

increase is statistically significant and demands appointment of antibacterial preparations from other groups.

Key words: bacterial meningitis, differential diagnostic, D-lactate, beta-lactamase activity, antibacterial therapy

УДК 616.9: 616.157:615.28

Особенности антимикробной резистентности *S. Pneumoniae* в Республике Беларусь

**В.В. СКВОРЦОВА, С.К. ЗЕНЬКОВА, Т.И. ДМИТРАЧЕНКО,
В.М. СЕМЕНОВ, И.В. ЖИЛЬЦОВ**

*Представлены результаты исследования резистентности к антибактериальным препаратам 205 назофарингеальных изолятов *S. Pneumoniae*, выделенных у 285 детей закрытых организованных детских коллективов и 96 клинических изолятов. В настоящее время сохраняется достаточно высокая чувствительность клинических изолятов пневмококка к пенициллину, составляющая $80,21 \pm 2,29\%$. В то же время уровень чувствительности к пенициллину для пневмококков, циркулирующих в закрытых детских коллективах, не превышает тридцати процентов ($28,29 \pm 3,14\%$). При этом сохраняется высокая чувствительность пневмококка к цефотаксиму (100%), амоксициллину ($99,67 \pm 0,33\%$), амоксициллину/клавуланату (100%). В Республике Беларусь сохраняется высокая чувствительность клинических изолятов пневмококка к макролидам и линкосамидам, при этом имеется четкая тенденция роста резистентности к указанным антибактериальным препаратам. Проведен анализ чувствительности пневмококка к другим антибактериальным препаратам, традиционно используемым при лечении инфекций дыхательных путей и пневмококковой инфекции в частности.*

Ключевые слова. *пневмококк, чувствительность к антибиотикам, бета-лактамы антибиотики, макролиды, клиндамицин, тетрациклин, ко-тримаксозол*

В последние годы проблема резистентности к антибиотикам приобрела большое значение в клинической практике, что обусловлено, в первую очередь, нерациональным и чрезмерно широким использованием антимикробных препаратов. В этой ситуации резистентность пневмококка, являющегося наиболее значимым респираторным патогеном, играет существенную роль в выборе антибактериальной терапии при лечении больных инфекциями дыхательных путей, ЦНС, бактериемии. Сегодня во многих странах мира отмечается неуклонный рост резистентности пневмококка к нескольким группам антибактериальных препаратов, которые постоянно используются в терапии респираторных инфекций и включают бета-лактамы антибиотики, макролиды, тетрациклины, сульфаниламиды.

Использование для практической работы рекомендаций по выбору антибактериальной терапии в лечении инфекций дыхательных путей, предлагаемых авторитетными центрами и группами, основанные на данных по чувствительности пневмококка в отдельных регионах или даже включающие данные широкомасштабных исследований, требует обязательной корректировки с учетом региональной чувствительности. Это связано с широкими колебаниями уровней чувствительности пневмококка не только в различных географических регионах, но даже в пределах одной страны [1].

Исследование чувствительности изолятов пневмококка, выделенных у детей, имеет особое значение, т. к. частота носительства пневмококка в отдельных регионах мира у данной возрастной категории превышает 50% [6]. Следует учитывать, что применение антибиотиков у детей существенно влияет на уровень резистентности пневмококка к антибактериальным препаратам в популяции в целом [6]. При этом, исследование резистентности к антибиотикам штаммов пневмококка, выделенных у детей закрытых организованных коллективов, является удачной моделью для прогнозирования резистентности клинических изолятов, так как именно эта группа детей, часто имеющих врожденную патологию, тесно контактирующих между собой, нуждается в применении антибактериальных препаратов наиболее часто.

Целью нашего **исследования** явилось изучение чувствительности выделенных штаммов *S. Pneumoniae* к различным антибактериальным препаратам.

