

На правах рукописи

КРЕЧИКОВА Ольга Ивановна

**АНТИМИКРОБНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ  
*STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE***

14.00.31 - химиотерапия и антибиотики

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

Москва - 2000

Работа выполнена в Смоленской государственной медицинской академии.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Л. С. Страчунский.**

**Научный консультант:** кандидат медицинских наук  
**Р. С. Козлов.**

#### ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор **И. П. Фомина;**  
доктор медицинских наук **С. С. Белокрысенко.**

Ведущая организация: Российский государственный медицинский университет.

Защита диссертации состоится " 16 " ноября 2000 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 084.68.01 Государственного научного центра по антибиотикам (ГНЦА) (113105, г. Москва, ул. Нагатинская, 3а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан " 13 " октября 2000 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,**  
**кандидат медицинских наук**

**С. М. Кузнецова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Пневмококк – бактериальный возбудитель, который может вызывать менингит, средние отиты, синуситы, пневмонию, а также ряд других инфекций (септический артрит, первичный перитонит и др.).

После широкого внедрения в клиническую практику бензилпенициллина в 1944 г., терапия пневмококковых инфекций традиционно основывалась на его высокой активности, вследствие универсальной чувствительности пневмококков к данному препарату (Austrian R., 1981). Однако, уже в середине 60-х гг. в США впервые в мире из мокроты пациента с пневмонией был выделен пенициллинорезистентный пневмококк (ПРП) (Vaquero F., et al., 1991). В период с 1965 по 1974 гг. ПРП распространяются по всему миру (Klugman K., 1990), а в последние 10 лет скорость и уровень распространения ПРП в некоторых странах носит эпидемический характер. Во Франции, где частота ПРП в 1984 г. составляла 0,5%, к 1992 г. их доля возросла до 20%; в Испании – доля ПРП превысила 50%, а в некоторых районах Венгрии – 60% (Appelbaum P., 1996).

Данные о распространённости ПРП в России, а также об уровне резистентности к пенициллину, недостаточно достоверные и полные; имеются лишь отдельные сообщения о заболеваниях, вызванных пневмококками со сниженной чувствительностью (Сидоренко С., 2000).

Принимая во внимание тот факт, что терапия пневмококковых инфекций, особенно, во внебольничных условиях, носит эмпирический характер из-за отсутствия недорогих быстрых диагностических тестов, принципиально важным является правильный выбор наиболее эффективных препаратов. Последний, в свою очередь, должен основываться на знании локальной структуры и фенотипов резистентности, полученной с помощью современных методов исследования.

Цель исследования. Изучить структуру антимикробной резистентности клинических штаммов пневмококков при различных инфекциях с использованием современной методологии и разработать на этой основе рекомендации по выбору антибактериальных препаратов для лечения пневмококковых инфекций.

### Задачи исследования.

1. Изучить устойчивость к современным антибиотикам пневмококков, выделенных при остром синусите, остром среднем отите, пневмонии, менингите.

2. Выявить частоту распространения пенициллинорезистентных пневмококков и определить уровень и фенотипы их резистентности к антимикробным препаратам.
3. Разработать рекомендации по рационализации эмпирического и этиотропного выбора антибиотиков для лечения пневмококковых инфекций различной локализации с учётом региональных особенностей антибиотикорезистентности.

#### Научная новизна работы.

- Впервые в 90-е гг. проведено исследование чувствительности к современным антимикробным препаратам пневмококков, выделенных в отдельном регионе у амбулаторных и госпитализированных пациентов с инфекциями различной локализации.
- Исходя из региональных данных по антибиотикорезистентности, разработаны рекомендации по оптимизации эмпирической и этиотропной терапии пневмококковых инфекций различной локализации.
- Создана модель региональной схемы эпидемиологического мониторинга за антибиотикорезистентными пневмококками.

#### Практическая ценность работы.

- Разработаны предложения по ограничению использования ряда антибиотиков при терапии пневмококковых инфекций и выделены наиболее активные препараты.
- Создана коллекция клинических штаммов пневмококков, которая является основой для сравнительных эпидемиологических исследований.
- Создана компьютерная база данных по фенотипам резистентности клинических штаммов пневмококков к различным классам антибиотиков.

#### Основные положения, выносимые на защиту.

1. Региональная структура антибиотикорезистентности пневмококков характеризуется сохранением их чувствительности к  $\beta$ -лактамам (пенициллину, амоксициллину, ампициллину, цефтриаксону), макролидам, линкосамидам, хлорамфениколу при наличии сравнительно высокого уровня резистентности к тетрациклинам и ко-тримоксазолу.
2. При эмпирической антибактериальной терапии пневмококковых инфекций необходимо резко ограничить применение тетрациклинов и ко-тримоксазола.

Основой терапии пневмококковых инфекций должны являться  $\beta$ -лактамы антибиотики.

3. При проведении мониторинга антибиотикорезистентности пневмококков приоритетным является скрининг чувствительности к пенициллину, макролидам (эритромицин) и ко-тримоксазолу.

#### Внедрение результатов работы в практику.

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, используются в работе лечебных учреждений Смоленской области и микробиологической лаборатории Областного центра Госсанэпиднадзора г. Смоленска. Основные положения работы излагаются на лекциях и семинарах при проведении занятий со студентами, интернами и врачами на кафедре клинической фармакологии и антимикробной химиотерапии и кафедре микробиологии Смоленской государственной медицинской академии, на курсах специализации и повышения квалификации врачей-бактериологов при Областном центре Госсанэпиднадзора г. Смоленска, на конференциях Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

Апробация работы. Результаты исследования доложены на IV Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 1997), XX Международном конгрессе по химиотерапии (Сидней, 1997), VIII Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (8<sup>th</sup> ECCMID) (Лозанна, 1997), V Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 1998), II Европейском конгрессе по химиотерапии (Гамбург, 1998), межкафедральном заседании СГМА (2000).

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 2 – в зарубежной печати.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 129 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения собственных данных, выводов и научно-практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 53 рисунками и 14 таблицами. Список литературы состоит из 154 источников, в том числе 16 отечественных и 138 иностранных.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований. Изучение антимикробной резистентности пневмококков проводилось на культурах, выделенных бактериологическими лабораториями Смоленской области из клинического материала от больных синуситами, острыми средними отитами, пневмониями и менингитами, находившихся на лечении в различных лечебных учреждениях области. Материалом для исследования служило гнойное отделяемое пазух, полученное при пункции синусов (94 культуры – 30,8%); гнойное содержимое полости среднего уха, полученное при тимпанопункции, а также с перфорированной барабанной перепонки (45 культур – 14,8%), спинномозговая жидкость при менингитах (29 культур – 9,5%), гнойное отделяемое конъюнктивы глаз при конъюнктивитах и материал, полученный при вскрытии флегмоны (20 культур – 6,9%). При пневмониях (117 культур – 38%) исследовались мокрота (85 образцов – 72,6%), плевральная жидкость (10 образцов – 8,5%), бронхоальвеолярный лаваж (7 образцов – 6%), ткань легкого (15 образцов – 12,8%). Всего исследована антибиотикорезистентность 305 культур *S. pneumoniae*.

