности у стафилококков является продукция модифицирующих ферментов, обуславливающая перекрестную резистентность ко всем аминогликозидам, за исключением нетилмицина.
4. Для эмпирической терапии нозокомиальных грамотрицательных инфекций можно использовать исепамицин, инфекций, вызванных метициллинорезистентными *S. aureus* – нетилмицин. Терапию энтерококковых инфекций аминогликозидами можно проводить только после подтверждения чувствительности к ним выделенного возбудителя.

Научная новизна

Впервые:

1. Проведено многоцентровое проспективное исследование структуры возбудителей нозокомиальных инфекций в 29 стационарах России.
2. Проведено широкомасштабное изучение фармакодинамических особенностей аминогликозидов в отношении грамотрицательных и грамположительных возбудителей нозокомиальных инфекций.
3. Определена взаимосвязь фармакодинамики аминогликозидов и особенностей их потребления в стационарах России.
4. С фармакодинамических позиций обосновано дифференцированное применение аминогликозидов при нозокомиальных инфекциях, вызванных грамотрицательными возбудителями, *S. aureus*, *Enterococcus* spp.

Практическая значимость работы

Организована система мониторинга резистентности клинических штаммов, вызывающих нозокомиальные инфекции в российских стационарах.

Разработаны и внедрены в практику бактериологических лабораторий схемы выбора аминогликозидов для рутинного тестирования в лабораториях клинической микробиологии.

На основе полученных фармакодинамических данных разработаны рекомендации по оптимизации эмпирической и этиотропной терапии аминогликозидами нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными и грамположительными возбудителями.

Полученные данные позволяют исключить применение недостаточно эффективных аминогликозидных антибиотиков из больничного формуляра в стационарах России.

Созданная коллекция клинических штаммов может быть использована для оценки перспективности использования новых аминогликозидов в Российской Федерации.

Полученные результаты являются основой создания научно-технической продукции по договору № 034/130/051 от 27 августа 2002 г. «Эпидемиологический и молекулярно-генетический мониторинг антибиотикорезистентности и совершенствование химиотерапии бактериальных инфекций» в рамках отраслевой программы № 034 «Эпидемиология и микробиология».

Внедрение результатов работы

Результаты исследований явились основой для разработки региональных рекомендаций по использованию аминогликозидов для терапии нозокомиальных инфекций, которые используются в работе лечебно-профилактических учреждений гг. Екатеринбурга, Казани, Краснодара, Москвы, Нижнего Новгорода, Новосибирска, Санкт-Петербурга, Смоленска, Томска, Красноярска.

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры микробиологии, клинической фармакологии, госпитальной терапии, терапии ФПК и ППС Смоленской государственной медицинской академии: материалы излагаются на лекциях и практических занятиях для студентов и практических врачей различных специальностей.

Разработаны и внедрены в работу бактериологических лабораторий НИИ антимикробной химиотерапии, Центра госсанэпиднадзора в Смоленской

области и бактериологических лабораторий Смоленской области методы выявления механизмов резистентности к аминогликозидам у грамотрицательных возбудителей, стафилококков, а также методы выявления высокого уровня резистентности к аминогликозидам у энтерококков.

Данные о дифференцированном применении антимикробных препаратов с учетом полученных фармакодинамических и фармакоэпидемиологических данных были включены в доклады в рамках обучающих программ V школы по антимикробной химиотерапии на VII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2000) и VII школы для врачей по специальности «Антимикробная химиотерапия» на X Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2003).

Полученные результаты используются в постоянно действующем интернет-курсе дистанционного последипломного образования «Антимикробная терапия в клинике внутренних болезней» <http://www.antibiotic.ru/rus/re/>, одобренном Минздравом России.

Результаты исследований нашли отражение в информационном письме «Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии» (Смоленск, 1997), в монографиях: «Антибактериальная терапия: практическое руководство» (Москва, 2000), «Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии» (Москва, 2002), пособия для врачей «Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии» (Смоленск, 2002), методических рекомендациях «Современные методы клинической микробиологии» (выпуск I) (Смоленск, 2003);.

Апробация материалов диссертации

Основные материалы работы были представлены и доложены на следующих конференциях, съездах, симпозиумах:

конференции «Антибиотикотерапия в клинической практике» (г. Краснодар, 1998 г.), «Юбилейной научной конференции, посвященной 100-летию кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии» (г. Санкт-Петербург, 1998 г.), VII, VIII и X Национальных конгрессах «Человек и лекарство» (г. Москва, 2000 г, 2001 г., 2003 г.), 10 национальном конгрессе по

болезням органов дыхания (г. Санкт-Петербург, 2000 г.), выездном цикле по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (г. Псков, 2000 г), семинаре для врачей «Микробиологические основы рациональной антимикробной химиотерапии (г. Липецк, 2000 г.), научно-практической конференции «Современные подходы к терапии распространенных бактериальных инфекций» (г. Челябинск, 2001 г.), областном совещании врачей-бактериологов, эпидемиологов и главных медицинских сестер ЛПУ (г. Смоленск, 2001 г.), семинаре для врачей «Актуальные вопросы клинической микробиологии» (г. Воронеж, 2001 г.), конференции «Актуальные проблемы педиатрической анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии» (г. Екатеринбург, 2001 г.), конференция «Антибактериальная терапия в хирургической практике» (г. Тюмень, 2002 г.), II Краевой конференции анестезиологов и реаниматологов (г. Красноярск, 2002 г.), конференции для врачей «Современные подходы к оптимизации терапии нозокомиальных инфекций в ОРИТ» (г. Норильск, 2002 г.), научно-практической конференции для врачей «Актуальные вопросы противомикробной химиотерапии» (г. Сургут, 2002 г.), выездном цикле усовершенствования для врачей общего профиля (г. Краснодар, 2003 г.), выездном цикле усовершенствования для врачей общего профиля (г. Челябинск, 2004 г.), совместном заседании сотрудников кафедр клинической фармакологии, микробиологии, госпитальной терапии, факультетской терапии, общеклинической практики с курсом поликлинической терапии, оториноларингологии, терапии ФПК и ППС, госпитальной педиатрии, нормальной физиологии, патологической физиологии, инфекционных болезней, фармакологии с курсом фармации ФПК и ППС, акушерства и гинекологии, урологии, ЦНИЛ и НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, микробиологической лаборатории ЦГСЭН в Смоленской области (18 июня 2004 г.).

Публикации

По результатам выполненных исследований опубликовано 32 научных работы, список которых приведен в конце автореферата диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 340 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных

исследований, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 48 отечественных и 337 зарубежных источников. Текст иллюстрирован 34 таблицами и 158 рисунками.

Диссертация выполнялась по основному плану научно-исследовательских работ Смоленской государственной медицинской академии (номер государственной регистрации темы 01200107898).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В проспективное исследование включались пациенты с нозокомиальными инфекциями различной локализации. Исследование клинического материала проводилось в локальных микробиологических лабораториях в соответствии с Приказом № 535 Минздрава СССР от 22 апреля 1985 г. "Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений".

Все выделенные штаммы передавались на транспортных средах в микробиологическую лабораторию НИИАХ, где проводили их окончательную идентификацию.

Идентификацию грамотрицательных микроорганизмов проводили с использованием систем Minitek (Becton Dickinson, США) и API 20 E и API 20 NE (bioMerieux, Франция). Идентификацию стафилококков проводили на основе: тинкториальных свойств (окраска по Граму), специфической морфологии колоний при росте на маннитол-солевом агаре (, США), положительного теста плазмокоагуляции в пробирке. Идентификацию энтерококков проводили на основе микроскопии, морфологии колоний на желчно-эскулиновом агаре (Becton Dickinson, США), и с использованием систем биохимической идентификации API 20 STREP (bioMerieux, Франция).

Определение чувствительности грамотрицательных возбудителей к антибиотикам проводили путем определения минимальных подавляющих концентраций антибиотиков с помощью метода E-тестов (AB Biodisk, Швеция) на агаре Мюллер-Хинтона II (Becton Dickinson, США). Определение чувствительности *S. aureus* и энтерококков проводили методом микроразведений в агаре Мюллер-Хинтона II (Becton Dickinson, США).

У грамотрицательных бактерий определяли чувствительность к ампициллину, амоксициллину/клавуланату, пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефуроксиму, цефотаксиму, цефтриаксону, цефтазидиму, имипенему, гентамицину, амикацину, цiproфлорксацину. Полученные данные интерпретировали в соответствии со стандартами Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS, 1999 г.).

У *S. aureus* проводили определение чувствительности к ванкомицину, гентамицину, клиндамицину, линезолиду, левофлорксацину, линкомицину, моксифлорксацину, мупироцину, оксациллину, рифампицину, тейкопланину, тетрациклину, ко-тримоксазолу, фузидиевой кислоте, хинупристину/далфопристину, хлорамфениколу, цiproфлорксацину, эритромицину.

У энтерококков определяли чувствительность к ампициллину, гентамицину, ванкомицину, левофлорксацину, линкомицину, моксифлорксацину, стрептомицину, тейкопланину, тетрациклину, хинупристину/далфопристину, хлорамфениколу, цiproфлорксацину.

Внутренний контроль качества при определении чувствительности грамотрицательных бактерий проводили с использованием контрольных штаммов *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218 и *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* – с использованием референтного штамма *S. aureus* ATCC 29213, энтерококков – с использованием штамма *E. faecalis* ATCC 29212.

Для определения типов аминогликозидомодифицирующих ферментов у грамотрицательных бактерий и штаммов *S. aureus* использовали фенотипический метод, основанный на соответствии профиля резистентности исследуемого микроорганизма субстратной специфичности вырабатываемого фермента. Для этого на агаре Мюллера-Хинтон II (BBL, США) проводили определение чувствительности к 12 аминогликозидам с использованием дисков с фортимицином, 6'-этилнетилмицином, 2'-этилнетилмицином, 5-0Н-эписизомицином, апрамицином, исепамицином, амикацином, гентамицином, тобрамицин, неомицином, нетилмицином и канамицином. Дополнительно для выявления некоторых типов фосфотрансфераз использовали определение МПК методом микроразведения в бульоне к ливидомицину и бутирозину.

ДНК-ДНК гибридизацию проводили на фильтрах Nep фирмы "Du Pont" (США) по методу T. Gootz et al. (1985). Бактериальную культуру (10^9 КОЕ/мл) наносили на фильтр по 10 мкл. После подсушивания фильтров бактериальные клетки лизировали в 0.5 М растворе NaOH. Затем мембраны нейтрализовали раствором 1 М Tris, pH 7.0. Отмывку мембраны от остатков разрушенных клеток проводили в 500 мл нейтрализующего раствора в течение трех минут. Для постановки предгибридации подготовленные мембраны помещали в плотно закрывающиеся пластиковые мешки, заполняли, минимально необходимым для полного смачивания мембран, объемом раствора следующего состава: 50% деионизованного формамида; 1% SDS; 1 М NaCl; 10% декстран сульфата. Гибридизацию проводили в течение 24 часов при температуре $+42^{\circ}\text{C}$. После отмывки мембраны подсушивали на воздухе 10-15 минут, покрывали пленкой Saran Wrap (США) и с рентгеновской пленкой помещали в кассету с усиливающим экраном, время экспозиции с рентгеновской пленкой 72 часа при -70°C .

Все исследованные штаммы были тестированы с помощью метода ДНК-ДНК гибридизации с использованием следующих зондов: ANT-2"-а, AAC-3-I, AAC-3-Va, AAC-3-Vb, AAC-2'-Ia, AAC-6'-Ib, AAC-6'-Ic, APH-3'-I, APH-3'-II, APH-3'-VI, ANT-4'-II, ANT-3", ANT-4'-I, APH-2"+6', APH-3'-III, AAC-3-IV, AAC-6'-Ia, ANT-6-Ia, AAC-3-Ib, AAC-6'-IIb, AAC-6'-If, r-RNA.

Потребление антибиотиков в стационарах рассчитывалось по методике, предложенной ВОЗ, с использованием показателя стандартизированной единицы DDD – defined daily dose (средняя поддерживающая доза), характеризующей интенсивность использования лекарственных средств. Количество DDD антибиотиков рассчитывали как отношение количества использованного препарата в граммах к его суточному расходу на взрослого человека (масса тела 70 кг) в граммах (DDD). Показатель потребления антибиотиков рассчитывали как отношение количества DDD к количеству койко-дней в данном стационаре за год, умноженному на 100.

Обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием программ Excel (Microsoft Corp., США) и M-Lab (НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск). Вследствие того, что данное исследование не носило сравнительный характер, для анализа его результатов

были использованы методы описательной статистики: частоты, проценты, частотные распределения и т.п.