Материалы и методы

Нами проведено исследование чувствительности 96 клинических изолятов *S. pneumoniae* и 205 изолятов, выделенных из носоглотки детей закрытых коллективов к 13 антибактериальным препаратам: пенициллину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму, эритромицину, азитромицину, кларитромицину, мидекамицину/ацетату, клиндамицину, тетрациклину, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу, ванкомицину. Для выделения пневмококков использовали кровяной агар на основе Columbia Agar Base (BBL, США) с добавлением 5% дефибринированной человеческой крови. Для определения чувствительности пневмококка к антибиотикам использовали метод микроразведений в бульоне в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS, США) [3].

Результаты исследований и их обсуждение

Как показали проведенные исследования, чувствительность к бета-лактамным антибиотикам изолятов *S.pneumoniae*, циркулирующих в Республике Беларусь, значительно отличается для штаммов пневмококка, выделенных от больных и штаммов, выделенных из назофарингеальных маз-

ков детей закрытых коллективов. В настоящее время сохраняется достаточно высокая чувствительность клинических изолятов, к пенициллину, составляющая $80,21 \pm 2,29\%$. В то же время уровень чувствительности к пенициллину для пневмококков, циркулирующих в закрытых детских коллективах, не превышает тридцати процентов ($28,29 \pm 3,14\%$).

Чувствительность пневмококка к аминопенициллинам (амоксициллин), ингибиторзащищенным аминопенициллинам (амоксициллин/клавуланат) и цефалоспорином III поколения (цефотаксим) не имеет различий, обусловленных условиями выделения пневмококка, и достигает $99,5-100\%$ как для клинических изолятов, так и штаммов закрытых коллективов.

Еще более существенные различия заметны при сравнительном анализе распределения МПК пенициллина в отношении клинических изолятов и штаммов пневмококка, выделенных у детей закрытых коллективов. Если для клинических изолятов характерно преимущественное распределение в зоне чувствительности, то для штаммов закрытых коллективов более характерно распределение в зоне умеренной резистентности.

Однако следует обратить внимание на явное смещение клинических изолятов к зоне умеренной резистентности, 57 из 96 ($59,37 \pm 5,01\%$) клинических изолятов расположены в зоне МПК $0,06$ мг/л, относящейся к зоне чувствительности. Обнаруженные смещения МПК пенициллина в будущем могут обеспечить значительное повышение уровней резистентности пневмококка к пенициллину и отсутствие клинической эффективности его использования в обычных терапевтических дозах.

Анализ распределения МПК для амоксициллина, амоксициллин/клавуланата и цефотаксима показал, что для указанных бета-лактамов антибиотиков не только характерны высокие уровни чувствительности, составляющие $99-100\%$, но и преимущественное распределение МПК в зоне высокой чувствительности независимо от условий выделения пневмококка (клинические изоляты, закрытые коллективы).

Как показал проведенный анализ, результаты определения уровня чувствительности пневмококка к пенициллину и другим бета-лактамам сопоставимы с результатами, проведенных в 1999–2002 гг. сходных исследований в России [2]. Хотя доля нечувствительных к пенициллину клинических штаммов пневмококка в России была несколько ниже и не превышала 9% по сравнению с аналогичным показателем в Республике Беларусь, достигающим $19,79 \pm 2,29\%$. Наряду с этим удельный вес нечувствительных штаммов пневмококка, выделенных у детей из детских домов азиатской и европейской частей России составлял $42,9-68,8\%$ [2]. В нашей республике нечувствительными к пенициллину оказались $71,71 \pm 3,14\%$ изолятов закрытых коллективов. В то

же время резистентность клинических изолятов в нашей стране значительно ниже большинства стран Европы, Азии и Африки (25–62%) [7, 8, 9].