### Микробиологические методы исследования

В лаборатории Областного центра госсанэпиднадзора выделение пневмококков из клинического материала осуществлялось классическим методом (по Гольду) с использованием селективных сред (колумбийский агар с гентамицином – 5 мкг/мл) с добавлением 5% дефибринированной крови. Штаммы *S. pneumoniae*, выделенные микробиологическими лабораториями лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) Смоленской области поступали на реидентификацию в лабораторию Областного центра госсанэпиднадзора.

Идентификация пневмококков проводилась на основании морфологических и фенотипических характеристик: гемолитической реакции, морфологии роста на кровяном агаре, чувствительности к оптохину и способности лизироваться в присутствии солей желчных кислот.

Определение чувствительности пневмококка к антибактериальным препаратам выполняли согласно рекомендациям NCCLS на агаре Мюллер-Хинтон II (BBL, США) с добавлением дефибринированной бараньей крови методом определения МПК с помощью Етестов, который представляет собой референтный метод определения чувствительности (Thornsberry C., Ogilvie P., et al., 1999). Посевы инкубировались в течение 18-24 часов в атмосфере повышенного

содержания CO<sub>2</sub> (5-7%). Чувствительность определялась к следующим препаратам: β-лактамам (бензилпенициллину, амоксициллину, ампициллину, цефтриаксону), макролидам (эритромицину), линкосамидам (клиндамицину), тетрациклинам (тетрациклину), хлорамфениколу, ингибиторам синтеза фолиевой кислоты (ко-тримоксазолу).

Для интерпретации результатов определения чувствительности использовали критерии NCCLS, приведенные в таблице 1.

Таблица 1. Критерии интерпретации результатов определения МПК (мг/л)

Антибиотик	Чувствительные штаммы	Умеренно-резистентные штаммы	Резистентные штаммы
Пенициллин	≤ 0,06	0,12-1	≥ 2
Амоксициллин	≤ 2	4	≥ 8
Цефотаксим	≤ 0,5	1	≥ 2
Эритромицин	≤ 0,25	0.5	≥ 1
Тетрациклин	≤ 2	4	≥ 8
Хлорамфеникол	≤ 4	–	≥ 8
Ко-тримоксазол	≤ 0,5/9,5	1/19-2/38	≥ 4/76

При каждой постановке чувствительности параллельно проводилось тестирование контрольного штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619, рекомендованного стандартами NCCLS. Только при соответствии результатов тестирования данного контрольного штамма контрольным диапазонам МПК, полученные результаты определения чувствительности исследованных штаммов считались достоверными.

Полученные результаты регистрировались в рабочем журнале и компьютерной базе данных, созданных в Microsoft Excel 2000. Анализ полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы M-Lab (Б.Б. Макушкин). Оценивалась достоверность полученных данных по резистентности с помощью статистического пакета программ SAS, версия 6.12 (Heidelberg, Germany) по критерию хи-квадрат.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Характеристика антимикробной резистентности изученной популяции

#### *S. pneumoniae*.

Принимая во внимание, что пневмококки вызывают целую группу различных по локализации и распространённости заболеваний (средний отит, синусит, пневмонию, менингит и др.), общие подходы к выбору антибиотиков для лечения этих инфекций в Смоленской области основываются на полученных данных по антимикробной резистентности 305 клинических штаммов пневмококков.

Сравнительные данные по активности антимикробных препаратов различных групп в отношении изученной популяции пневмококков представлены на рисунке 1.

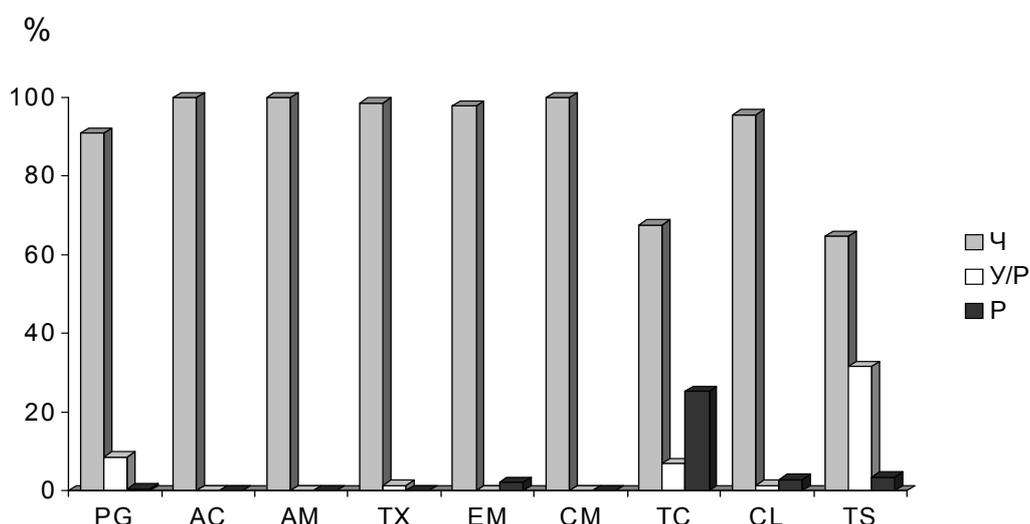


Рис. 1. Сравнительная активность антибактериальных препаратов в отношении исследованной популяции *S. pneumoniae*.

Как видно из представленного рисунка и таблицы 2, наибольшей активностью в отношении *S. pneumoniae* обладали аминопенициллины (амоксциллин, ампициллин) и линкосамиды (клиндамицин), к которым не было выявлено резистентных штаммов.

Наличие штаммов резистентных к бензилпенициллину и умеренно резистентных к цефтриаксону, которые обладают природно высокой активностью в отношении пневмококков, является тревожащим фактом. Однако, клиническое значение сниженной активности этих препаратов необходимо рассматривать в контексте конкретной нозологии.

Таблица 2. Кумулятивные данные о чувствительности к антибиотикам клинических штаммов *S. pneumoniae* (N=305).

Препарат	Ч (%)	У/Р (%)	Р (%)	МПК		
				МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90</sub>	Диапазон МПК
Пенициллин	90,9	8,6	0,5	0,016	0,047	0,004-16
Амоксициллин	100	0	0	0,023	0,032	0,016-0,5
Ампициллин	100	0	0	0,016	0,032	0,012-0,25
Цефтриаксон	98,6	1,4	0	0,016	0,064	0,016-1,5
Эритромицин	97,8	0	2,2	0,064	0,125	0,016-256
Клиндамицин	100	0	0	0,064	0,125	0,016-0,25
Тетрациклин	67,6	7,0	25,4	0,032	64	0,032-64
Хлорамфеникол	95,5	–	4,5	2,0	4	1-24
Ко-тримоксазол	64,8	31,7	3,5	0,25	2	0,019-75

Как видно из представленных данных, частота распространённости резистентности в циркулирующей популяции к ко-тримоксазолу и тетрациклину, исторически широко применявшимся в амбулаторной практике, определила тот факт, что они практически потеряли своё значение как препараты эмпирической терапии пневмококковых инфекций. Более того, наличие значительной популяции (31,7%) с умеренной резистентностью к ко-тримоксазолу и резистентной к тетрациклину (25,4%) свидетельствует об изменении "классической", "дикой" популяции пневмококков, циркулирующих в исследованном регионе.