Основные результаты работы и их обсуждение

Исследование было проведено у 3428 пациентов с нозокомиальными инфекциями в 29 стационарах различных городов России: Владивостоке, Екатеринбурге (2 центра), Казани (2 центра), Краснодаре (2 центра), Красноярске (2 центра), Москве (9 центров), Нижнем Новгороде, Новосибирске, Омске, Рязани, Санкт-Петербурге (3 центра), Смоленске, Ставрополе, Томске, Уфе. 25 стационаров были для лечения взрослых пациентов, 4 – детей. У 2187 пациентов были выделены грамотрицательные возбудители, у 879 пациентов – *S. aureus* и у 362 – *Enterococcus* spp.

Всего для бактериологического исследования было отобрано 3547 образцов клинического материала. Из 2306 клинических образцов были выделены 2664 штамма грамотрицательных возбудителей.



Рисунок 1. Города, в которых проводилось исследование

Структура клинического материала для бактериологического исследования была следующей: раневое отделяемое при инфекциях кожи и мягких тканей (33%), материал, полученный из нижних дыхательных путей (24,9%), моча (16,6%), отделяемое из брюшной полости (13,2%). Из нижних дыхательных путей исследовали мокроту (54,8%), аспират (26,1%), промывные воды бронхов (9,6%), плевральную жидкость (5%), отделяемое по дренажу (4,5%). Материалом из брюшной полости служило отделяемое из послеоперационных ран (34,4%), перитонеальная жидкость (26,9%), отделяемое по дренажу (20%), желчь (17%), содержимое абсцессов брюшной полости (1,6%).

Основными грамотрицательными возбудителями были *Pseudomonas aeruginosa* (30%), *Escherichia coli* (18,4%), *Klebsiella pneumoniae* (14,6%), *Proteus* spp. (10%), *Enterobacter* spp. (7,6%), *Acinetobacter* spp. (6,9%), *Serratia* spp. (4,1%), *Citrobacter* spp. (1,3%), *Stenotrophomonas maltophilia* (1,3%), *Morganella morganii* (0,8%), *Flavobacter* spp (0,8%), а также другие грамотрицательные палочки (4,2%).

При оценке резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций к антибиотикам умеренно резистентные и резистентные были объединены в одну категорию.

β-лактамы антибиотики. *P. aeruginosa* обладала высокой частотой резистентности к пиперациллину (44,7%), пиперациллину/тазобактаму (29,7%). Наиболее активными в отношении *P. aeruginosa* являлись цефтазидим (11,2% резистентных штамма) и имипенем (18,8% резистентных штаммов). Штаммы *E. coli* были наиболее резистентны к ампициллину (49,7%), пиперациллину (40,9%), амоксициллину/клавуланату (35,8%), цефуроксиму (19,2%), максимально активными в отношении *E. coli* были имипенем, к которому сохраняли чувствительность все штаммы *E. coli*, пиперациллин/тазобактам (резистентность 6,3%), цефалоспорины III поколения: цефтазидим (резистентность 7,8%), цефотаксим (резистентность 11%) и цефтриаксон (резистентность 11,5%). Отмечен высокий уровень резистентности *K. pneumoniae* ко всем исследованным β-лактамам, за исключением имипенема (чувствительность - 100%). Штаммы *Proteus* spp. были наиболее резистентны к ампициллину (71,5%), цефуроксиму (51,3%), пиперациллину (37,6%), амоксициллину/клавуланату (32,7%), максимальная активность отмечена у имипенема (чувствительность 100%), цефтазидима (резистентность 6,9%), пиперациллина/тазобактама (резистентность 8,7%). Штаммы *Enterobacter* spp. были высоко резистентны к пиперациллину (44,8%) и цефуроксиму (63,1%), штаммы *Acinetobacter* spp. – к пиперациллину (75,5%), пиперациллину/тазобактаму (58,2%), цефтазидиму (63,2%). Наиболее активным в отношении штаммов *Enterobacter* spp. и *Acinetobacter* spp. был имипенем (чувствительность 100%).

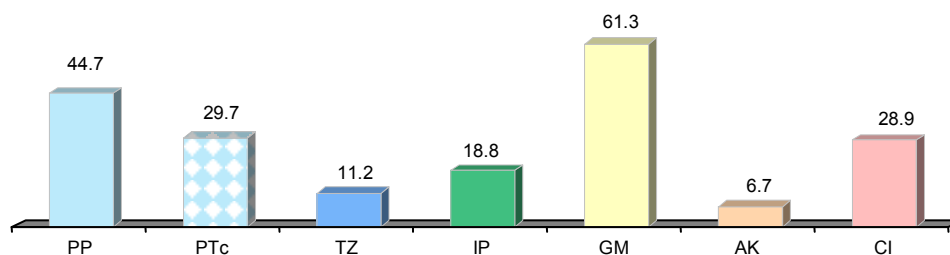
Таким образом, максимальной активностью в отношении основных грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций среди β-лактамов антибиотиков обладал имипенем. Отмечена низкая активность

ампициллина, амоксициллина/клавуланата, пиперациллина, цефуроксима в отношении микроорганизмов всех видов.

Аминогликозиды. Амикацин значительно превосходил по активности гентамицин в отношении всех исследованных микроорганизмов. Уровень резистентности к амикацину составил у *K. pneumoniae* – 9%, *Acinetobacter* spp. – 8,7%, *P. aeruginosa* – 6,7%, *Proteus* spp. – 3,4, *Enterobacter* spp. – 2,5%, в то время как резистентность к гентамицину достигала у *Acinetobacter* spp. - 71,7%, *P. aeruginosa* – 61,3%, *K. pneumoniae* – 55,8%, у *Proteus* spp. – 43,3%., *Enterobacter* spp. – 24,1% и *E. coli* – 20,9%.

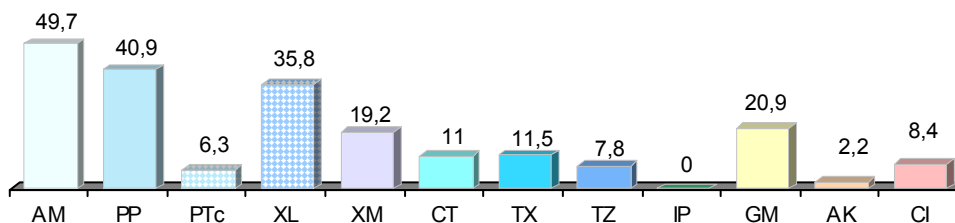
Фторхинолоны. Ципрофлоксацин был включен в набор для определения чувствительности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций как эталонный препарат данной химической группы. Он проявил высокую активность в отношении штаммов *K. pneumoniae* (уровень резистентности составил 12,9%), *Proteus* spp. (8,7%), *E. coli* (8,4%) и *Enterobacter* spp (5,9%). Однако в отношении *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. активность ципрофлоксацина была значительно ниже, частота выявления резистентных штаммов составила 28,9% и 31,5%, соответственно.

Таким образом, резистентность грамотрицательных возбудителей к гентамицину является наиболее серьезной терапевтической проблемой.



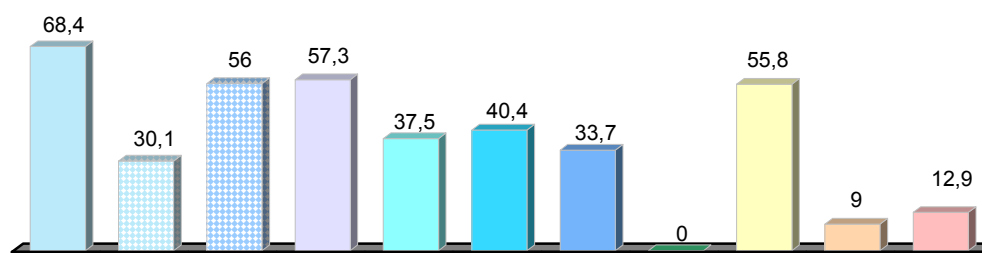
PP - пиперациллин, PTc – пиперациллин/тазобактам, TZ - цефтазидим, IP - имипенем, GM - гентамицин, АК - амикацин, CI - ципрофлоксацин

Рисунок 2. Резистентность нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* (n=798)



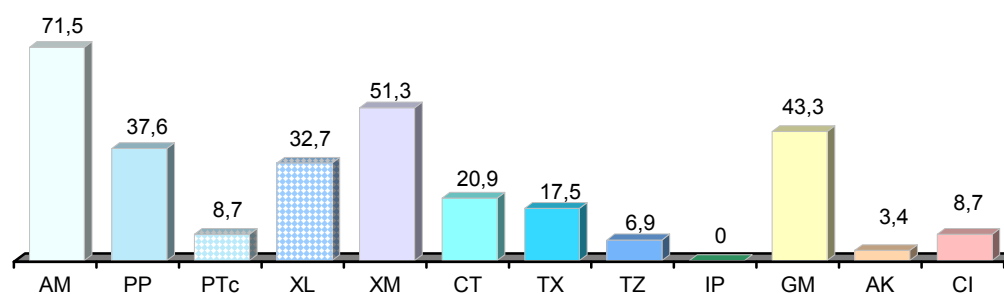
AM – ампициллин, PP - пиперациллин, PTc – пиперациллин/тазобактам, XL – ко-амоксиклав, XM – цефуросим, CT - цефотаксим, TX - цефтриаксон, TZ - цефтазидим, IP - имипенем, GM - гентамицин, AK - амикацин, CI - ципрофлоксацин

Рисунок 3. Резистентность нозокомиальных штаммов *E. coli* (n=489).



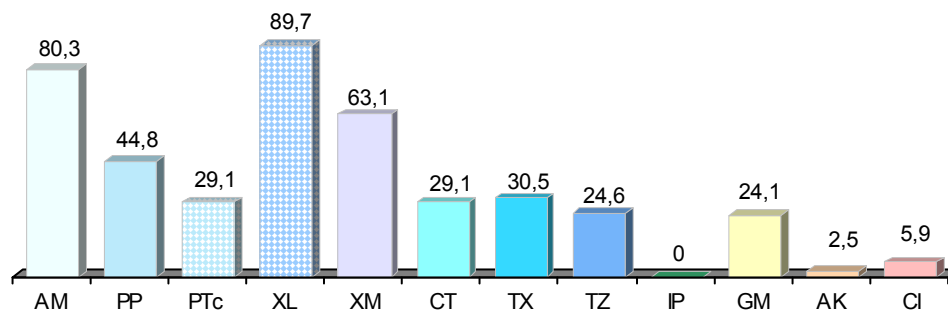
PP - пиперациллин, PTc – пиперациллин/тазобактам, XL – ко-амоксиклав, XM – цефуросим, CT - цефотаксим, TX - цефтриаксон, TZ - цефтазидим, IP - имипенем, GM - гентамицин, AK - амикацин, CI - ципрофлоксацин

Рисунок 4. Резистентность нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* (n=389).



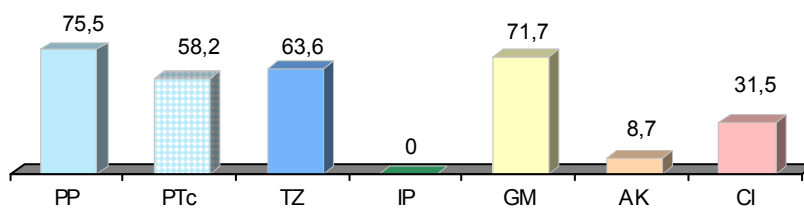
AM – ампициллин, PP - пиперациллин, PTc – пиперациллин/тазобактам, XL – ко-амоксиклав, XM – цефуросим, CT - цефотаксим, TX - цефтриаксон, TZ - цефтазидим, IP - имипенем, GM - гентамицин, AK - амикацин, CI - ципрофлоксацин

Рисунок 5. Резистентность нозокомиальных штаммов *Proteus spp.* (n=263).



AM – ампициллин, PP - пиперацillin, PTc – пиперацillin/тазобактам, XL – ко-амоксиклав, XM – цефуроксим, CT - цефотаксим, TX - цефтриаксон, TZ - цефтазидим, IP - имипенем, GM - гентамицин, АК - амикацин, CI - ципрофлоксацин

Рисунок 6. Резистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacter* spp. (n=203).



PP - пиперацillin, PTc – пиперацillin/тазобактам, TZ - цефтазидим, IP - имипенем, GM - гентамицин, АК - амикацин, CI - ципрофлоксацин

Рисунок 7. Резистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. (n=184).

Перекрестная и ассоциированная резистентность основных граммотрицательных возбудителей

Резистентность микроорганизмов является одним из фармакодинамических параметров, обуславливающих снижение активности антибиотика. Под перекрестной резистентностью понимают резистентность микроорганизма к антимикробным препаратам одного химического класса, тогда как резистентность к антибиотикам более, чем одного химического класса носит название ассоциированной резистентности.

Таблица 1. Перекрестная и ассоциированная резистентность *P. aeruginosa*.