Таким образом, в Республике Беларусь сохраняется высокая чувствительность пневмококков к бета-лактамам таким, как ампициллин и цефалоспорины III поколения, что позволяет рекомендовать их в качестве препаратов выбора при инвазивной пневмококковой инфекции. В то же время, хотя резистентность пневмококка к пенициллину пока не является значимой проблемой, появление большого числа изолятов нечувствительных к пенициллину в детских закрытых коллективах требует ограничения чрезмерно широкого использования бета-лактамов препаратов в амбулаторной клинической практике. При инвазивных инфекциях, вызванных нечувствительными к пенициллину штаммами пневмококка, отмечается клиническая неэффективность не только данного препарата, но в некоторых случаях и других бета-лактамов [10].

Проведенные нами исследования показали, что чувствительность к макролидам и клиндамицину изолятов *S. pneumoniae*, циркулирующих в Республике Беларусь, значительно отличается для штаммов пневмококка, выделенных от больных и штаммов, выделенных из назофарингеальных мазков клинически здоровых детей закрытых коллективов [5]. В настоящее время сохраняется достаточно высокая чувствительность клинических изолятов пневмококка к макролидам и клиндамицину, которая составляет $92,71 \pm 1,5\%$. При этом обращает на себя внимание отсутствие различий в чувствительности клинических изолятов пневмококка к 14-, 15-, 16-ти членным макролидам и клиндамицину. В то же время уровень чувствительности к макролидам и клиндамицину для пневмококков, выделенных в закрытых детских коллективах, значительно ниже и составляет $66,83 \pm 3,29\%$ для эритромицина, $65,85 \pm 3,31\%$ для азитромицина, $70,25 \pm 3,19\%$ для кларитромицина. Чувствительность пневмококка, циркулирующего в закрытых детских коллективах, к 16-ти членным макролидам и клиндамицину не имеет различий, несколько превышает аналогичный показатель для 14-, 15- членных макролидов и составляет $73,17 \pm 3,09\%$.

При анализе распределения МПК макролидов и клиндамицина было установлено, что большая часть клинических изолятов от 89,58% до 92,71% расположены в зоне высокой чувствительности (МПК 0,015–0,03 мг/л для клиндамицина, эритромицина, кларитромицина, 0,03–0,06 мг/л для азитромицина и 0,125–0,5 мг/л для мидекамицина). При этом все клинические изоляты располагались в зоне высокой активности или высокой резистентности (МПК 64–128 мг/л). Штаммы, выделенные в закрытых коллективах также в 60,5–70,2% располагались в зоне высокой чувствительности в рамках отмеченных выше значений минимальной по-

давливающей концентрации. Однако от 13,7% (азитромицина) до 20% (кларитромицин) изолятов практически равномерно располагались в промежуточных зонах МПК. Этот факт позволяет заключить, что именно в закрытых детских коллективах происходит формирование резистентных к макролидам штаммов пневмококка.

Как показал сравнительный анализ уровни резистентности к макролидам клинических изолятов пневмококка, выделенных в Республике Беларусь незначительно превышают аналогичные показатели в России, 5,26–11,54% и 5,5–6% соответственно [4]. В то же время резистентность изолятов, выделенных в закрытых детских коллективах в Республике Беларусь (23,75–51,11%) была значительно выше, чем резистентность изолятов пневмококка, выделенных в детских домах России, где частота резистентности не превышала 21% [1].

Таким образом, в Республике Беларусь сохраняется высокая чувствительность клинических изолятов пневмококка к макролидам и линкосамидам, при этом имеется четкая тенденция роста резистентности к указанным антибактериальным препаратам, что характерно, в первую очередь, для изолятов, выделенных в закрытых коллективах. Полученные результаты с одной стороны указывают на необходимость ограничения широкого использования макролидов в амбулаторной практике при лечении инфекций дыхательных путей. С другой стороны подчеркивают необходимость проведения собственного мониторинга и явный недостаток при использовании в клинической практике нашей страны, данных полученных в других регионах, в частности, в России.