#### Общие подходы к выбору антибиотиков при пневмококковых инфекциях.

Для определения общих подходов к антибактериальной терапии пневмококковых инфекций, важное значение имеет не только оценка распространённости резистентных штаммов, но и расширенный анализ с учётом распределения штаммов по значениям МПК. Показанные в рисунках данные распределения штаммов по значениям МПК важны не только с микробиологической, но и с клинической точки зрения, оказывая влияние на эмпирический и этиотропный выбор препаратов.

При тестировании клинических штаммов пневмококков были получены следующие результаты.

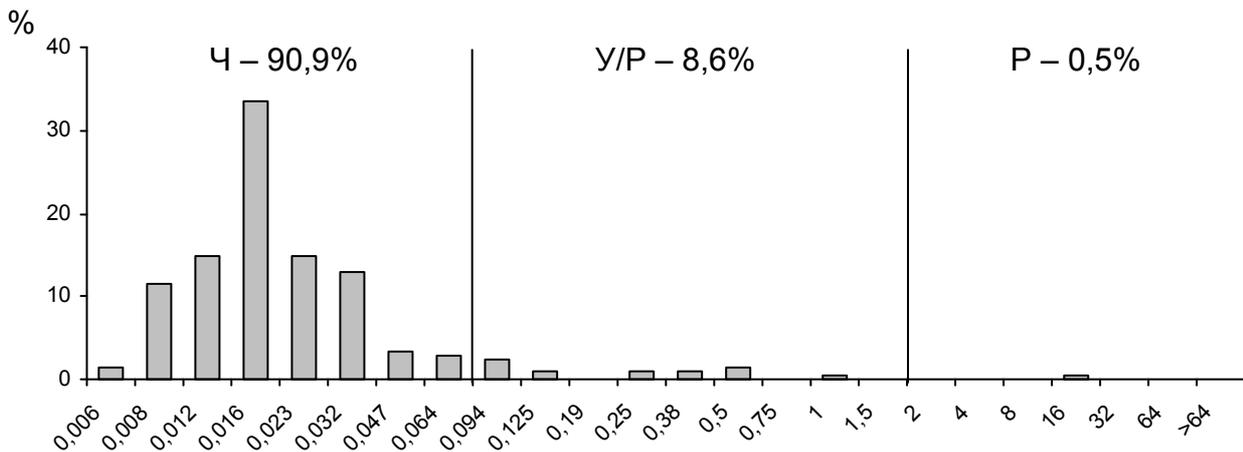


Рис. 2. Распределение исследованных штаммов *S. pneumoniae* по МПК бензилпенициллина

Чувствительность к пенициллину сохраняют 90,9% исследованных штаммов, что позволяет рассматривать данный антибиотик в качестве препарата выбора при эмпирической терапии пневмококковых инфекций и необходимости проведения парентеральной терапии. В то же время, наличие 8,6% с умеренным и 0,5% штаммов с высокими (16 мг/л) уровнями резистентности к пенициллину, а также тенденция к бимодальному распределению МПК, свидетельствует о наличии в исследованной популяции изолятов *S. pneumoniae*, имеющих механизмы резистентности. Теория эволюции пенициллинорезистентности выделяет несколько фаз в эволюции пенициллинорезистентности (Vaquero F., et al, 1997). Полученные в исследовании данные позволяют характеризовать циркулирующие в Смоленской области пневмококки, как популяцию, находящуюся в фазе низкого уровня пенициллинорезистентности. В ней, в сравнении с ранней фазой эволюции пенициллинорезистентности, увеличивается количество штаммов с МПК 0,06-0,12 мг/л, появляются единичные штаммы с МПК 0,25-0,75 мг/л, а также, очень редко, – штаммы с МПК  $\geq 1$  мг/л. В Смоленской области количество штаммов с МПК 0,06-0,12 мг/л достигло 6,3%. Кроме того, наличие в популяции 3,4% штаммов с МПК 0,25-0,75 мг/л и 1% с МПК  $\geq 1$  мг/л подтверждает возможность отнесения циркулирующих пневмококков к популяции с низким уровнем резистентности (Doern G., Pfaller M. et al, 1998).

#### Амоксициллин

Среди 305 исследованных штаммов, не было выявлено ни одного с умеренным или высоким уровнем резистентности к амоксициллину. Принимая во внимание, что МПК<sub>50</sub> амоксициллина составила 0,023 мг/л, а МПК<sub>90</sub> – 0,032 мг/л (при пограничной концентрации для чувствительных штаммов – 2 мг/л – стандарты

NCCLS, 1999) а также диапазон МПК 0,016-0,5 мг/л, который укладывается в классическое для "дикой" популяции мономодальное распределение, этот препарат можно рекомендовать в качестве препарата выбора для эмпирической и этиотропной терапии пневмококковых инфекций. Распределение штаммов по значениям МПК представлено на рисунке.

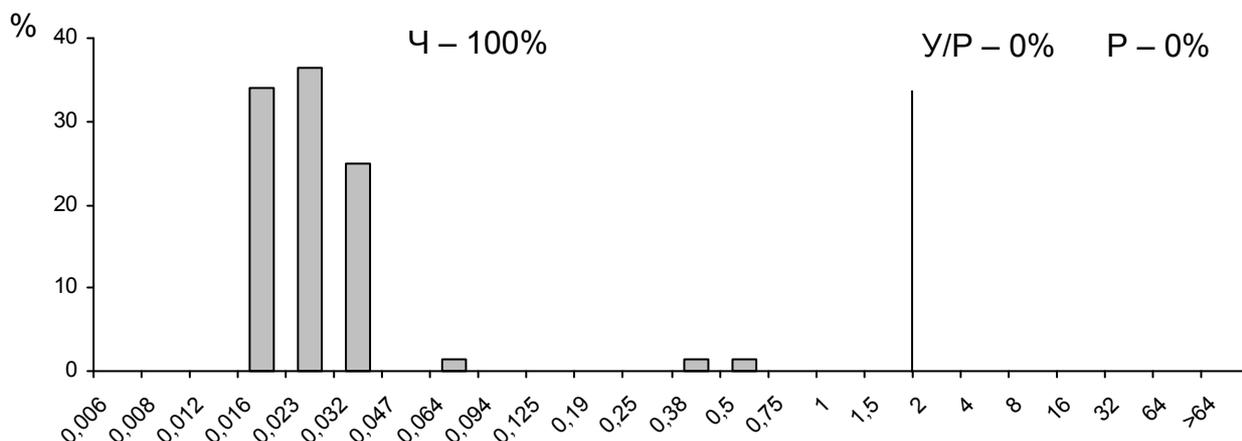


Рис. 3. Распределение исследованных штаммов *S. pneumoniae* по МПК амоксициллина

#### Ампициллин

Принимая во внимание некоторые фармакокинетические особенности ампициллина (и, в частности, биодоступность, не превышающую 40%), этот препарат, в основном, применяется при необходимости проведения парентеральной терапии. Однако, в Российской Федерации он занимает одно из ведущих мест (18,3%) при лечении острых заболеваний дыхательных путей в амбулаторной практике (Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С. и др., 1993). Учитывая локальную практику более частого применения данного препарата, целесообразным представлялось определение чувствительности и к ампициллину. Распределение штаммов по значениям МПК характеризуется аналогичным для амоксициллина мономодальным распределением в диапазоне МПК 0,016-0,25 мг/л.