	Частота перекрестной и ассоциированной резистентности у аминогликозидорезистентных штаммов						
	Пипера-циллин	Пипера-циллин/тазобакт.	Цефтази-дим	Имипе-нем	Гентами-цин	Амикацин	Ципро-флок-сацин
Гентамицино-резистентные	70,6	46,4	13,7	20,7	100,0	10,8	43,8
Амикацино-резистентные	60,2	30,2	34,0	39,6	100,0	100,0	69,8

Гентамицинорезистентные штаммы *P. aeruginosa* были устойчивы к амикацину только в 10,8% случаев, в то время как все амикацинорезистентные изоляты были устойчивыми к гентамицину. Наибольший процент ассоциированной резистентности у гентамицинорезистентных штаммов был выявлен к пиперациллину, почти 50% обладали ассоциированной резистентностью к пиперациллину/тазобактаму и цiproфлоксацину. Наиболее активным в отношении гентамицинорезистентных штаммов *P. aeruginosa* был цефтазидим.

Гентамицин был неактивен в отношении всех амикацинорезистентных штаммов синегнойной палочки. Из антибиотиков остальных групп наименьшей активностью против амикацинорезистентных штаммов обладали пиперациллин и цiproфлоксацин. Одна треть амикацинорезистентных штаммов *P. aeruginosa* обладала ассоциированной резистентностью к пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму и имипенему.

Ни один из штаммов нозокомиальных граммотрицательных возбудителей, как гентамицино-, так и амикацинорезистентных, кроме *P. aeruginosa*, не обладал ассоциированной резистентностью к имипенему. Поэтому эти данные не внесены в таблицы.

Таблица 2. Перекрестная и ассоциированная резистентность *E. coli*.

	Частота перекрестной и ассоциированной резистентности у аминогликозидорезистентных штаммов										
	Ампициллин	Пиперацillin	Пиперацillin/тазоб	Ко-амоксилав	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефтриаксон	Цефтазидим	Гентамицин	Амикацин	Ципрофлоксацин
Гентамицино-резистентные	95,1	90,2	24,5	78,4	69,6	48,0	50,0	34,3	100,0	9,8	37,3
Амикацино-резистентные	90,9	81,8	63,6	81,8	90,9	63,6	63,6	63,6	90,9	100,0	100,0

Только 10% гентамицинорезистентных штаммов *E. coli* обладали перекрестной резистентностью к амикацину, в то время как 90% амикацинорезистентных штаммов были устойчивы к гентамицину.

Наибольший процент ассоциированной резистентности среди гентамицинорезистентных штаммов был отмечен к ампициллину, пиперацillinу, амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму, цефотаксиму и цефтриаксону. Только треть гентамицинорезистентных кишечных палочек была устойчива к пиперацillinу/тазобактаму, цефтазидиму и ципрофлоксацину.

В отношении амикацинорезистентных штаммов *E. coli* все антибиотики имели низкую активность. Наименьший процент ассоциированной резистентности среди амикацин-устойчивых изолятов был выявлен к пиперацillinу/тазобактаму и цефалоспорином III поколения. Однако даже к этим антибиотикам ассоциированная резистентность составила более 60%.

Таблица 3. Перекрестная и ассоциированная резистентность *K. pneumoniae*.

	Частота перекрестной и ассоциированной резистентности у аминогликозидорезистентных штаммов									
	Пиперацillin	Пиперацillin/тазоб.	Ко-амоксилав	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефтриаксон	Цефтазидим	Гентамицин	Амикацин	Ципрофлоксацин
Гентамицино-резистентные	100,0	46,1	82,0	90,3	64,1	69,1	57,6	100,0	16,1	22,6
Амикацино-резистентные	100,0	34,3	68,6	100,0	74,3	82,9	91,4	100,0	100,0	51,4

Все амикацинорезистентные штаммы *K. pneumoniae* обладали перекрестной резистентностью к гентамицину, в то время как только 16% гентамицинорезистентных клебсиелл были устойчивы к амикацину.

Все гентамицинорезистентные штаммы *K. pneumoniae* обладали ассоциированной резистентностью к пиперацillinу, более 80% - к

амоксициллину/клавуланату и цефуроксиму, не менее половины – к цефалоспорином III поколения. Наибольшей активностью против гентамицинорезистентных клебсиелл обладал ципрофлоксацин.

В отношении амикацинорезистентных штаммов все антибиотики обладали низкой активностью. Наименьший процент ассоциированной резистентности был выявлен к пиперациллину/тазобактаму.

Таблица 4. Перекрестная и ассоциированная резистентность *Proteus spp.*

	Частота перекрестной и ассоциированной резистентности у аминогликозидорезистентных штаммов										
	Ампициллин	Пиперациллин	Пиперациллин/тазобакт	Ко-амоксиклав	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефтриаксон	Цефтазидим	Гентамицин	Амикацин	Ципрофлоксацин
Гентамицинорезистентные	94,7	71,9	18,4	57,9	70,2	43,0	34,2	14,0	100,0	7,9	17,5
Амикацинорезистентные	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	88,9	100,0	100,0	100,0	88,9

Среди гентамицинорезистентных штаммов протеев только 8% обладали перекрестной устойчивостью к амикацину, в то же время все амикацинорезистентные изоляты были нечувствительны к гентамицину.

Высокая частота ассоциированной резистентности среди гентамицинорезистентных протеев была выявлена к ампициллину, пиперациллину, амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму. Более 30% были также устойчивы к цефотаксиму и цефтриаксону. Низкая частота ассоциированной резистентности у гентамицинорезистентных штаммов была отмечена к пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму и ципрофлоксацину.

Таблица 5. Перекрестная и ассоциированная резистентность *Enterobacter spp.*

	Частота перекрестной и ассоциированной резистентности у аминогликозидорезистентных штаммов										
	Ампициллин	Пиперациллин	Пиперациллин/тазобакт	Ко-амоксиклав	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефтриаксон	Цефтазидим	Гентамицин	Амикацин	Ципрофлоксацин
Гентамицинорезистентные	98,0	98,0	65,3	89,8	91,8	63,3	67,3	55,1	100,0	10,2	16,3
Амикацинорезистентные	100,0	100,0	20,0	60,0	100,0	60,0	80,0	100,0	100,0	100,0	80,0

Только 10% гентамицинорезистентных штаммов энтеробактеров обладали устойчивостью к амикацину. Среди амикацинорезистентных штаммов не было выявлено ни одного, чувствительного к гентамицину.

Среди гентамицинорезистентных штаммов *Enterobacter* spp. была выявлена высокая частота ассоциированной резистентности к большинству антибиотиков. Наибольшая активность против этих микроорганизмов была отмечена у ципрофлоксацина.

Среди амикацинорезистентных штаммов энтеробактеров высокий процент ассоциированной резистентности был выявлен к большинству антибиотиков. Клинически значимой активностью обладал только пиперациллин/тазобактам.

Таблица 6. Перекрестная и ассоциированная резистентность *Acinetobacter* spp.

	Частота перекрестной и ассоциированной резистентности у аминогликозидорезистентных штаммов					
	Пиперациллин	Пиперац/тазобактам	Цефтазидим	Гентамицин	Амикацин	Ципрофлоксацин
Гентамицинорезистентные	91,7	75,8	80,3	100,0	9,8	39,4
Амикацинорезистентные	87,5	56,3	75,0	81,3	100,0	75,0

Из гентамицинорезистентных штаммов *Acinetobacter* spp. более 80% обладали перекрестной резистентностью к амикацину. Амикацинорезистентные изоляты были резистентны к гентамицину мене, чем в 10% случаев.

Выявлена высокая частота ассоциированной резистентности к антибиотикам других классов как среди гентамицинорезистентных штаммов, так и среди амикацинорезистентных ацинетобактеров. Наиболее активным против гентамицинорезистентных *Acinetobacter* spp. был ципрофлоксацин, для которого уровень ассоциированной устойчивости не превышал 40%, в отношении амикацин-резистентных - пиперациллин/тазобактам. Однако ассоциированной резистентностью к амикацину и пиперациллину/тазобактаму обладали более половины всех ацинетобактеров.

Таким образом, гентамицинорезистентные грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в российских стационарах имели невысокий процент перекрестной резистентности к амикацину. Амикацин-нечувствительные бактерии практически в 100% случаев имели перекрестную резистентность к

гентамицину, за исключением штаммов *E. coli* и *Acinetobacter* spp., для которых процент перекрестной устойчивости составил 80% и 90%, соответственно.

Все гентамицин- и амикацин резистентные представители семейства *Enterobacteriaceae* и рода *Acinetobacter* были чувствительны к имипенему.

Среди гентамицинорезистентных штаммов грамотрицательных нозокомиальных возбудителей, за исключением *P. aeruginosa*, наименьший процент ассоциированной резистентности был выявлен к ципрофлоксацину. Для *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Proteus* spp. наименьший процент ассоциированной резистентности был выявлен к пиперациллину/тазобактаму и цефтазидиму.

Из амикацинорезистентных грамотрицательных возбудителей наименьший процент ассоциированной резистентности был отмечен к пиперациллину/тазобактаму, кроме штаммов *E. coli* и *Proteus* spp., у которых ассоциированная резистентность была отмечена в высоком проценте для антибиотиков всех классов.

Механизмы резистентности к аминогликозидам у грамотрицательных бактерий

Для выявления фармакодинамических особенностей аминогликозидов II и III поколений, а также для выяснения возможности их использования для терапии нозокомиальных грамотрицательных инфекций при резистентности к гентамицину и/или амикацину, были изучены механизмы резистентности в 14 стационарах России. Для анализа были выбраны те лечебные учреждения, где имелся значительный уровень устойчивости к гентамицину и/или амикацину.

Городская клиническая больница № 15, Москва

Резистентность к аминогликозидам у нозокомиальных грамотрицательных возбудителей в ГKB № 15 была обусловлена продукцией АГМФ (Табл. 7).

Таблица 7. Механизмы резистентности грамотрицательных возбудителей в ГKB № 15, Москва (n=58)

Механизм резистентности			Фенотип резистентности	Количество
ANT(2 ^{''})			Г, Т, К	22/58 (38%)
	+ APH(3')-I		Г, Т, К, Н	15/22 (68,2%)
AAC(3)-V			Г, Т, Нт	12/58 (20,7%)
	+ APH(3')-I		Г, Т, Нт, К, Н	5/12 (41,7%)
AAC(6')-I	+ ANT(2 ^{''})		Г, Т, Нт, А, К	1/58 (1,7%)
AAC(6')-I	+ AAC(3)-I	APH(3')-I	Г, Т, Нт, А, К, Н	11/58 (19%)
AAC(3)-Ia	+ ANT(2 ^{''})	+ APH(3')-I	Г, Т, Нт, К, Н	2/58 (3,4%)
APH(3')-VI	+ ANT(2 ^{''})		Г, Т, А, И, К, Н	10/58 (17,2%)

А-амикацин, Г-гентамицин, И-Исепамицин, К-канамицин, Н-неомицин, Нт-нетилмицин, Т-тобрамицин

Наряду с ферментами, модифицирующими аминогликозиды II поколения (ANT(2'') и AAC(3)-V), были распространены также ферменты, инактивирующие аминогликозиды III поколения – AAC(6')-I и APH(3')-VI. Большинство штаммов вырабатывало два или три фермента, в том числе APH(3')-I, модифицирующий канамицин и неомицин.

Наиболее распространенным фенотипом резистентности в ГКБ № 15 явился гентамицин-тобрамицин, который был характерен для всех штаммов. Перекрестная резистентность ко всем аминогликозидам II поколения была выявлена почти у половины микроорганизмов. Только 17% всех изолятов были резистентны ко всем аминогликозидам II и III поколения.

Таким образом, гентамицин и тобрамицин целесообразно исключить из клинического применения. Нетилмицин и амикацин рекомендуется использовать в этом стационаре только после подтверждения чувствительности из бактериологической лаборатории. Препаратом для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций может являться только исепамицин.

НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва

Резистентность грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций к аминогликозидам была обусловлена двумя механизмами – продукцией АГМФ и нарушением проницаемости наружной клеточной мембраны (Табл. 8). Были выявлены как ферменты, модифицирующие аминогликозиды II поколения, так и ферменты, активность которых приводила к устойчивости к аминогликозидам III поколения. Продукция одного АГМФ была выявлена у единичных штаммов. Большинство микроорганизмов вырабатывали от 2 до 4 ферментов.

Резистентность к гентамицину и тобрамицину была обусловлена ферментом ANT(2''). Устойчивость ко всем аминогликозидам II поколения была результатом продукции ацетилтрансфераз AAC(3)-V и AAC(6')-II.

Устойчивость к амикацину при сохранении чувствительности к исепамицину была обусловлена ферментом AAC(6')-I. Резистентность и к амикацину и к исепамицину была результатом продукции APH(3')-VI.