Нами также проведен анализ чувствительности пневмококка к другим антибактериальным препаратам, традиционно используемым при лечении инфекций дыхательных путей и пневмококковой инфекции в частности. При этом была обнаружена низкая чувствительность пневмококка, выделенного от больных и здоровых носителей детских закрытых коллективов, к таким препаратам, как тетрациклин и ко-тримоксазол. Эти препараты часто используются самими больными и рекомендуются провизорами при лечении инфекций дыхательных путей и кишечных инфекций [2]. Чувствительность пневмококка к тетрациклину не превышала 52% ($51,04 \pm 2,88\%$), к ко-тримоксазолу 33% ($32,29 \pm 2,69\%$) для клинических изолятов. Чувствительность изолятов пневмококка, выделенных в детских закрытых коллективах была значительно ниже и составила $21,95 \pm 2,89\%$ и $18,05 \pm 2,69\%$ для тетрациклина и ко-тримоксазола соответственно. Учитывая то, что тетрациклины практически не используются у детей, высокую резистентность штаммов пневмококка, выделенных в закрытых коллективах, можно объяснить только колонизацией верхних дыхательных путей

штаммами, полученными от взрослых, в первую очередь обслуживающего медицинского персонала.

В то же время, несмотря на достаточно широкое использование хлорамфеникола в амбулаторной практике Республики Беларусь при лечении кишечных инфекций, пневмококк сохраняет к нему высокую чувствительность от $91,67 \pm 1,59\%$ до $97,56 \pm 1,08\%$ для клинических изолятов и штаммов закрытых коллективов соответственно.

Все штаммы пневмококка, независимо от условий выделения, оказались высокочувствительными к ванкомицину, что имеет существенное значение в связи с внедрением данного препарата в клиническую практику Республики Беларусь для лечения тяжелых инфекций, включая инфекции дыхательных путей. Не было различий в чувствительности к хлорамфениколу и ванкомицину клинических изолятов пневмококка, выделенных в Республике Беларусь и России.

Удельный вес штаммов, резистентных к ко-тримоксазолу, в закрытых коллективах превышает аналогичный показатель для клинических изолятов и составляет $18,05 \pm 2,69\%$.

При анализе распределения МПК тетрациклина было обнаружено, что в зоне высокой чувствительности $0,25-0,5$ мг/л расположены 48 из 96 ($50,0 \pm 5,1\%$) клинических изолятов и только 37 из 205 ($18,05 \pm 2,69\%$) изолятов пневмококка, выделенных в закрытых детских коллективах. В то же время в зоне высокой резистентности $16-32$ мг/л расположены 17 из 96 ($17,71 \pm 3,96\%$) клинических изолятов и 99 из 205 ($48,29 \pm 3,49\%$) изолятов закрытых коллективов, что свидетельствует о формировании резистентности к тетрациклину в первую очередь в закрытых детских коллективах.

В отличие от тетрациклина распределение МПК ко-тримоксазола было более равномерным. Хотя в зоне высокой чувствительности $0,125-0,25$ мг/л были расположены 24 из 96 ($25,0 \pm 4,42\%$) клинических изолятов и только 24 из 205 ($11,71 \pm 2,24\%$) штаммов закрытых коллективов. В то же время большая часть изолятов закрытых коллективов и клинических штаммов расположена в зоне умеренной резистентности и резистентности МПК $1,0-8,0$ мг/л $84,85 \pm 2,55\%$ и $67,71 \pm 4,77\%$ соответственно. Это указывает на равнозначное формирование резистентности к ко-тримоксазолу в закрытых коллективах и клинической практике.

Нами не были обнаружены различия в распределении МПК хлорамфеникола для клинических штаммов пневмококка и изолятов, выделенных в детских закрытых коллективах. В зоне МПК ≤ 2 мг/л расположены 165 из 205 ($80,48 \pm 2,77\%$) штаммов закрытых коллективов и 88 из 96 ($91,67 \pm 2,82\%$) клинических изолятов. В зоне высокой резистентности $8-16$

мг/л располагались 7 из 96 ($7,29 \pm 2,65\%$) клинических изолятов и только 5 из 205 ($2,44 \pm 1,08\%$) изолятов закрытых коллективов.