При тестировании также не было выявлено ампициллинорезистентных штаммов; значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составили, соответственно, 0,016 и 0,03 мг/л. Таким образом, ампициллин также можно рекомендовать в качестве препарата выбора для эмпирической терапии требующих госпитализаций внебольничных пневмоний при невозможности проведения пероральной терапии.

### *Цефтриаксон*

Широкое применение цефалоспоринов привело в росту резистентности многих микроорганизмов, в том числе и пневмококков (Doern G., et al., 1998).

Полученные данные по чувствительности и распределение исследованной популяции по значениям МПК представлены на рисунке 4.

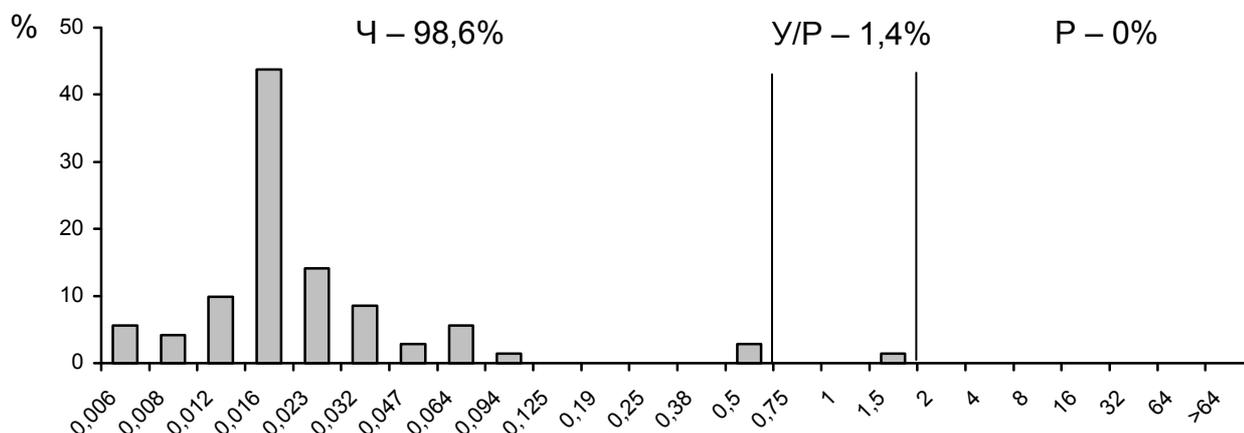


Рис. 4. Распределение исследованных штаммов *S. pneumoniae* по МПК цефтриаксона

Как видно из рисунка сохраняется высокая (98,6%) чувствительность к цефтриаксону; значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составили, соответственно, 0,016 и 0,064 мг/л, что подтверждает место цефтриаксона как препарата выбора для эмпирической терапии пневмококковых инфекций. Однако, наличие 1,4% умереннорезистентных штаммов свидетельствует также о появлении особой популяции штаммов, за циркуляцией которых требуется особое наблюдение.

### *Макролиды и линкосамиды*

Важными для определения места макролидов в терапии пневмококковых инфекций является знание структуры резистентности к представителям класса макролидов и линкосамидам. М-фенотип резистентности к эритромицину, обеспечивает резистентность к 14- и 15-членным макролидам при сохранении чувствительности к 16-членным макролидам и линкосамидам; MLS<sub>B</sub> индуцибельный фенотип – резистентность к 14- и 15-членным макролидам при чувствительности или резистентности к 16-членным макролидам и линкосамидам и конститутивный MLS<sub>B</sub> фенотип – резистентность ко все макролидам и линкосамидам (Dowson C., et al., 1990).

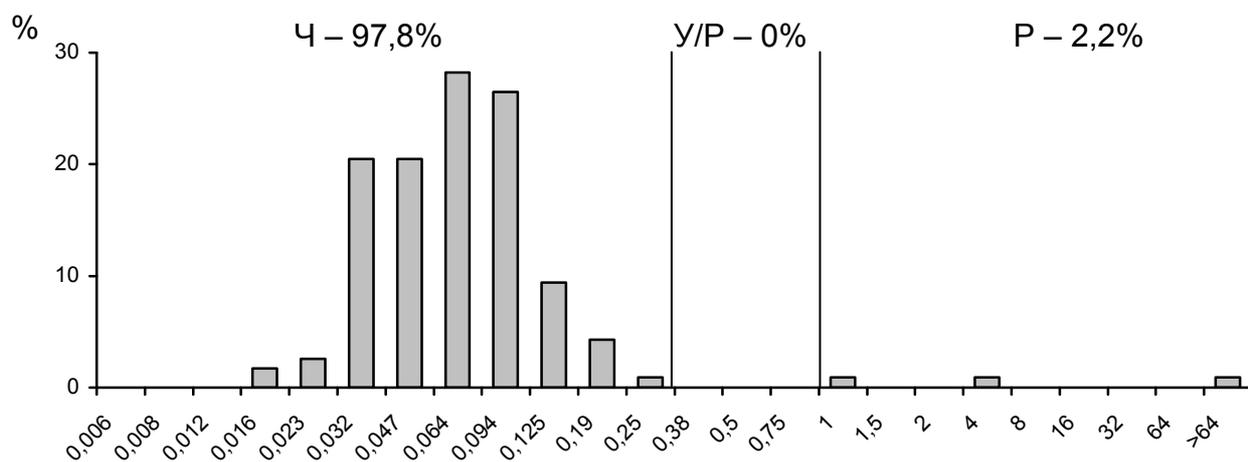


Рис. 5. Распределение исследованных штаммов *S. pneumoniae* по МПК эритромицина

Значения МПК эритромицина находились в пределах от 0,016 до 256 мг/л (МПК<sub>50</sub> = 0,064 мг/л; МПК<sub>90</sub> = 0,125 мг/л). С точки зрения эпидемиологического надзора за резистентностью к макролидам, существенное значение имеет выделение штаммов с МПК = 1 мг/л и МПК > 64 мг/л.