В ряде случаев микроорганизмы вырабатывали фосфотрансферазу APH(3')-I и были устойчивы к канамицину и неомицину.

Таблица 8. Механизмы резистентности грамотрицательных возбудителей НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва (n=77)

Механизм резистентности				Фенотип резистентн.	Количество
APH(3')-I				К, Н	1/77 (1,3%)
AAC(3)-I	+ APH(3')-I			Г, К, Н	2/77 (2,6%)
AAC(3)-Ia	+ AAC(3)-I	+ APH(3')-I		Г, Нт, К, Н	1/77 (1,3%)
ANT(2'')				Г, Т, К	10/77 (12,9%)
	+ APH(3')-I			Г, Т, К, Н	4/10 (40%)
AAC(3)-V				Г, Т, Нт	13/77 (16,9%)
	+ APH(3')-I			Г, Т, Нт, К, Н	10/13 (76,9%)
		+ AAC(3)-I		Г, Т, Нт, К, Н	1/10 (10%)
AAC(6')-II				Г, Т, Нт, К	15/77 (19,5%)
	+ APH(3')-I			Г, Т, Нт, К, Н	3/15 (20%)
		+ ANT(2'')	+ AAC(3)-I	Г, Т, Нт, К, Н	1/3 (33%)
AAC(6')-I	+ AAC(3)-I	+ APH(3')-I		Г, Т, Нт, А, К, Н	5/77 (6,5%)
AAC(6')-I	+ ANT(2'')			Г, Т, Нт, А, К	5/77 (6,5%)
		+ APH(3')-I		Г, Т, Нт, А, К, Н	1/5 (20%)
APH(3')-VI	+ AAC(3)-V			Г, Т, Нт, А, И	13/77 (16,9%)
		+ APH(3')-I		Г, Т, Нт, А, И, К, Н	12/13 (92, 3%)
APH(3')-VI	+ AAC(6')-II	+ APH(3')-I		Г, Т, Нт, А, И, К, Н	1/77 (1,3%)
APH(3')-VI	+ AAC(6')-I	+ AAC(3)-I	+ APH(3')-I	Г, Т, Нт, А, И, К, Н	1/77 (1,3%)
APH(3')-VI	+ ANT(2'')	+ APH(3')-I		Г, Т, А, И, К, Н	1/77 (1,3%)
APH(3')-VI	+ AAC(3)-I	+ AAC(3)-Ia		Г, Нт, А, И, К, Н	2/77 (2,6%)
Непроницаемость				Г, Т, Нт, А, И, К, Н	7/77 (9,1%)

А-амикацин, Г-гентамицин, И-Исепамицин, К-канамицин, Н-неомицин, Нт-нетилмицин, Т-тобрамицин

Большинство грамотрицательных нозокомиальных возбудителей в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко г. Москвы обладали перекрестной резистентностью ко всем аминогликозидам II поколения. Более 30% изолятов были устойчивы ко всем аминогликозидам II и III поколения.

Таким образом, в данном стационаре целесообразно исключить аминогликозиды II поколения из больничного формуляра и не использовать их для терапии нозокомиальных инфекций. Необходимо проводить определение чувствительности выделенных грамотрицательных возбудителей к амикацину и исепамицину, и, после подтверждения их активности использовать для этиотропной терапии.

НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

Резистентность грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций обусловлена продукцией аминогликозидомодифицирующих ферментов (табл. 9).

Таблица 9. Механизмы резистентности грамотрицательных возбудителей в НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург (n=46)

Механизм резистентности			Фенотип резистентности	Количество
ANT(2")			Г, Т, К	11/46 (23,9%)
	+ APH(3')-I		Г, Т, К, Н	4/11 (36,4%)
AAC(3)-III			Г, Т, К	1/46 (2,2%)
AAC(3)-Ia	+ AAC(3)-I	+ APH(3')-I	Г, Нт, К, Н	1/46 (2,2%)
AAC(3)-IV			Г, Т, Нт, К, Н	1/46 (2,2%)
AAC(3)-V			Г, Т, Нт	31/46 (67,4%)
	+ APH(3')-I		Г, Т, Нт, К, Н	19/31 (61,3%)
		+ AAC(3)-I	Г, Т, Нт, К, Н	3/31 (9,7%)
APH(3')-VI	+ ANT(2")		Г, Т, А, И	1/46 (2,2%)

А-амикацин, Г-гентамицин, И-Исепамицин, К-канамицин, Н-неомицин, Нт-нетилмицин, Т-тобрамицин

Только у одного штамма был выявлен фермент, модифицирующий аминокликозиды третьего поколения –APH(3')-VI. Остальные микроорганизмы обладали перекрестной резистентностью к аминокликозидам II поколения.

Почти 70% возбудителей обладали перекрестной резистентностью к гентамицину, тобрамицину и нетилмицину, более 25% - гентамицину и тобрамицину. Фенотип резистентности к аминокликозидам II и III поколения был выявлен только у одного микроорганизма.

Таким образом, для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций в этом стационаре целесообразно использовать аминокликозиды III поколения – амикацин и исепамицин. Тобрамицин и нетилмицин не имеют никаких преимуществ перед гентамицином. Аминокликозиды II поколения не рекомендуется использовать в этом лечебном учреждении.

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Основным механизмом резистентности к аминокликозидам явилась продукция модифицирующих ферментов. У 3 изолятов устойчивость была за счет нарушения проницаемости наружной клеточной стенки (Табл. 10).

Таблица 10. Механизмы резистентности грамотрицательных возбудителей в Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург (n=51)

Механизм резистентности			Фенотип резистентн.	Количество
AAC(3)-V			Г, Т, Нт	13/51 (25,5%)
	+ APH(3')-I		Г, Т, Нт, К, Н	1/13 (7,7%)
		+ AAC(3)-I	Г, Т, Нт, К, Н	11/13 (84,6%)
ANT(2")	+ APH(3')-I		Г, Т, К, Н	4/51 (7,8%)
AAC(3)-III	+ APH(3')-I		Г, Т, К, Н	2/51 (3,9%)
AAC(3)-IV	+ APH(3')-I		Г, Т, К, Н	2/51 (3,9%)
AAC(6')-I	+ AAC(3)-I	+ APH(3')-I	Г, Т, Нт, А, К, Н	17/51 (33,3%)
AAC(6')-I	+ ANT(2")	+ APH(3')-I	Г, Т, Нт, А, К, Н	10/51 (19,6%)
Непроница- емость			Г, Т, Нт, А, И, К, Н	3/51 (5,9%)

А-амикацин, Г-гентамицин, И-Исепамицин, К-канамицин, Н-неомицин, Нт-нетилмицин, Т-тобрамицин

Почти все грамотрицательные бактерии продуцировали 2 и больше ферментов. Большинство микроорганизмов были резистентны к аминогликозидам II поколения и амикацину в результате продукции ацетилтрансферазы AAC(6')-I в комбинации с аденилилтрансферазой ANT(2'') или ацетилтрансферазой AAC(3)-I. Остальные микроорганизмы, за исключением 8 штаммов, были устойчивы ко всем аминогликозидам II поколения, в результате выработки ацетилтрансферазы AAC(3)-V.

Кроме 1 штамма все были резистентны к аминогликозидам I поколения в результате продукции фосфотрансферазы APH(3')-I.

Основным фенотипом устойчивости оказался гентамицин-тобрамицин, нетилмицин-амикацин, которым обладали больше половины грамотрицательных бактерий. Еще почти 30% микроорганизмов имели перекрестную резистентность к гентамицину, тобрамицину и нетилмицину.

Таким образом, единственным аминогликозидом, который можно использовать для эмпирической терапии грамотрицательных нозокомиальных инфекций данном стационаре, является исепамицин. Все остальные аминогликозиды целесообразно временно исключить из клинического применения.

Областная клиническая больница, Смоленск (СОКБ)

Основным механизмом резистентности к аминогликозидам в СОКБ у грамотрицательных нозокомиальных возбудителей явилась продукция модифицирующих ферментов. Только у 5 (9,6%) было выявлено формирование устойчивости к аминогликозидам за счет снижения проницаемости наружной клеточной мембраны.

Таблица 11. Механизмы резистентности грамотрицательных возбудителей в СОКБ (n=52)

Механизм резистентности			Фенотип резистентн.	Количество
ANT(2'')			К, Г, Т	24/52 (46,2%)
	+APH(3')-I		К, Н, Г, Т	12/24 (50%)
	+AAC(3)-V		К, Н, Г, Т, Нт	1/24 (4,2%)
	+AAC(6')-I		К, Г, Т, Нт, А	1/24 (4,2%)
AAC(6')-I			К, Т, Нт, А	1/52 (1,9%)
AAC(3)-V			К, Г, Т, Нт	12/52 (23,1%)
	+APH(3')-I		К, Н, Г, Т, Нт	7/12 (58,3%)
AAC(3)-IV			Г, Т, Нт	1/52 (1,9%)
AAC(3)-I	+APH(3')-I		К, Н, Г	1/52 (1,9%)
APH(3')-VI	+AAC(3')-I	+APH(3')-I	К, Н, Г, А, И	2/52 (3,8%)
APH(3')-I			К, Н	6/52 (11,5%)
Непрониц.			К, Н, Г, Т, Нт, А, И	5/52 (9,6%)

А-амикацин, Г-гентамицин, И-Исепамицин, К-канамицин, Н-неомицин, Нт-нетилмицин, Т-тобрамицин

Микроорганизмы продуцировали в основном три фермента, обусловивших устойчивость к аминогликозидам II и III поколения – ANT(2^{''}), AAC(3)-V и APH(3')-VI. Одна четвертая часть всех микроорганизмов продуцировали AAC(3)-V, в результате чего были устойчивы к гентамицину, тобрамицину и нетилмицину. Из 24 штаммов, вырабатывавших фермент ANT(2^{''}), 12 также продуцировали APH(3')-I, в результате чего были устойчивы к аминогликозидам первого поколения, гентамицину и тобрамицину.

Только 2 граммотрицательные бактерии были устойчивы к аминогликозидам III поколения за счет продукции APH(3')-VI, при перекрестной резистентности к гентамицину и аминогликозидам I поколения.

Таким образом, в СОКБ для эмпирической терапии нозокомиальных граммотрицательных инфекций не рекомендуется использовать аминогликозиды II поколения. При наличии устойчивости к гентамицину тобрамицин также будет неактивным. Нет необходимости включать эти препараты в панель для определения чувствительности и в больничный формуляр. При проведении этиотропной терапии с использованием нетилмицина, необходимо проводить определение чувствительности к нему возбудителей. Препаратами для эмпирической терапии могут быть аминогликозиды III поколения – амикацин и исепамицин.

Клиническая больница скорой медицинской помощи, Екатеринбург (КБСМП)

Резистентность к аминогликозидам в КБСМП г. Екатеринбурга была обусловлена продукцией модифицирующих ферментов (Табл. 12).

Таблица 12. Механизмы резистентности граммотрицательных возбудителей в КБСМП, Екатеринбург (n=53)

Механизм резистентности			Фенотип резистентности	Количество
ANT(2 ^{''})	+ APH(3')-I		Г, Т, К, Н	23/53 (43,4%)
AAC(3)-V			Г, Т, Нт	17/53 (32,1%)
	+ APH(3')-I		Г, Т, Нт, К, Н	14/17 (82,3%)
AAC(3)-Ia	+ AAC(3)-I	+ APH(3')-I	Г, Нт, К, Н	1/53 (1,9%)
AAC(6')-I	+ AAC(3)-I	+ APH(3')-I	Г, Т, Нт, А, К, Н	11/53 (20,7%)
APH(3')-VI	+ AAC(3)-IV		Г, Т, Нт, А, И, К, Н	1/53 (1,9%)

А-амикацин, Г-гентамицин, И-Исепамицин, К-канамицин, Н-неомицин, Нт-нетилмицин, Т-тобрамицин

Большинство изолятов вырабатывало 2 или 3 фермента. Устойчивость к аминогликозидам II поколения при сохранении чувствительности к III поколению была обусловлена продукцией двух ферментов ANT(2^{''}) и AAC(3)-V. Резистентность к аминогликозидам III поколения была обусловлена APH(3')-VI.

Только у 1 микроорганизма резистентность к амикацину, при сохранении чувствительности к исепамицину была результатом активности AAC(6')-I.

Более 50% изолятов имели фенотип устойчивости гентамицин-тобрамицин-нетилмицин, причем почти половина из них отличалась резистентностью к амикацину.

Таким образом, для эмпирической терапии целесообразно использовать исепамицин. Гентамицин и тобрамицин не рекомендуется применять для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций. Нетилмицин и амикацин возможно использовать для проведения этиотропной терапии после подтверждения чувствительности к ним возбудителей.

Краевая клиническая больница, Краснодар

Единственным механизмом резистентности была модификация аминогликозидов модифицирующими ферментами (Табл. 13).