Для ванкомицина также было характерным распределение МПК в небольшом диапазоне от 0,125 до 0,5 мг/л. При этом в диапазоне 0,125-0,25 были расположены 100% клинических изолятов и $88,29 \pm 2,25\%$ изолятов закрытых коллективов. Для закрытых коллективов диапазон распределения МПК был несколько шире от 0,03 до 0,5 мг/л.

Выводы

1. Частота и уровни резистентности *S.pneumoniae* имеют значительные различия в зависимости от социальных факторов и характеризуются увеличением удельного веса резистентных штаммов, циркулирующих в закрытых коллективах.

2. *S.pneumoniae* сохраняет высокую чувствительность к большинству бета-лактамовых препаратов. Чувствительность пневмококка к амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму составляет 99,5-100%, что позволяет рекомендовать аминопенициллины в качестве препаратов выбора при лечении больных бактериальными инфекциями респираторного тракта.

3. *S.pneumoniae* характеризуется низкой чувствительностью к пенициллину, доля нечувствительных к пенициллину пневмококков колеблется от $19,79 \pm 2,29\%$ для клинических изолятов до $71,71 \pm 3,14\%$ для штаммов, выделенных в закрытых детских коллективах, при этом удельный вес штаммов, являющихся высокорезистентными (МПК > 2 мг/л) составляет $1,99 \pm 0,81\%$

3. В Республике Беларусь имеет место тенденция к появлению и росту резистентности пневмококка к макролидам, удельный вес клинических изолятов *S.pneumoniae* составляет $7,29 \pm 1,5\%$, штаммов закрытых коллективов – от $26,83 \pm 3,09\%$ для мидекамицина до $30,37\%$ для эритромицина.

4. Учитывая имеющуюся тенденцию к снижению чувствительности пневмококка к макролидам, в настоящее время в Республике Беларусь антибиотики этой группы не могут служить препаратами выбора при лечении больных респираторными бактериальными инфекциями.

5. *S.pneumoniae* проявляет высокую резистентность к традиционно используемым в клинической практике антибиотикам: тетрациклину (от $21,95 \pm 2,89\%$ для штаммов закрытых коллективов до $51,04 \pm 2,88\%$ для клинических изолятов), ко-тримоксазолу (от $18,05 \pm 2,69\%$ для штаммов закрытых коллективов до $32,29 \pm 2,69\%$ для клинических изолятов), что не позволяет рекомендовать их для клинического использования при лечении больных респираторными бактериальными инфекциями.

7. *S.pneumoniae* сохраняет высокую чувствительность к хлорамфениколу (от 91, 67±1, 59% для клинических изолятов до 32, 29±2, 69% для штаммов закрытых коллективов) и ванкомицину (100%).

8. Чувствительность *S.pneumoniae*, циркулирующих в Республике Беларусь, имеет существенные различия с аналогичными показателями для стран Западной Европы и России, что указывает на необходимость организации мониторинга резистентности для создания национальных рекомендаций по лечению больных респираторными бактериальными инфекциями.

Літэратура

1. Козлов Р.С. Пути оптимизации мониторинга, профилактики и фармакотерапии пневмококковых инфекций: автореф. дис. докт. мед. наук: 14.00.25; 03.00.07 / Р.С. Козлов. – Смоленск. гос. мед. акад. – Смоленск, 2004. – 41 с.

2. Самостоятельное применение антимикробных препаратов населением: результаты многоцентрового исследования / И.В. Андреева [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – № 11 (2). – С. 25–29.

3. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae* / Методические рекомендации под ред. Л.С. Страчунского // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2000. – № 1. – С. 88–98.

4. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС–I) / Р.С. Козлов [и др.] // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2002. – № 4 (3). – С. 67–77.

5. Резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам в Республике Беларусь / Т.И. Дмитраченко, Р.С. Козлов, О.И. Кречикова [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2005. – № 1. – С. 68–75.

6. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society / L.A. Mandell [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 31. – P. 383–442.

7. Antimicrobial susceptibility of community-acquired respiratory tract pathogens in the UK during 2002/3 determined locally and centrally by BSAC methods / I. Morrissey [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2005. – Vol. 55, № 2. – P. 200–208.

8. Clinical outcomes of pneumococcal pneumonia caused by antibiotic-resistant strains in asian countries: a study by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens / J.H. Song [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38, № 11. – P. 1570–1578.

9. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Trends of penicillin and erythromycin resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* in Europe / N. Bruinsma [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2004. – Vol. 54, № 6. – P. 1045–1050.

10. Gartner J.C. Meningitis from a pneumococcus moderately resistant to penicillin / J.C. Gartner, R.H. Michaels // JAMA. – 1979. – Vol. 241. – P. 1707.

Особливості антимікробної резистентності *S. Pneumoniae* в Республіці Білорусь

В.В. СКВОРЦОВА, С.К. ЗІНЬКОВА, Т.І. ДМІТРАЧЕНКО,
В.М. СЕМЕНОВ, І.В. ЖІЛЬЦОВ

*Представлені результати дослідження резистентний до антибактеріальних препаратів 205 назфарінгеальних ізолятів *S. Pneumoniae*, виділених у 285 дітей закритих організованих дитячих колективів та 96 клінічних ізолятів. В даний час зберігається достатньо висока чутливість клінічних ізолятів пневмокока до пеніциліну, складова $80,21 \pm 2,29\%$. У той же час рівень чутливості до пеніциліну для пневмококів, циркулюючих в закритих дитячих колективах, не перевищує тридцяти відсотків ($28,29 \pm 3,14\%$). При цьому зберігається висока чутливість пневмокока до цефотаксиму (100%), амоксициліну ($99,67 \pm 0,33\%$), амоксициліну / клавуланату (100%). У Республіці Білорусь зберігається висока чутливість клінічних ізолятів пневмокока до макролідів і лінкосамідам, при цьому є чітка тенденція зростання резистентності до зазначених антибактеріальних препаратів. Проведено аналіз чутливості пневмокока до інших антибактеріальних препаратів, традиційно використовується при лікуванні інфекцій дихальних шляхів і пневмококової інфекції зокрема.*

Ключові слова: *пневмокок, чутливість до антибіотиків, бета-лактамі антибіотики, макроліди, кліндаміцин, тетрациклін, ко-трімаксозол*

Antimicrobial resistance of *S. Pneumoniae* in the Republic of Belarus

V.V. SKVORTSOVA, S.K. ZENKOVA, T.I. DMITRACHENKO,
V.M. SEMENOV, I.V. ZHYLTSOV

*The results of researching resistance to antimicrobials preparation of 205 isolates of nazfaringealnyh *S. Pneumoniae*, dedicated from 285 children in closed organized children's groups and 96 clinical isolates. At the present time remains sufficiently high sensitivity of clinical isolates of pneumococcus to penicillin, component $80,21 \pm 2,29\%$. At the same time, the level of sensitivity to penicillin for pneumococci circulating in a closed children's groups, does not exceed thirty percent ($28,29 \pm 3,14\%$). This preserves the high sensitivity of the pneumococcus to cefotaxime (100%), amoxicillin ($99,67 \pm 0,33\%$), amoxicillin / clavulanate (100%). In Belarus there is a high sensitivity of clinical isolates of pneumococcus to macrolides and linkosamidam, while there is a clear trend of increasing resistance to these antibiotics. The analysis of the sensitivity of the pneumococcus to other antimicrobial agents traditionally used to treat respiratory tract infections and pneumococcal disease in particular.*

Key words: *Pneumococcus, antibiotic sensitivity, beta-lactam antibiotics, macrolides, clindamycin, tetracycline, co-trimaksazol*