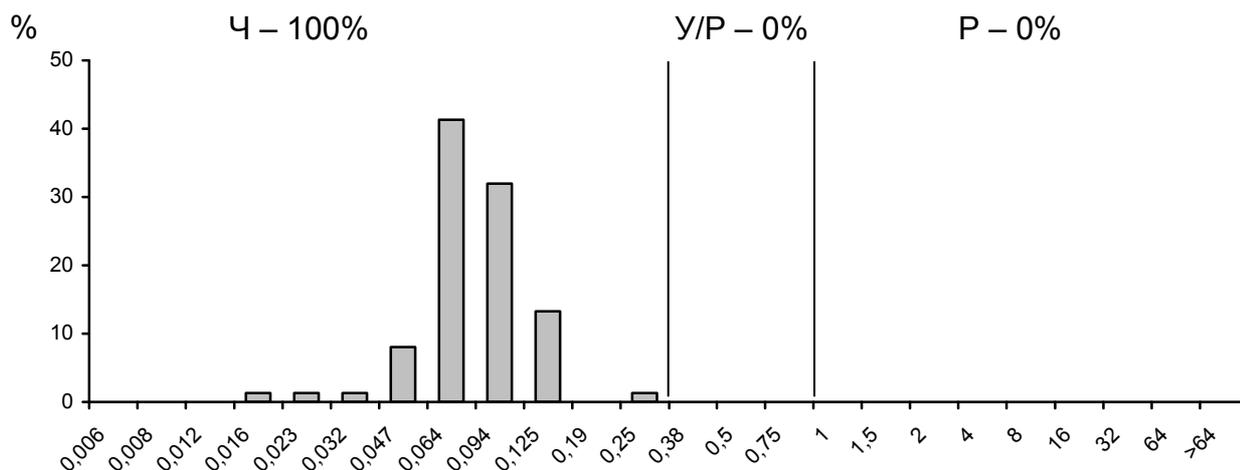


Рис. 6. Распределение исследованных штаммов *S. pneumoniae* по МПК клиндамицина

Сохранение чувствительности этих штаммов к клиндамицину, представителю класса линкосамидов, с мономодальным распределением исследованной популяции при диапазоне МПК 0,016-0,25 мг/л свидетельствует о циркуляции пневмококков с М-фенотипом резистентности к макролидам.

Полученные данные является основанием для рассмотрения макролидов и линкосамидов в качестве препаратов альтернативы при лечении пневмококковых инфекций или выбора у пациентов с аллергией на β-лактамы.

### Тетрациклины

Активность тетрациклинов в отношении так называемых “атипичных” возбудителей пневмоний и значимость пневмококков в этиологии внебольничных пневмоний определили необходимость изучения чувствительности пневмококков к класс-препарату данной группы.

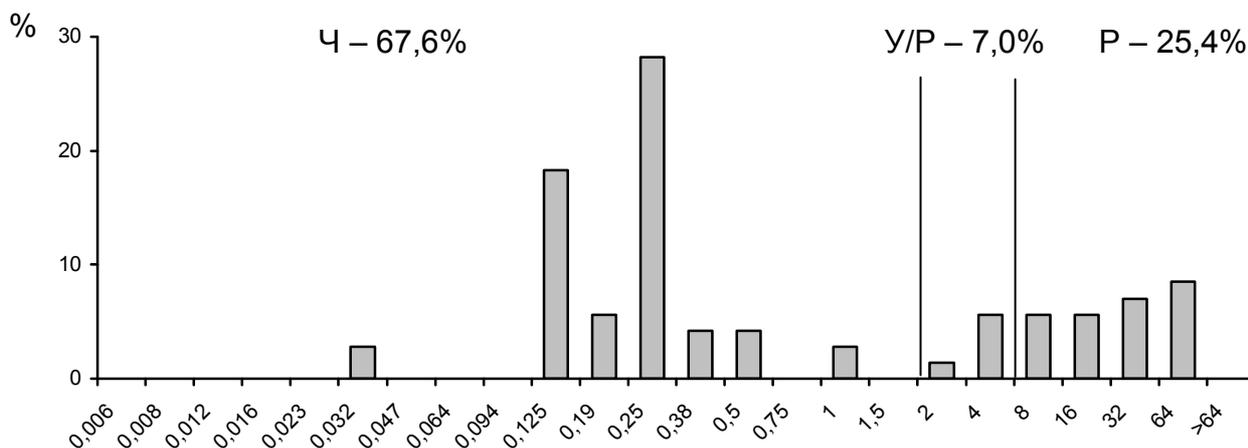


Рис. 7. Распределение исследованных штаммов *S. pneumoniae* по МПК тетрациклина

Как следует из представленного рисунка, 25,4% выделенных пневмококков обладали высоким уровнем резистентности к тетрациклину, что, в дополнение к 7,0% умереннорезистентных штаммов, соответствует данным, полученным во многих исследованиях в Европе (Ekdahl K., 1994, Deka K., 1996). Кроме того, учитывая значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub>, которые составили, соответственно, 0,032 и 64 мг/л, необходимо отметить, что тетрациклины потеряли своё значение как препараты выбора при эмпирической терапии пневмококковых инфекций, и могут быть лишь препаратами третьего-четвёртого выбора этиотропной терапии при пневмококковых инфекциях (т.е. должны использоваться только при отсутствии более активных препаратов и чувствительности выделенного штамма). Наличие популяции высокорезистентных штаммов говорит о существенном изменении в экологии циркулирующих пневмококков в обследованном регионе.

### Хлорамфеникол

Хлорамфеникол традиционно широко применяется в Российской Федерации для лечения инфекций различной этиологии, а также занимает одно из лидирующих мест среди препаратов выбора при эмпирической терапии бактериальных менингитов. Принимая во внимание вышеуказанное, изучение чувствительности выделенных штаммов к данному препарату было необходимым.

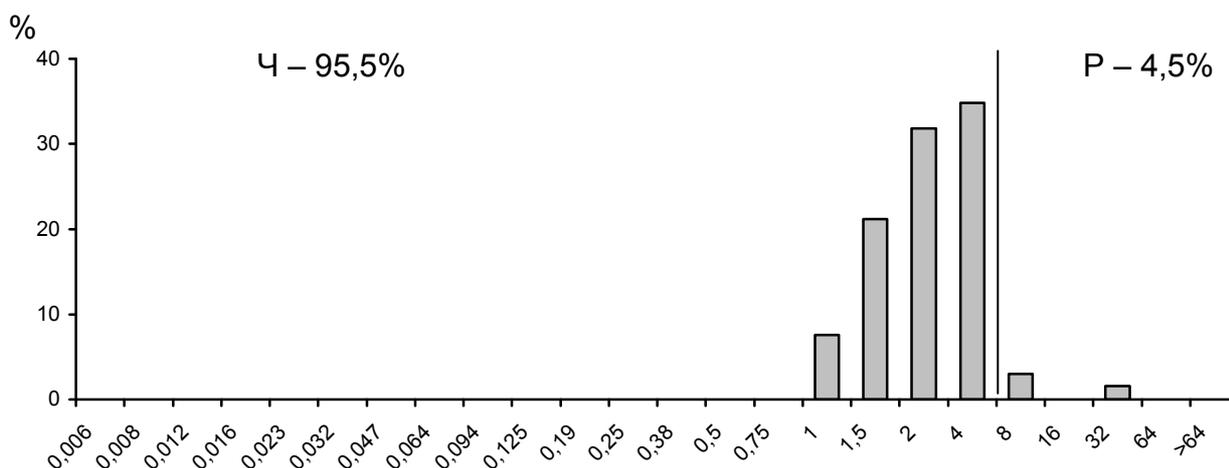


Рис. 8. Распределение исследованных штаммов *S. pneumoniae* по МПК хлорамфеникола

Как видно из рис. 8, уровень резистентности пневмококков к хлорамфениколу составил 4,5%, что, без учёта фармакокинетических особенностей препарата, позволяет рекомендовать его как препарат выбора для лечения пневмококковых инфекций. Однако, учитывая сравнительно широкий спектр нежелательных реакций хлорамфеникола (и, в частности, гематотоксичность), этот антибиотик имеет ограничения применения, и не может быть препаратом выбора в педиатрической практике. Сдвиг исследованной популяции по чувствительности вправо (диапазон МПК 1-24 мг/л, МПК<sub>50</sub> = 2 мг/л, МПК<sub>90</sub> = 4 мг/л), возможно, является предвестником появления в будущем большей пропорции резистентных штаммов. Данная гипотеза требует более детального изучения путём проведения постоянного мониторинга чувствительности всех выделяемых клинических, а, при возможности, и назофарингеальных пневмококков.