Таблица 13. Механизмы резистентности грамотрицательных возбудителей в ККБ, г. Краснодар (n=46)

Механизм резистентности		Фенотип резистентности	Количество
ANT(2'')		Г, Т, К	15/46 (32,6%)
	+ APH(3')-I	Г, Т, К, Н	12/15 (80%)
AAC(3)-I	+ APH(3')-I	Г, К, Н	2/46 (4,4%)
AAC(2')-I	+ APH(3')-I	Г, Т, Нт, К, Н	1/46 (2,2%)
AAC(3)-Ia	+ APH(3')-I	Г, Нт, К, Н	1/46 (2,2%)
AAC(3)-IV		Г, Т, Нт	4/46 (8,7%)
	+ APH(3')-I	Г, Т, Нт, К, Н	2/4 (50%)
AAC(3)-V		Г, Т, Нт	28/46 (60,9%)
	+ APH(3')-I	Г, Т, Нт, К, Н	18/28 (64,3%)
	+ AAC(3)-I	Г, Т, Нт, К, Н	1/28 (3,6%)

А-амикацин, Г-гентамицин, И-Исепамицин, К-канамицин, Н-неомицин, Нт-нетилмицин, Т-тобрамицин

Большинство штаммов продуцировали два фермента, одним из которых была фосфотрансфераза APH(3')-I, в результате действия которого данные микроорганизмы были устойчивы к канамицину и неомицину. Ни у одного изолята не было выявлено ферментов, способных модифицировать аминогликозиды III поколения. Резистентность к аминогликозидам II поколения была обусловлена продукцией ряда ферментов: ANT(2'') и AAC(2')-I, AAC(3)-Ia, AAC(3)-IV и AAC(3)-V. Ацетилтрансфераза AAC(2')-I крайне редко выявляется у микроорганизмов. Только у 2 штаммов был выявлен фермент AAC(3)-I, обуславливающий устойчивость к гентамицину при сохранении активности всех остальных аминогликозидов.

Основным фенотипом резистентности в ККБ г. Краснодара явился гентамицин-тобрамицин-нетилмицин. Он был выявлен более чем у 60% возбудителей. Почти все остальные микроорганизмы имели перекрестную

резистентность к гентамицину и тобрамицину при сохранении активности всех остальных аминогликозидов II и III поколения.

Таким образом, гентамицин, тобрамицин и нетилмицин рекомендуется исключить из больничного формуляра и использования для терапии нозокомиальных инфекций в ККБ. Препаратами для эмпирической терапии могут быть амикацин и исепамицин.

Краевой диагностический центр, Краснодар (КДЦ)

В основном резистентность к аминогликозидам была обусловлена продукцией модифицирующих ферментов (Табл. 14).

Таблица 14. Механизмы резистентности грамотрицательных возбудителей в КДЦ, г. Краснодар (n=24)

Механизм резистентности			Фенотип резистентности	Количество
AAC(3)-I	+ APH(3')-I		Г, К, Н	1/24 (4,2%)
			Г, Т, К, Н	12/15 (80%)
AAC(3)-IV			Г, Т, Нт	2/24 (8,3%)
	+ APH(3')-I		Г, Т, Нт, К, Н	1/2 (50%)
AAC(3)-V			Г, Т, Нт	10/24 (41,7%)
	+ APH(3')-I		Г, Т, Нт, К, Н	5/10 (50%)
		+ AAC(3)-I	Г, Т, Нт, К, Н	2/5 (40%)
ANT(2'')			Г, Т, К	6/24 (25%)
	+ APH(3')-I		Г, Т, К, Н	5/6 (83,3%)
		+ AAC(3)-I	Г, Т, К, Н	1/6 (16,7%)
AAC(6')-I	+ ANT(2'')	AAC(3)-I	Г, Т, Нт, А, К	1/24 (4,2%)
APH(3')-VI	+ ANT(2'')		Г, Т, А, И, К, Н	2/24 (8,3%)
Непрониц			Г, Т, Нт, А, И, К, Н	2/24 (8,3%)

А-амикацин, Г-гентамицин, И-Исепамицин, К-канамицин, Н-неомицин, Нт-нетилмицин, Т-тобрамицин

Микроорганизмы преимущественно продуцировали ферменты, способные модифицировать аминогликозиды второго поколения, причем как правило 2 или 3. За счет продукции ANT(2'') бактерии были устойчивы к гентамицину и тобрамицину. Ацетилтрансферазы AAC(3)-V и AAC(3)-IV обуславливали резистентность бактерий ко всем аминогликозидам второго поколения.

За счет продукции различных ферментов или их комбинаций в КДЦ сформировались различные фенотипы резистентности. Половина всех изолятов имела перекрестную резистентность к гентамицину, тобрамицину и нетилмицину, при сохранении чувствительности к амикацину и исепамицину. Четвертая часть штаммов имела фенотип резистентности гентамицин-тобрамицин. Резистентность к исепамицину была выявлена у 16% штаммов.

Таким образом, аминогликозиды второго поколения для терапии нозокомиальных инфекций в КДЦ г. Краснодара использовать

нецелесообразно. Для эмпирической терапии может быть рекомендован исепамицин. Амикацин возможно применять для проведения этиотропной терапии при подтвержденной чувствительности возбудителя.

Городская детская больница, Ставрополь

Единственным механизмом резистентности к аминогликозидам была продукция модифицирующих ферментов (Табл. 15). Причем большинство штаммов (80%) продуцировали ацетилтрансферазу AAC(3)-V, за счет чего обладали перекрестной резистентностью к гентамицину, тобрамицину и нетилмицину.

Таблица 15. Механизмы резистентности грамотрицательных возбудителей в Городской детской больнице, г. Ставрополь

Механизм резистентности			Фенотип резистентн.	Количество
AAC(3)-V			Г, Т, Нт	32/40 (80%)
	+ APH(3')-I		Г, Т, Нт, К, Н	8/32 (25%)
		+ AAC(3)-I	Г, Т, Нт, К, Н	2/32 (6,3%)
AAC(6')-I	+ AAC(3)-V		Г, Т, Нт, А, К	1/40 (2,5%)
ANT(2")			Г, Т, К	6/40 (15%)
	+ APH(3')-I		Г, Т, К, Н	1/6 (16,7%)

А-амикацин, Г-гентамицин, И-Исепамицин, К-канамицин, Н-неомицин, Нт-нетилмицин, Т-тобрамицин

С учетом того, что большинство штаммов обладали перекрестной резистентностью к аминогликозидам второго поколения, они не могут быть рекомендованы для терапии нозокомиальных инфекций в этом стационаре.

Для эмпирической и этиотропной терапии целесообразно использовать амикацин и исепамицин.

Республиканская клиническая больница, Казань (РКБ)

Резистентность у нозокомиальных грамотрицательных возбудителей в РКБ г. Казани была обусловлена двумя механизмами – продукцией модифицирующих ферментов и нарушением проницаемости наружной клеточной мембраны (Табл. 16).

Таблица 16. Механизмы резистентности грамотрицательных возбудителей в РКБ, Казань(n=36)

Механизм резистентности			Фенотип резистентности	Количество
AAC(3)-V			Г, Т, Нт	28/36 (77,8%)
ANT(2")	+ APH(3')-I		Г, Т, К, Н	2/36 (5,5%)
Непрониц			Г, Т, Нт, А, И, К, Н	6/36 (16,7%)

А-амикацин, Г-гентамицин, И-Исепамицин, К-канамицин, Н-неомицин, Нт-нетилмицин, Т-тобрамицин

Были выявлены ферменты, модифицирующие аминогликозиды II поколения и только у двух штаммов, модифицирующие канамицин и неомицин.

Резистентность ко всем аминогликозидам была определена у 6 микроорганизмов.

Таким образом, в РКБ г. Казани аминогликозиды II поколения не рекомендуется использовать для терапии нозокомиальных инфекций. Препаратами выбора для проведения эмпирической терапии могут быть амикацин и исепамицин.

Областная клиническая больница, Новосибирск (НОКБ)

Резистентность грамотрицательных возбудителей к аминогликозидам была результатом продукции модифицирующих ферментов (Табл. 17).

Таблица 17. Механизмы резистентности грамотрицательных возбудителей НОКБ (n=53)

Механизм резистентности			Фенотип резистентности	Количество
ANT(2 ^{''})			Г, Т, К	2/53 (3,8%)
	+ AAC(6')-I		Г, Т, Нт, А, К	8/53 (15,1%)
		+ AAC(3)-I	Г, Т, Нт, А, К	2/8 (25%)
AAC(3)-V			Г, Т, Нт	28/53 (52,8%)
	+ APH(3')-I		Г, Т, Нт, К, Н	26/28 (92,9%)
		+ AAC(3)-I	Г, Т, Нт, К, Н	1/26 (3,8%)
AAC(3)-V	+ AAC(6')-I		Г, Т, Нт, А, К	15/53 (28,3%)

А-амикацин, Г-гентамицин, И-Исепамицин, К-канамицин, Н-неомицин, Нт-нетилмицин, Т-тобрамицин

Большинство микроорганизмов продуцировали 2, некоторые 3 фермента одновременно. Более 90% штаммов были устойчивы к аминогликозидам II поколения в результате продукции ацетилтрансферазы ANT(2^{''}). Из них почти половина микроорганизмов обладала резистентностью к амикацину в результате активности фермента AAC(6')-I.

Таким образом, в НОКБ применять аминогликозиды II поколения для терапии нозокомиальных инфекций нецелесообразно. Препаратом для эмпирической терапии можно рассматривать исепамицин. Амикацин возможно использовать для этиотропной терапии в случае подтверждения чувствительности к нему возбудителя.

Областная клиническая больница, Томск (ТОКБ)

Основным механизмом резистентности к аминогликозидам явилась продукция модифицирующих ферментов (Табл. 18). Нечувствительность к аминогликозидам в результате нарушения проницаемости наружной клеточной стенки была выявлена только у 1 из 50 микроорганизмов. Грамотрицательные бактерии преимущественно продуцировали ферменты, обуславливающие

устойчивость к аминогликозидам II поколения □ AAC(3)-V, ANT(2^{''}) AAC(3)-III, AAC(3)-I, и AAC(3)-Ia. АГМФ, формирующие резистентность к аминогликозидам III поколения, были обнаружены только у 4 бактерий. Большинство микроорганизмов продуцировали 2 и более ферментов и были резистентны к аминогликозидам I и II поколений.

Таблица 18. Областная клиническая больница, Томск (n=50)

Механизм резистентности			Фенотип резистентн.	Количество
AAC(3)-V			Г, Т, Нт	1/50 (2%)
	+ ANT(2 ^{''})		Г, Т, Нт, К	4/50 (8%)
	+ APH(3')-I		Г, Т, Нт, К, Н	19/50 (38%)
		+ AAC(3)-I	Г, Т, Нт, К, Н	3/19 (15,8%)
ANT(2 ^{''})	+ APH(3')-I		Г, Т, К, Н	11/50 (22%)
		+ AAC(3)-Ia	Г, Т, К, Н	1/11 (9%)
AAC(3)-III	+ APH(3')-I		Г, Т, К, Н	2/50 (4%)
AAC(3)-Ia	+ AAC(3)-I	APH(3')-I	Г, Нт, К, Н	1/50 (2%)
AAC(2')-I	+ APH(3')-I		Г, Т, Нт, К, Н	7/50 (14%)
AAC(6')-I	+ ANT(2 ^{''})	+APH(3')-I	Г, Т, Нт, А, К, Н	1/50 (2%)
APH(3')-VI	+ AAC(3)-Ia	+APH(3')-I	Г, Нт, А, И, К, Н	3/50 (6%)
		+ ANT(2 ^{''})	Г, Т, Нт, А, И, К, Н	2/3 (66,7%)
Непроницаемость			Г, Т, Нт, А, И, К, Н	1/50 (2%)

А-амикацин, Г-гентамицин, И-Исепамицин, К-канамицин, Н-неомицин, Нт-нетилмицин, Т-тобрамицин

Основным фенотипом резистентности у грамотрицательных нозокомиальных возбудителей в ТОКБ оказался гентамицин-тобрамицин-нетилмицин – 62%. Еще 26% бактерий были одновременно устойчивы к гентамицину и тобрамицину. Перекрестная резистентность к аминогликозидам II и III поколений была выявлена только у 10% штаммов. Таким образом, гентамицин, тобрамицин и нетилмицин нецелесообразно использовать для терапии нозокомиальных инфекций в ТОКБ. Новый антибиотик группы аминогликозидов исепамицин имеет одинаковую активность с амикацином. Они могут быть рекомендованы для включения в больничный формуляр и эмпирической терапии инфекций у стационарных пациентов.

Городская больница скорой медицинской помощи, Красноярск

Единственным механизмом резистентности к аминогликозидам явилась продукция аминогликозидомодифицирующих ферментов (Табл. 19).

Таблица 19 Механизмы резистентности грамотрицательных возбудителей в ГБСМП, Красноярск (n=48)

Механизм резистентности				Фенотип резистентности	Количество
AAC(3)-V				Г, Т, Нт	31/48 (64,6%)
	+ APH(3')-I			Г, Т, Нт, К, Н	20/31 (64,5%)
		+ AAC(3)-I		Г, Т, Нт, К, Н	10/31 (32,3%)
ANT(2")				Г, Т, К	16/48 (33,3%)
	+ APH(3')-I			Г, Т, К, Н	12/16 (75%)
AAC(6')-I	+ ANT(2")	+ AAC(3)-I	+ APH(3')-I	Г, Т, К, Н, А	1/48 (2,1%)

А-амикацин, Г-гентамицин, И-Исепамицин, К-канамицин, Н-неомицин, Нт-нетилмицин, Т-тобрамицин

Большинство штаммов продуцировали 2 и более ферментов, причем за счет фосфотрансферазы APH(3')-I они были устойчивыми к аминогликозидам I поколения. Только у одного микроорганизма была выявлена резистентность к амикацину за счет AAC(6')-I. Больше половины штаммов были резистентны ко всем аминогликозидам II поколения в результате продукции ацетилтрансферазы AAC(3)-V. В 33% случаев бактерии были резистентны к гентамицину и тобрамицину при сохранении чувствительности к нетилмицину.

Таким образом, аминогликозиды второго поколения нецелесообразно включать в больничный формуляр и использовать для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций. Для использования в данном стационаре могут быть рекомендованы амикацин и исепамицин.

Городская клиническая больница №7, Красноярск (ГКБ)

Единственным механизмом, обуславливающим резистентность к аминогликозидам, была продукция модифицирующих ферментов (Табл. 20).

Таблица 20. Механизмы резистентности грамотрицательных возбудителей в ГКБ №7, Красноярск (n=30)

Механизм резистентности				Фенотип резистентности	Количество
ANT(2")				Г, Т, К	19/30 (63,4%)
	+ APH(3')-I			Г, Т, К, Н	17/19 (89,5%)
AAC(3)-V	+ APH(3')-I			Г, Т, Нт, К, Н	8/30 (26,7%)
AAC(6')-I	+ ANT(2")			Г, Т, Нт, А, К	1/30 (3,3%)
AAC(6')-I	+ AAC(3)-I	+ APH(3')-I		Г, Т, Нт, А, К, Н	2/30 (6,6%)

А-амикацин, Г-гентамицин, И-Исепамицин, К-канамицин, Н-неомицин, Нт-нетилмицин, Т-тобрамицин

Почти все микроорганизмы вырабатывали одновременно два фермента. У большинства изолятов были выявлены ферменты, способные модифицировать аминогликозиды II поколения – ANT(2") или AAC(3)-V. У 3 микроорганизмов был выявлен фермент, модифицирующий амикацин, - AAC(6')-I.

В ГКБ г. Красноярска основным фенотипом была перекрестная резистентность к гентамицину и тобрамицину. Из этих микроорганизмов почти половина были устойчивы к нетилмицину. Резистентность к амикацину была характерна лишь для 3 микроорганизмов. Устойчивости к исепамицину не было выявлено ни у одного бактериального возбудителя.

Таким образом, гентамицин и тобрамицин нецелесообразно использовать для терапии нозокомиальных инфекций в данном лечебном учреждении. Для эмпирической терапии могут быть рекомендованы амикацин и исепамицин. Нетилмицин при подтвержденной чувствительности возбудителя может быть использован для этиотропной терапии.

Таким образом, основным механизмом резистентности во всех стационарах была продукция АГМФ. Все ЛПУ характеризовались резистентностью грамотрицательных возбудителей к аминогликозидам I, гентамицину и тобрамицину. За исключением СОКБ и ГКБ №7 г. Красноярска во всех стационарах перекрестная резистентность к аминогликозидам II поколения составила более 50%. Однако наряду с общими закономерностями были выявлены отличия в стационарах России. Так распространение штаммов, резистентных к аминогликозидам III поколения, было отмечено в 6/14 ЛПУ, причем в ГКБ №15 г. Москвы и НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко г. Москвы резистентность к исепамицину составила более 15%.

Фенотипы резистентности отличались не только между городами различных регионов, но и между стационарами одного города.

Резистентность к антибиотикам штаммов *S. aureus* (Табл. 21)

Из протестированных антибиотиков наибольшей активностью обладали гликопептиды (ванкомицин и тейкопланин), линезолид и фузидиевая кислота, к которым были чувствительны все исследованные штаммы. Низкая частота резистентности была отмечена для следующих антибиотиков:

Ко-тримоксазол (7 штаммов (0,8%) резистентно) с МПК от 4 мг/л до 64 мг/л. Все ко-тримоксазолорезистентные штаммы были также резистентны к гентамицину.

Рифампицин - нечувствительно 62 (7,1%) штаммов, из которых 36 (4,1%) были резистентны (МПК \geq 4 мг/л), 26 (3%) обладали промежуточной устойчивостью (МПК = 2 мг/л). Десять штаммов, нечувствительных к рифампицину, обладали ассоциированной резистентностью к гентамицину

Фторхинолоны проявляли переменную активность. К левофлоксацину были нечувствительны 9,1% исследованных штаммов, к ципрофлоксацину - 13,1% штаммов, из которых 2,4% - умеренно резистентны. Из 114 нечувствительных к ципрофлоксацину штаммов 22 (19,3%) были резистентными к гентамицину.

Высокая частота резистентности отмечена к следующим антибиотикам:

Линкозамиды. К клиндамицину были нечувствительны 27,1% штаммов (26,9% - резистентны, 0,2% - умеренно резистентны). Линкомицин был значительно менее активен, чем клиндамицин, МПК₅₀ и МПК₉₀ для него составили 2 мг/л и 256 мг/л, соответственно.

Гентамицин – 30,7% штаммов резистентны. Из 269 пациентов, у которых были выделены гентамицинорезистентные штаммы, 56 (20,8%) в течение настоящей госпитализации получали терапию аминогликозидами (гентамицином или амикацином).

Среди гентамицинорезистентных штаммов 251 (93,3%) являлись MRSA, при этом 262 (93,3%) сохраняли чувствительность к ко-тримоксазолу, 218 (81%) – к рифампицину, 177 (65,8%) – к ципрофлоксацину, 65 (24,2%) – к клиндамицину, 65 (24,2%) – к тетрациклину, 60 (22,3%) – к эритромицину, 37 (13,8%) – к хлорамфениколу.

Тетрациклин – 37,1% штаммов резистентны. Из 325 пациентов, у которых были выделены тетрациклинорезистентные штаммы, только 2 (0,6%) в течение настоящей госпитализации получали терапию тетрациклинами (тетрациклином или доксициклином). Среди тетрациклинорезистентных штаммов 121 (37,2%) были устойчивы к гентамицину.

Эритромицин – 39,5% штаммов нечувствительны.

Хлорамфеникол – 43,1% штаммов нечувствительны (42,8% - резистентны, 0,3% - умеренно резистентны).

Таблица 21. Распределение популяции *S. aureus* по значениям МПК исследованных антибиотиков, %

Антибиотик	МПК, мг/л														
	≤0,015	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥256
Ванкомицин						6,9	87,5	5,5	0,1						
Гентамицин				0,1	5,0	57,3	6,5	0,1	0,2			0,5	0,8	29,1	0,3
Клиндамицин			0,9	64,3	5,9	1,7	0,3		0,1		0,1				26,7
Ко-тримоксазол	0,1		32	50,2	6,8	5,5	2,2	2,5	0,2	0,2	0,2		0,1		
Левифлоксацин			0,3	21,8	57	10,4	1,4	2,1	0,3	4,9	1,8				
Линезолид*						0,1	8,2	89,5	2,2						
Линкомицин					0,1	0,3	30,2	39,9	0,5	0,1		0,1	1,3	0,5	27,1
Моксифлоксацин	4,2	22,2	52,9	10,2	1,3	2	1,4	4,8	0,9	0,1					
Мупироцин				41,6	53,8	2,9	1,3				0,3				
Оксациллин			0,1	1	17,3	40,2	6,7	1,1	1,4	1	1,5	9,6	8	5,2	6,9
Рифампицин	79,2	12				0,3	1,4	3	0,6	0,1	0,3	1,3	1,7	0,1	
Тейкопланин						7,1	65,2	27,3	0,4						
Тетрациклин				1,3	22,2	37,1	2,1	0,1	0,2		0,1	3,6	22,8	10,6	
Фузидиевая к-та		3,1	22,1	64,4	9,3	0,2	0,5	0,5							
Хину./Далфо.				1	18,8	53,3	25,1	1,4	0,3		0,1				
Хлорамфеникол						0,1	0,1		19,7	36,9	0,3	0,3	24,9	17,4	0,1
Ципрофлоксацин				0,2	12,2	69,5	5,0	2,4	1,7	0,1	3,2	5,6	0,1		
Эритромицин				1,5	16,2	42,9	0,9	0,1						0,2	38,2

Резистентность к антибиотикам метициллинорезистентных *S. aureus*

Все метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* были чувствительны к линезолиду, гликопептидам (ванкомицину и тейкопланину), мупироцину и фузидиевой кислоте. Ко-тримоксазол и хинупристин/далфопристин также сохраняли относительно высокую активность – было нечувствительно 2,4% и 1,7% штаммов, соответственно. Остальные протестированные антибиотики проявляли значительно более низкую активность в отношении метициллино-резистентных *S. aureus*, чем в отношении штаммов, чувствительных к оксациллину. К гентамицину были нечувствительны 85,4% штаммов.

Механизмы резистентности к аминогликозидам у штаммов *S. aureus*

Для определения фармакодинамических характеристик остальных аминогликозидов были исследованы механизмы резистентности у выделенных штаммов *S. aureus*. Всего было исследовано 537 штаммов (Табл. 22).

Таблица 22. Механизмы резистентности *S. aureus* в Российских стационарах (n=537)

Механизм резистентности			Фенотип резистентности	Количество
APH(2'') + AAC(6')			Г, Т, К	231/537 (43%)
	+ ANT(4')-I		Г, Т, А, И, К, Н	219/231 (94,8%)
		+ APH(3')-III	Г, Т, К, Н	10/231 (4,3%)
ANT(4')-I			Т, К	174/537 (32,4%)
APH(3')-III			К	132/537 (24,6%)

А-амикацин, Г-гентамицин, И-Исепамицин, К-канамицин, Н-неомицин, Нт-нетилмицин, Т-тобрамицин

Как видно из представленных данных, единственным механизмом резистентности к аминогликозидам у штаммов *S. aureus* в российских стационарах оказалась продукция модифицирующих ферментов.

Преобладающим был бифункциональный фермент APH(2'') + AAC(6'), который обуславливал устойчивость к гентамицину, тобрамицину и канамицину. Большинство таких микроорганизмов одновременно продуцировали ANT(4')-I, в результате чего обладали перекрестной резистентностью к амикацину, исепамицину и неомицину. Активность сохраняет только нетилмицин. Только 4% исследованных штаммов одновременно вырабатывали APH(3')-III, в результате чего были устойчивы также к канамицину при сохранении чувствительности к нетилмицину, амикацину и исепамицину.

Штаммы *S. aureus*, чувствительные к гентамицину, были чувствительны ко всем остальным аминогликозидам, за исключением канамицина, и, в редких случаях, тобрамицина.

Таким образом, в тех отделениях, где преобладают гентаминочувствительные *S. aureus* и есть необходимость в назначении аминогликозидов для терапии инфекций, можно использовать любые аминогликозиды второго и третьего поколения. В отделениях, где распространены гентаминорезистентные штаммы *S. aureus*, препаратом выбора может быть нетилмицин, в случае невозможности проведения терапии другими, менее токсичными антибиотиками. Тобрамицин, амикацин и исепамицин использовать в таких случаях нецелесообразно.

Нозокомиальные штаммы *Enterococcus* spp.

Чувствительность к гентамицину у *E. faecalis* составила 55,3%, к стрептомицину – 48,4%. Большинство штаммов *E. faecium* (69,5%) обладали высоким уровнем резистентности к гентамицину и стрептомицину. Среди других видов *Enterococcus* spp. 53,3% и 46,7% штамма были чувствительны к гентамицину и стрептомицину, соответственно (Рис. 8).