#### *Ко-тримоксазол*

Ингибиторы синтеза фолиевой кислоты и, в частности, ко-тримоксазол, достаточно широко применяются для лечения пневмококковых инфекций. Как видно из рис. 9, 31,7% исследованных штаммов обладали умеренной резистентностью к ко-тримоксазолу, а 3,5% – высоким уровнем. Вышесказанное существенно ограничивает возможность применения данного антибиотика в качестве препарата выбора для эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

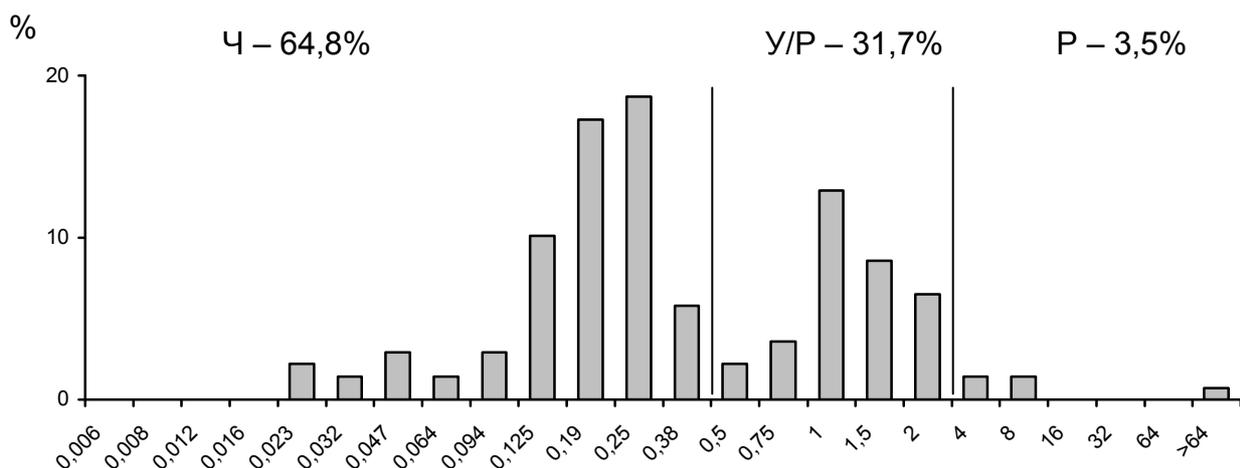


Рис. 9. Распределение исследованных штаммов *S. pneumoniae* по МПК ко-тримоксазола

Диапазон МПК 0,019-75 мг/л также свидетельствует о неблагоприятных с точки зрения прогноза динамики резистентности тенденциях.

Микробиологическое обоснование антимикробной терапии при пневмококковых инфекциях различной локализации.

Проведенное исследование выявило, что в Смоленском регионе частота выделения пневмококков со сниженной чувствительностью, например, к тетрациклину при острых синуситах выше, чем при пневмониях ( $p=0,026$ ), что подтверждает данные, полученные в других странах (Bedos J., et al., 1996, Jacobs M., et al., 1999). Результаты тестирования других антибиотиков представлены в таблице 2.

Наряду с эпидемиологической характеристикой циркулирующей популяции *S. pneumoniae* на выбор эмпирической и этиотропной терапии значительное влияние оказывает локализация инфекции.

Несмотря на некоторые различия в распространенности резистентности к тетрациклину и ко-тримоксазолу пневмококков при различных локусах инфекции эти препараты, как видно из представленных данных, не могут быть рекомендованы как препараты эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

Кроме того, данные по чувствительности пневмококков, вызывающих бактериальный менингит, к тетрациклинам имеют лишь эпидемиологическое значение ввиду того, что концентрация этих антибиотиков в спинномозговой жидкости составляет только 10-25% от концентрации в сыворотке крови и не превосходит МПК для большинства штаммов.

Таблица 3. Активность антибиотиков в отношении штаммов *S. pneumoniae*, выделенных при инфекциях различной локализации.

Препарат	Острый отит N=45		Острый синусит N=94		Пневмония N=117		Менингит N=29	
	У/Р %	Р %	У/Р %	Р %	У/Р %	Р %	У/Р %	Р %
Пенициллин	10,3	0	4,8	0	5,7	1,4	0	0
Амоксициллин	0	0	0	0	0	0	0	0
Ампициллин	0	0	0	0	0	0	0	0
Цефтриаксон	0	0	0	0	4,3	0	0	0
Эритромицин	0	8,3	0	0	0	3,2	0	0
Клиндамицин	0	0	0	0	0	0	0	0
Тетрациклин	18,2	27,3	8,7	34,8	0	21,7	11,1	0
Хлорамфеникол	0	0	0	4,8	0	6,3	0	0
Ко-тримоксазол	45,5	0	33,7	4,9	25,8	0	22,2	0

Пневмококковый острый отит

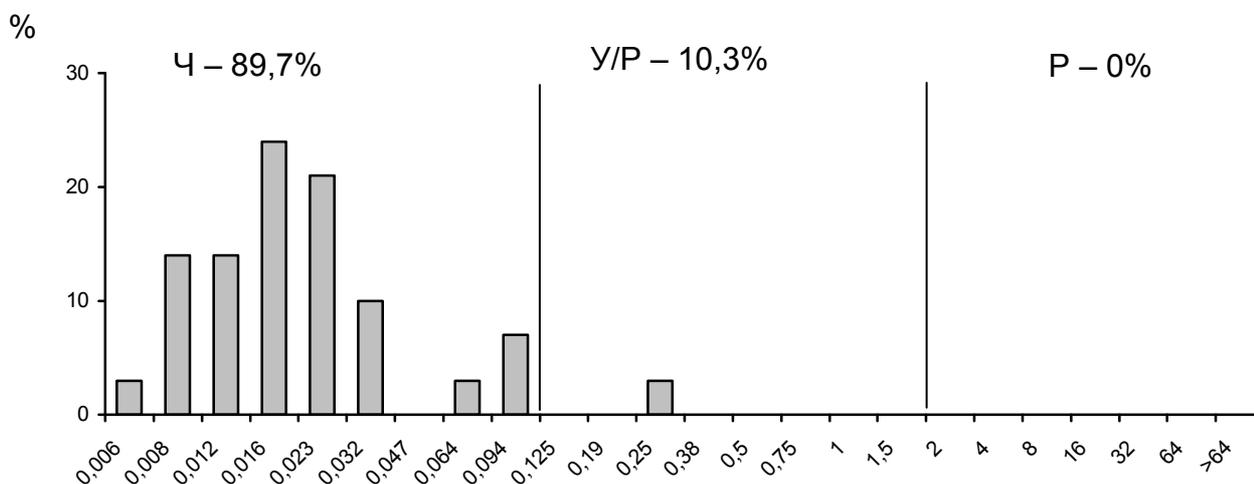


Рис. 10. Распределение исследованных штаммов *S. pneumoniae* по МПК пенициллина

Распределение циркулирующей популяции пневмококков по МПК пенициллина при ОСО характеризуется бимодальным распределением и отражает наметившуюся тенденцию к увеличению в популяции пневмококков при острых средних отитах пропорции изолятов, имеющих механизмы резистентности – изменения ПСБ (МПК<sub>90</sub> 0,094 мг/л). Таким образом, можно предположить, что

активность пенициллина в отношении пневмококков, вызывающих ОСО в Смоленском регионе, будет неуклонно снижаться. Приведенные данные об отсутствии резистентности к другим  $\beta$ -лактамным антибиотикам (амоксициллину, цефтриаксону) у пневмококков, выделенных из среднего уха, позволяют предположить их клиническую эффективность при терапии ОСО и рекомендовать в качестве препаратов выбора.