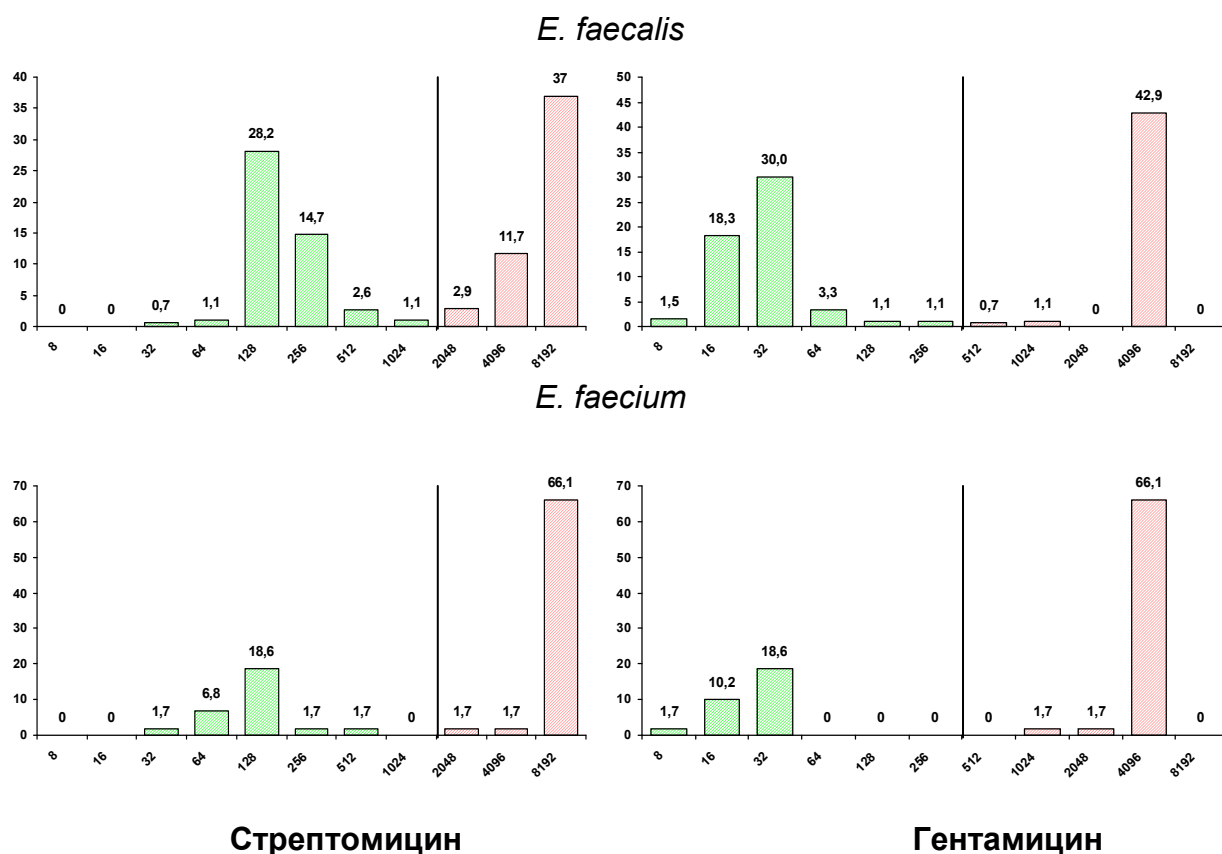


Рис 8. Распределение штаммов *Enterococcus* spp. по значению МПК аминогликозидов, %

Большинство гентамицинорезистентных штаммов (84%) обладало перекрестной устойчивостью к стрептомицину. Среди стрептомицинорезистентных штаммов этот показатель составил 76,6%.

Таким образом, в настоящее время аминогликозиды не обладают выраженной активностью в отношении нозокомиальных штаммов *Enterococcus* spp. Они уступают по активности гликопептидным антибиотикам – ванкомицину и тейкопланину, а также представителю группы оксазолидинонов – линезолиду, к которым не было выявлено ни одного резистентного энтерококка. Штаммы *E. faecium* характеризуются более низкой чувствительностью как к гентамицину, так и стрептомицину, по сравнению со штаммами *E. faecalis*. Исходя из полученных данных, нецелесообразно назначать аминогликозиды для терапии энтерококковых инфекций эмпирически. Решение вопроса об использовании гентамицина или стрептомицина должно базироваться на результатах определения чувствительности энтерококков к этим антибиотикам.

Взаимосвязь потребления аминогликозидов в стационарах и уровня резистентности

Для оценки влияния использования аминогликозидов в стационарах на их фармакодинамические характеристики было рассчитано их потребление в 4 стационарах.

Таблица 23. Потребление аминогликозидов в Краевом диагностическом центре г. Краснодара

	Всего, DDDs	Гентамицин			Амикацин		
		%	DDDs	DDDs/ 100 койко-дней	%	DDDs	DDDs/ 100 койко-дней
1996	4089	87	3542	1.14	13	547	0.18
1997	4271	0	0	0	100	4271	1.33
1998	5087	0	0	0	100	5087	1.72
1999	3064	81	2487	0.82	19	577	0.19
2000	4497	77	3457	1.12	23	1040	0.34
2001	6011	73	4411	1.44	27	1600	0.52
2002	3198	62	1998	0.64	38	1200	0.38
2003	4614	43	1964	0.57	57	2650	0.78

В ККД г. Краснодара для терапии пациентов с нозокомиальными инфекциями использовались только гентамицин и амикацин (Табл. 23). Причем в связи с распространением гентамицинорезистентных штаммов в 1997 и 1998 гг. гентамицин не закупался данным лечебным учреждением. В этот

период потребление амикацина возросло с 0,18 до 1,72 DDDs/100 койко-дней. В последующие годы потребление гентамицина и амикацина существенно не отличалось.

Однако анализ показал, что замена гентамицина на амикацин в течение 2-летнего периода не привело к значительному снижению резистентности к гентамицину. Резистентность основного возбудителя *P. aeruginosa* к гентамицину в 1999 г. составила 83,3%. По всей видимости, для восстановления чувствительности необходим более длительный временной промежуток, в течение которого гентамицин должен быть изъят из клинической практики в стационаре.

В НОКБ для терапии нозокомиальных инфекций использовали гентамицин, тобрамицин и амикацин (Табл. 24). Причем основную долю из всех аминогликозидов по 1999 г. составил гентамицин, а с 2000 г. - амикацин. Необходимо отметить, что потребление гентамицина и амикацина в НОКБ значительно превосходило показатели по остальным исследованным стационарам.

Таблица 24. Потребление аминогликозидов в Новосибирской областной клинической больнице.

год	Всего, DDD	Гентамицин			Амикацин			Тобрамицин		
		%	DDDs	DDDs/100 койко-дней	%	DDDs	DDDs/100 койко-дней	%	DDDs	DDDs/100 койко-дней
1996	66990	99	66620	18.00	1	370	0.10	0	0	0
1997	79716	97	77059	20.30	3	2657	0.70	0	0	0
1998	61880	94	58420	15.20	2	1537	0.40	3	1922	0.50
1999	68224	79	53979	14.40	20	13495	3.60	1	750	0.20
2000	55500	34	18997	5.10	66	36503	9.80	0	0	0
2001	87941	0	0	0	100	87941	23.70	0	0	0
2002	20250	69	13875	3.70	31	6375	1.70	0	0	0

Для предотвращения дальнейшего роста резистентности к гентамицину с 1998 г. было сокращено потребление гентамицина и увеличено использование амикацина. Также в некоторых случаях для терапии применяли тобрамицин. В результате в 1999 г. уровень резистентности основных возбудителей к гентамицину составил: *P. aeruginosa* – 70,3%, *K. pneumoniae* – 93,1%, *Proteus* spp. – 27,3%. При этом резистентность *K. pneumoniae* к амикацину составила

69%, что могло быть результатом чрезвычайно активного использования амикацина в данном лечебном учреждении.

Необходимо отметить, что, несмотря на редкое использование тобрамицина и отсутствие нетилмицина, в НОКБ отмечен высокий процент перекрестной резистентности к тобрамицину (> 90%) и к нетилмицину (> 50%), что может быть обусловлено активным использованием гентамицина.

Полученные данные позволяют предположить, что для предотвращения резкого нарастания резистентности к аминогликозидам в данном стационаре необходимо существенно снизить их потребление в целом.

В СОКБ для терапии нозокомиальных инфекций использовали 5 аминогликозидов (Табл. 25).

Основную долю составил гентамицин, потребление которого варьировало с 2,2 до 8,7 DDDs/100 койко-дней. С 2001 г. резко возросло потребление аминогликозидов в целом и амикацина в частности.

Таблица 25. Потребление аминогликозидов в Смоленской областной клинической больнице.

год	Всего DDDs	Гентамицин			Амикацин			Нетилмицин			Канамицин			Стрептомицин		
		%	DDDs	DDDs/ 100 койко- дней	%	DDDs	DDDs/ 100 койко- дней	%	DDDs	DDDs/ 100 койко- дней	%	DDDs	DDDs/ 100 койко- дней	%	DDDs	DDDs/ 100 койко- дней
1996	27388	89	27388	7.40	11	3385	0.91	0	0	0	0	0	0.00	0	0	0.00
1997	23988	86	23988	6.44	12	3347	0.90	2	558	0.15	0	0	0.00	0	0	0.00
1998	10564	80	8456	2.20	1.4	148	0.04	0.36	38	0.01	0	0	0.00	18	1923	0.50
1999	27148	86	23348	6.12	2	570	0.15	0	0	0	7	1819	0.48	5	1412	0.37
2000	15291	99.9	15283	3.97	0.05	8	0.00	0.05	8	0	0	0	0.00	0	0	0.00
2001	69049	26.2	18093	4.70	72.0	49740	12.92	0.02	14	0	0	0	0.00	1.74	1202	0.31
2002	66983	0.50	33491	8.70	0.50	33491	8.70	0	0	0	0	0	0.00	0	0	0.00

Резистентность основных возбудителей к гентамицину в СОКБ составила: *K. pneumoniae* – 74,2%, *P. aeruginosa* – 84%, *Proteus* spp. 28,6%. Высокий процент резистентности к гентамицину и перекрестной резистентности к тобрамицину и нетилмицину, вероятно, обусловлено интенсивным использованием гентамицина.

С учетом резкого возрастания потребления амикацина следует ожидать нарастания в ближайшие годы резистентности к этому аминогликозиду.

В ТОКБ для терапии инфекций были использованы гентамицин, амикацин, канамицин и стрептомицин (Табл. 26), причем наиболее часто применялся

гентамицин. Потребление аминогликозидов в целом было умеренным и существенно не изменилось за анализируемый период времени. Потребление гентамицина варьировало от 0,46 до 3,03 DDDs/100 койко-дней.

Таблица 26. Потребление аминогликозидов в Томской областной клинической больнице.

год	Всего, DDDs	Гентамицин			Амикацин			Канамицин			Стрептомицин		
		%	DDDs	DDDs/100 койко-дней	%	DDDs	DDDs/100 койко-дней	%	DDDs	DDDs/100 койко-дней	%	DDDs	DDDs/100 койко-дней
1996	10672	98	10470	2.42	0	52	0.01	1	150	0.03	0		0.00
1997	10079	97	9804	2.27	1	74	0.02	2	201	0.05	0		0.00
1998	2827	72	2036	0.46	5	132	0.03	23	659	0.15	0		0.00
1999	15933	70	11167	2.52	16	2606	0.59	4	704	0.16	9	1456	0.33
2000	15011	63	9415	2.10	20	3023	0.67	8	1194	0.27	9	1379	0.31
2001	12067	64	7700	1.80	25	3047	0.71	3	398	0.09	8	922	0.22
2002	20476	65	13267	3.05	34	6865	1.58	2	344	0.08	0		0.00
2003	17840	51	9017	2.09	46	8167	1.90	2	281	0.07	2	375	0.09

Однако даже такое использование гентамицина сформировало высокую резистентность основных возбудителей к гентамицину: *P. aeruginosa* – 47,2%, *K. pneumoniae* – 63,2%, *E. coli* – 5,9%, а также высокую перекрестную резистентность к тобрамицину и нетилмицину. В связи с увеличением использования в 2002-2003 гг. амикацина следует ожидать нарастания резистентности к этому антибиотику.

Таким образом, интенсивное использование гентамицина в стационарах обусловило резистентность нозокомиальных возбудителей к гентамицину, а также к тобрамицину и нетилмицину. Наиболее быстро резистентность формируется у штаммов *K. pneumoniae*. В стационарах с высоким потреблением гентамицина отмечен наибольший уровень резистентности к нему. Замена гентамицина на амикацин в течение 2-летнего периода не приводит к восстановлению чувствительности к нему у нозокомиальных возбудителей.