Наличие 8,3% эритромицинорезистентных штаммов пневмококков, а также их бактериостатическое действие ограничивает применение макролидов для этиотропной терапии ОСО. М-фенотип эритромицинорезистентности пневмококков (МПК<sub>90</sub> эритромицина и клиндамицина 0,19 и 0,125 мг/л соответственно) гораздо менее эффективен (или вообще неэффективен) для 16-членных макролидов и линкосамидов, которые могут быть рекомендованы в качестве эмпирической терапии у пациентов с непереносимостью  $\beta$ -лактамных антибиотиков.

Несмотря на высокую антипневмококковую активность хлорамфеникола *in vitro* (МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> – 2 мг/л и 4 мг/л), его не следует рекомендовать в качестве препарата выбора в связи с высокой токсичностью, особенно гематотоксичностью. Однако, выгодные фармакокинетические характеристики (высокие биодоступность при приеме внутрь и степень проникновения в органы и ткани, в том числе “забарьерные”) позволяют использовать его для терапии внутричерепных осложнений ОСО, особенно у лиц с гиперчувствительностью к  $\beta$ -лактамным антибиотикам.

#### *Пневмококковый острый синусит*

Среди изученных изолятов *S. pneumoniae*, выделенных из придаточных пазух носа, были обнаружены штаммы с промежуточной резистентностью к пенициллину 4,8%. МПК<sub>50</sub> составило 0,016 мг/л, МПК<sub>90</sub> – 0,032 мг/л, что соответствует чувствительному диапазону. Распределение циркулирующей популяции пневмококков по МПК, в отличие от популяции при ОСО, характеризуется мономодальным распределением и не имеет видимой тенденции к увеличению пропорции изолятов, имеющих механизмы резистентности. Таким образом, пенициллин сохраняет высокую активность *in vitro* в отношении штаммов пневмококков, вызывающих острые синуситы в нашем регионе.

Высокая чувствительность к препаратам из группы аминопенициллинов и цефалоспоринов (МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> амоксициллина, ампициллина и цефтриаксона составили 0,023, 0,016, 0,016 мг/л и 0,032, 0,023, 0,023 мг/л, соответственно) позволяют предположить их клиническую эффективность при

терапии острых бактериальных синуситов пневмококковой этиологии. Однако, при выборе препаратов для эмпирической терапии, следует учитывать активность препаратов и в отношении других частых возбудителей этого заболевания – *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, которые, наряду с пневмококком, ответственны за 75-90% случаев острых синуситов.

Полученные данные о высокой чувствительности к эритромицину и клиндамицину пневмококков, выделенных из придаточных пазух носа в Смоленском регионе (МПК<sub>50</sub> – 0,064, 0,094 мг/л и МПК<sub>90</sub> – 0,125 мг/л, 0,125 мг/л, соответственно) с учетом возможных механизмов развития резистентности к макролидам, позволяют данные о 100% чувствительности к эритромицину перенести на других представителей этой группы антибиотиков: кларитромицин, рокситромицин, 15-членный макролид (азалид) – азитромицин и на 16-членные макролиды (спирамицин, джосамицин). Таким образом, при непереносимости β-лактамовых антибиотиков, пациенту с легкой или средне-тяжелой формой острого пневмококкового синусита может быть назначен макролидный антибиотик или линкосамиды.

Несмотря на высокую чувствительность к хлорамфениколу пневмококков, выделенные у пациентов с синуситами (МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составили 2 мг/л и 3 мг/л он не может быть рекомендован для рутинного назначения при острых синуситах пневмококковой этиологии из-за его высокой токсичности. Но, принимая во внимание способность хлорамфеникола хорошо проникать через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры, этот антибиотик следует резервировать для лечения тяжелых и осложненных форм острого синусита, особенно в случаях орбитальных и внутричерепных осложнений, когда другие эффективные и более безопасные препараты (аминопенициллины, цефалоспорины II-III поколений, карбапенемы) противопоказаны или недоступны.

#### *Острая пневмония*

Особенность популяции пневмококков при острой пневмонии – наличие единичных изолятов с высоким уровнем резистентности к пенициллину и умеренным – к цефтриаксону. Диапазон МПК – 0,004 - 16 мг/мл и 0,047 – 1,5 мг/л, соответственно. Однако значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> пенициллина – 0,016 и 0,047 мг/л, цефтриаксона – 0,016 и 0,047 мг/л, соответственно, соответствуют чувствительному диапазону.

В то же время, среди 117 исследованных штаммов не было выявлено ни одного с умеренным или высоким уровнем резистентности к аминопенициллинам

(амоксициллину), а МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составили 0,023 и 0,38 мг/л для амоксициллина и 0,03 и 0,12 мг/л для ампициллина.

Таким образом, анализируя полученные в отношении *in vitro* активности исследованных β-лактамовых антибиотиков, можно сделать вывод, что несмотря на относительно низкую встречаемость резистентности к пенициллину, предпочтение при терапии пневмококковой пневмонии всё же следует отдать аминопенициллинам и цефалоспорином III поколения, которые, в отличие от пенициллина, обладают активностью в отношении других ведущих бактериальных возбудителей пневмонии – *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

Эритромицин обладал сравнительно высокой активностью. Частота находок резистентных штаммов составила 3,2%. МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> 0,047 и 0,094 мг/л, соответственно, находились в диапазоне чувствительности. К клиндамицину, являющемуся представителем линкосамидов, были чувствительны все исследованные штаммы, в том числе и эритромицинорезистентные, что косвенно свидетельствует о наличии M, но не MLS<sub>B</sub>-типа резистентности, обуславливающего резистентность к 14- и 15-членным макролидам (эритромицину, азитромицину и др.) при сохранении чувствительности к 16-членным макролидам (мидекамицин, спирамицин), линкосаидам (клиндамицин, линкомицин) и стрептограминам

Таким образом, макролиды и линкосамиды можно рекомендовать в качестве препаратов для терапии пневмококковой пневмонии, особенно у пациентов с непереносимостью β-лактамовых антибиотиков, причём, исходя из *in vitro* активности предпочтение следует отдать линкосаидам (клиндамицин, линкомицин). Однако, макролиды в отличие от линкосамидов, активны в отношении атипичных возбудителей внебольничной пневмонии, таких как микоплазмы, хламидии и легионеллы, что также важно учитывать при выборе препарата для эмпирической терапии данного заболевания.

К хлорамфениколу были резистентны 6,3% штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у пациентов с пневмонией. МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составили 2,0 и 4,0 мг/л, соответственно. Однако, несмотря на относительно хорошую чувствительность, этот антибиотик не следует рекомендовать в качестве одного из основных препаратов для терапии пневмонии в связи с высокой токсичностью, особенно гематотоксичностью.

### *Пневмококковый менингит*

Как видно из полученных данных (табл. 2), все исследованные штаммы были полностью чувствительны к пенициллину. Значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> этого антибиотика составили 0,023 и 0,032 мг/л, что свидетельствует о циркуляции “дикой” популяции среди вирулентных пневмококков, вызывающих менингит и говорит о том, что пенициллин может быть использован в качестве препарата выбора для терапии пневмококкового менингита.

Все 29 штаммов также были полностью чувствительны и к другим исследованным β-лактамам – амоксициллину, ампициллину и цефтриаксону. Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать аминопенициллины (ампициллин) и цефалоспорины III поколения (цефтриаксон и цефотаксим) в качестве препаратов выбора для терапии пневмококкового менингита. Способность цефтриаксона лучше проникать в спинномозговую жидкость делает его применение более предпочтительным для лечения тяжелых форм менингита.

Более того, аминопенициллины и цефалоспорины III поколения в сравнении с пенициллином более активны в отношении других наиболее частых возбудителей бактериального менингита – *N. meningitidis* и *H. influenzae*, что делает эти препараты более предпочтительными при выборе эмпирической антибиотикотерапии бактериального менингита.

Макролидный антибиотик эритромицин обладал сравнительно высокой активностью, все исследованные штаммы были к нему чувствительны при МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> 0,047 и 0,19 мг/л, соответственно. Все исследованные штаммы были также чувствительны к клиндамицину, МПК<sub>50</sub> 0,047 и 0,064 мг/л, а МПК<sub>90</sub> 0,19 и 0,125 мг/л, соответственно. Однако, несмотря на отсутствие резистентности, макролидные и линкосамидные антибиотики нельзя использовать для терапии бактериального менингита ввиду плохой проницаемости через гематоэнцефалический барьер.

К хлорамфениколу резистентных штаммов у больных острым бактериальным менингитом выделено не было. МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> составили 1,0 и 4,0 мг/л, соответственно. Но, несмотря на относительно хорошую чувствительность, этот антибиотик не следует рекомендовать в качестве препарата выбора в связи с его высокой токсичностью. Однако, хлорамфеникол может быть использован в качестве альтернативного препарата для лечения пневмококкового менингита у пациентов с непереносимостью β-лактамов.

## ВЫВОДЫ

1. Популяция клинически значимых пневмококков, выделенных в Смоленской области, обладает низкой резистентностью к  $\beta$ -лактамам (пенициллину, амоксициллину, ампициллину и цефтриаксону), макролидам, линкосамидам и хлорамфениколу, однако имеет высокий (>30%) уровень устойчивости к тетрациклину и ко-тримоксазолу.
2. Эволюция пенициллинорезистентности пневмококков находится в начальной стадии ("фазе низкого уровня"), при которой наряду с изолятами со сравнительно невысокими значениями МПК (>0,06-0,12 мг/л), встречаются штаммы с уровнями МПК 0,25-0,75 мг/л и, очень редко, штаммы с МПК  $\geq 1$  мг/л.
3. Фенотипы антибиотикорезистентности пневмококков имеют различия, в зависимости от локализации инфекции. При острых синуситах частота выделения резистентных к тетрациклину пневмококков достоверно выше ( $p=0,026$ ), чем при пневмониях.
4. Высокий суммарный уровень резистентности пневмококков к тетрациклину и ко-тримоксазолу исключают их из препаратов выбора для эмпирической терапии пневмококковых инфекций.
5. Тенденция к снижению активности пневмококков при ОСО (МПК<sub>90</sub> – 0,094 мг/л и бимодальное распределение МПК) ограничивает применение пенициллина для эмпирической терапии ОСО. Для лечения ОСО пневмококковой этиологии следует отдавать предпочтение амоксициллину, а при его неэффективности – цефтриаксону. При аллергии на  $\beta$ -лактамы могут быть использованы макролиды или линкосамиды.
6. Препаратом выбора для эмпирической терапии при остром синусите и пневмонии может быть амоксициллин, а при тяжёлых формах – цефтриаксон. У пациентов с аллергией на  $\beta$ -лактамы следует назначать макролиды или линкосамиды.
7. При пневмококковых менингитах в качестве препаратов выбора можно использовать  $\beta$ -лактамные антибиотики (цефалоспорины III поколения, ампициллин или пенициллин). У пациентов с аллергией на пенициллины и цефалоспорины, возможно использование хлорамфеникола.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты проведённых исследований позволяют сформулировать следующие практические рекомендации.

1. Региональные данные по фенотипам резистентности *S. pneumoniae* являются основой для оптимизации эмпирической и этиотропной терапии пневмококковых инфекций.
2. Из схем терапии пневмококковых инфекций в Смоленской области следует исключить антибиотики с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* (тетрациклины и ко-тримоксазол).
3. В качестве основы для эмпирической и этиотропной терапии пневмококковых инфекций рекомендуется использовать  $\beta$ -лактамы (пенициллин, амоксициллин, ампициллин, цефтриаксон), при пневмококковых менингитах – цефалоспорины III поколения. У пациентов с гиперчувствительностью к  $\beta$ -лактамам – макролиды, при менингитах – хлорамфеникол.
4. При проведении мониторинга антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* приоритетным является скрининг чувствительности к пенициллину (с использованием дисков с 1 мкг оксациллина), макролидам (эритромицин) и ко-тримоксазолу.

## СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Discrepancy Between the Criteria for Penicillin Resistance of *Streptococcus pneumoniae* by oxacillin Disk and MIC: Is It Time for Changes? // 2<sup>th</sup> European Congress of Chemotherapy and 7<sup>th</sup> Biennial Conference on Antiinfective Agents and Chemotherapy. Hamburg, Germany. – 1998. P. 103. R. Kozlov, L. Strachounsky, O. Kretchikova.
2. Quality assessment (QA) of antimicrobial susceptibility testing in Russia // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 1999. – V. 5. – Suppl. 3. P. 407. O. Stetsiouk, G. Reshedko, O. Kretchikova.
3. Сравнительное исследование оральных цефалоспоринов при лечении острого синусита // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. – М., – 1998 С. 160. (в соавторстве с Каманиным Е.И., Демко С.И., Страчунским Л.С., Отвагиным И.В.).
4. Этиология острого среднего отита. // VI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. – М., – 1999 С. 160. (в соавторстве с Каманиным Е.И., Страчунским Л.С., Егоровой О.А.).
5. Современное состояние этиологии острого среднего отита у детей и её влияние на антимикробную терапию. // Вестник Смоленской медицинской академии № 1. Тез. докл. – Смоленск, 2000 (в соавторстве с Каманиным Е.И., Егоровой О.А.).
6. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000 – Т.2. - № 1. - С. 88-99 (в соавторстве с Богданович Т.М., Козловым Р.С., Стецюк О.У., Суворовым М.М., Катосовой Л.К., Вишняковой Л.А., Фаустовой М.Е.).