Выводы

1. Основными грам(-) возбудителями нозокомиальных инфекций в многопрофильных стационарах различных регионов России являются микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*: *Enterobacter* spp., *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*; и неферментирующие грам(-) бактерии: *Acinetobacter* spp. и *P. aeruginosa*.
2. В российских стационарах отмечена высокая резистентность *P. aeruginosa* гентамицину (61,3%), пиперациллина (44,7%), пиперациллина/тазобактаму (29,7%), ципрофлоксацину (28,9%), *K. pneumoniae* к пиперациллина (68,9%), гентамицину (55,8%), цефалоспорином III поколения (33,7%-40,4%), *Proteus* spp. – к гентамицину (43,5%), пиперациллина (37,6%), *Enterobacter* spp. – пиперациллина (44,8%), цефалоспорином III поколения (24,6-30,5%), гентамицину (24,1%), *Acinetobacter* spp. – пиперациллина (75,5%), гентамицину (71,7%), цефтазидиму (63,6%).
3. Резистентность штаммов *P. aeruginosa* к гентамицину варьирует от 9,1 до 87,5%, к амикацину – от 0 до 41,7%, штаммов *Acinetobacter* spp. – к гентамицину 61,7%-95,6%, *K. pneumoniae* – к гентамицину 10,3-100%, к амикацину – 0 - 69%, *Proteus* spp. – к гентамицину 19-92,8%, к амикацину – 0-57,1%, *Enterobacter* spp. – к гентамицину - 0-33,3%, *E. coli* – к гентамицину 0-75%, к амикацину – 0-41,7%.
4. Наибольшей активностью против гентамицинорезистентных штаммов *P. aeruginosa* обладают амикацин и цефтазидим (10,8% и 13,7% резистентности). В отношении гентамицинорезистентных штаммов *E. coli* обладает амикацин (9,8% перекрестной резистентности). Против гентамицинорезистентных штаммов *K. pneumoniae* наибольшей активностью обладает амикацин (16,1% перекрестной резистентности), амикацин резистентных – пиперациллин/тазобактам (34,3% ассоциированной резистентности). В отношении гентамицинорезистентных *Proteus* spp. наиболее активны амикацин, цефтазидим и пиперациллин/тазобактам (7,9%, 14% и 18,4%, соответственно), гентамицинорезистентных *Enterobacter* spp. – амикацин (10,2% перекрестной резистентности), амикацинорезистентных –

пиперациллин/тазобактам (20% ассоциированной резистентности), гентамицинорезистентных *Acinetobacter* spp. – амикацин (9,8% перекрестной резистентности).

5. Устойчивость нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий к аминогликозидам преимущественно обусловлена их инактивацией комплексом специфических ферментов. Наиболее распространенными типами аминогликозидмодифицирующих ферментов являются ANT (2"), AAC(3)-V, AAC(6')-I и APH(3')-I, что обуславливает наличие гентамицин-тобрамицин, гентамицин-тобрамицин-нетилмицин, гентамицин-тобрамицин-амикацини канамицин-неомицин фенотипов резистентности.
6. Выявлена ассоциированная резистентность к оксациллину и гентамицину у штаммов *S. aureus* (85,4% оксациллин-резистентных *S. aureus* резистентны к гентамицину). В отношении гентамицинорезистентных штаммов золотистого стафилококка активностью обладает из аминогликозидов только нетилмицин.
7. Резистентность метициллинорезистентных *S. aureus* аминогликозидам обусловлена одновременной продукцией фермента APH(2")+AAC(6') с ANT(4')-I или APH(3')-III, что обуславливает их устойчивость ко всем аминогликозидам, за исключением нетилмицина.
8. В Российских стационарах распространены энтерококки с высоким уровнем резистентности к аминогликозидам: *E. faecalis* – 46,7% - гентамицину, 51,6% - стрептомицину. *E. faecium* – 69,5% к гентамицину и стрептомицину.
9. В российских стационарах из аминогликозидов наиболее часто используется гентамицин, потребление которого достигает 20,3 DDDs/100 койко-дней, что обуславливает резистентность нозокомиальных возбудителей к гентамицину, тобрамицину и нетилмицину. Замена гентамицина на амикацин в течение 2 лет не приводит к восстановлению чувствительности к гентамицину.
10. Для терапии грамотрицательных нозокомиальных инфекций нецелесообразно использовать гентамицин и тобрамицин. Нетилмицин и амикацин можно использовать для этиотропной терапии грамотрицательных инфекций при подтвержденной чувствительности

возбудителя. В стационарах с низким уровнем резистентности к амикацину его можно использовать для эмпирической терапии. Препаратом выбора для эмпирической терапии во всех ЛПУ является исепамицин.

11. Гентамицин можно использовать для терапии стафилококковых инфекций только в стационарах с низкой частотой MRSA. При инфекциях, вызванных MRSA, препаратом выбора может быть нетилмицин.
12. Гентамицин и стрептомицин можно использовать только для этиотропной терапии энтерококковых инфекций при подтвержденной чувствительности к ним энтерококков.

Научно-практические рекомендации

Для врачей-бактериологов:

1. В микробиологических лабораториях следует проводить определение чувствительности к нетилмицину и амикацину. Гентамицин и тобрамицин нецелесообразно включать в наборы для тестирования.
2. В стационарах, где не регистрировалась резистентность к амикацину, его целесообразно включать в набор для тестирования с периодичностью один раз в 6-12 месяцев с целью выявления первых случаев резистентности.
3. В наборы для определения чувствительности стафилококков достаточно включать гентамицин и нетилмицин
4. Все энтерококки должны тестироваться на выявление высокого уровня резистентности как к гентамицину, так и к стрептомицину
5. Следует периодически проводить фармакодинамический мониторинг механизмов устойчивости нозокомиальной микрофлоры с целью выявления преобладающих фенотипов резистентности.

Для клинических фармакологов и клиницистов других специальностей:

1. В больничном формуляре достаточно иметь нетилмицин, амикацин и исепамицин; нецелесообразно включать канамицин, неомицин, гентамицин, тобрамицин.
2. В российских стационарах целесообразно эмпирическое использование исепамицина, а также при выявлении резистентности к гентамицину. Использование остальных аминогликозидов нетилмицина и амикацина возможно только после подтверждения чувствительности к ним выделенного возбудителя.
3. Применение гентамицина для эмпирической терапии стафилококковых инфекций возможно только в стационарах с низкой частотой встречаемости метициллинорезистентных *S. aureus* и при невозможности использования других классов активных, но менее токсичных антибиотиков
4. Терапия энтерококковых инфекций гентамицином и стрептомицином должна проводиться только после подтверждения чувствительности к ним выделенного возбудителя

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Аминогликозиды: спектр активности и клиническое значение: Матер. Республиканского научно-практического семинара. – Казань, 1997. - С. 39-47.
2. Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии. Информационное письмо. Смоленск. - 1997. - 8 с. (В соавт. Семина Н.А., Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Стецюк О.У.).
3. Antimicrobial resistance patterns among aerobic gram-negative bacilli isolated from patients in Intensive Care Units: results of multicentre study in Russia. Clin Microbiol Infect 1998; 4: 497-507. (Stratchounsky L.S., Kozlov R.S., Stetsiouk O.U., Chavrikova E.P.).
4. Antimicrobial Resistance in nosocomial strains of *Acinetobacter* spp. isolated in ICUs in Russia. Antiinfect Drugs Chemother 1998; 16 (Suppl 1): 93. (Bogdanovitch T.M., Stetsiouk O.U.).
5. Specific Problems in Antimicrobial Susceptibility Testing (AST) in Russia. Proceeding of the 8th International Congress of Infectious Diseases. 1998. Boston, USA. p. 189. (Stratchounski L.S., Stetsiouk O.U., Kozlov R.S.).
6. Клиническая интерпретация результатов определения чувствительности: Матер. международной конференции «Нозокомиальные инфекции в отделениях интенсивной терапии». – Москва, 1998. - С. 13-14.
7. Особенности фармакодинамики антибактериальных препаратов: Матер. V Международной конференции «Актуальные вопросы клинической фармакологии». – Москва, 1998. - С. 92. (В соавт. Стецюк О.У., Страчунский Л.С.).
8. Antimicrobial resistance in nosocomial strains of *Enterobacter* spp. isolated in intensive care units (ICUs) in Russia: results of a multicenter study. Clin Microbiol Infect 1999; 5 (Suppl 3): 363. (Kozlov R., Stetsiouk O., Reshedko G., Ritchik L., Avdeeva T., Shebnikova T., Stratchounski L.).

9. Quality assessment (QA) of antimicrobial susceptibility testing in Russia. Clin Microbiol Infect 1999; 5 (Suppl 3): 407. (Stetsiouk O., Reshedko G., Kretchikova O., Rjabkova E.).
10. Значение ферментной модификации аминогликозидов в развитии резистентности у бактерий // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 1999. - Т. 1. – С. 40-50.
11. Активность современных антисинегнойных препаратов против цефтазидим-резистентных *Pseudomonas aeruginosa* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Т. 2, Прил. 1. – С. 33. (В соавт. Стецюк О.У., Страчунский Л.С.).
12. Результаты внешнего контроля качества (ВКК) МАКМАХ в 1998-99 гг // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Т. 2, Прил. 1. – С. 38. (В соавт. Стецюк О.У., Кречикова О.И., Рябкова Е.Л.).
13. Группа аминогликозидов // Антибактериальная терапия (практическое руководство) / Под ред. Страчунского Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова С. Н. - М.: РЦ «Фармединфо», 2000. - С. 33-37.
14. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *E. coli* в России: Матер. VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2001. - С. 244. (В соавт. Рябкова Е.Л., Страчунский Л.С.).
15. Динамика резистентности грам(-) нозокомиальных возбудителей (НВ) к аминогликозидам (АГ) в Смоленской областной клинической больнице (СОКБ): Матер. VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2001. - С. 258.
16. Механизмы резистентности к аминогликозидам у нозокомиальных грамотрицательных бактерий в России: результаты многоцентрового исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. - Т. 3. - С. 111-125.
17. Резистентность основных грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций к современным антибиотикам в Смоленской областной клинической больнице // Клиническая микробиология и

- антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т. 3, Прил. 1. – С. 33. (В соавт. Стецюк О.У., Кречикова О.И., Рябкова Е.Л., Осипова В.В., Бублеева Л.П.).
18. Чувствительность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из крови // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. - Т. 3, Прил. 1. – С. 9. (В соавт. Беденков А.В., Кречикова О.И., Клясова Г.А., Ортенберг Э.А., Ахметова Л.И., Руднов В.А., Марусина Н.Е.).
 19. Results of Russian country-wide surveillance of antimicrobial resistance of nosocomial gram-negative bacteria (NGNB) from 28 intensive care units (ISUs). Proceedings of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, USA. 2001. p. 113. (Stratchounski L., Reshedko G., Stetsiouk O., Kretchikova O., Riabkova E.).
 20. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4. – С. 379-390. (В соавт. Страчунский Л.С., Рябкова Е.Л., Стецюк О.У., Кречикова О.И.).
 21. Aminoglycoside resistance mechanisms in nosocomial Gram-negative bacteria in Smolensk Regional Hospital (Russia). Int J Antimicrob Agents 2002; 19 (Suppl 1): S. 99.
 22. Группа аминогликозидов // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. – М.: Боргес, 2002. – С. 67-72.
 23. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Пособие для врачей. – Смоленск: Боргес, 2003. – 22 с. (В соавт. Страчунский Л.С., Рябкова Е.Л.)
 24. Сравнительная активность антисинегнойных антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т. 5. – С. 35-46. (В соавт. Страчунский Л.С., Стецюк О.У., Андреева А.С., Щербников А.Г.)

25. The characteristics of aminoglycosides resistance in nosocomial gram-negative strains in Russia. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9 (Suppl 1): 120.
26. Сравнительная активность цефепима и других антибиотиков в отношении нозокомиальных грамотрицательных возбудителей инфекций в России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т. 5. – С. 259-274. (В соавт. Страчунский Л.С., Эйдельштейн М.В., Стецюк О.У., Рябкова Е.Л., Андреева А.С.).
27. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом // Современные методы клинической микробиологии (выпуск I). Методические рекомендации / Под. ред. Страчунского Л.С., Козлова Р.С. – Смоленск, 2003. – С. 5-15. (В соавт. Стецюк О.У.).
28. Сравнение результатов определения чувствительности к антибиотикам грамотрицательных аэробных бактерий диско-диффузионным методом на среде АГВ и агаре Мюллера-Хинтон // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. - Т. 6. – С. 155-167. (В соавт. Стецюк О.У.).
29. Антибиотикорезистентность основных возбудителей гнойных пиелонефритов: Матер. XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2004. - С. 424. (В соавт. Бовбалан А.В., Страчунский Л.С., Причепа В.В.).
30. Comparative results of a 7-year surveillance programme for nosocomial Gram-negative pathogens prevalence in Russian ICUs. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl 3): 594. (Stratchounski L., Ryabkova E.).
31. Patterns of antimicrobial resistance in nosocomial strains of *Enterococcus* spp. isolated from patients with UTI in different parts of Russia // *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl 3): 205. (Kretchikov V., Stratchounski L., Dekhnich A.).
32. Особенности резистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций к аминогликозидам в России // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т. 49. - С. 6-18.