

КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

СКВОРЦОВА В.В., ДМИТРАЧЕНКО Т.И., ЗЕНЬКОВА С.К., ЖИЛЬЦОВ И.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра инфекционных болезней

Резюме. Представлены результаты исследования чувствительности к 4 бета-лактамам антибиотикам (пенициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефотаксим) 301 изолята *S. pneumoniae*, выделенного в трех регионах Республики Беларусь. Было установлено, что 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%), амоксицилину ($99,67 \pm 0,33\%$), амоксициллин/клавуланату (100%).

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, пневмококковая инфекция, чувствительность к антибиотикам.

Absrtract. We have presented the results of testing of 301 *S. pneumoniae* isolates susceptibility to 4 beta-lactames (penicillin, amoxicillin, amoxicillin/ clavulanic acid, cefotaxime). These isolates were collected in 3 regions of the Republic of Belarus. It was established that at present rather high susceptibility of clinical isolates of pneumococci to penicillin is preserved (about $80,21 \pm 2,29\%$ out of all strains). Besides, the level of penicillin susceptibility of pneumococci circulating among people in closed children collectives does not exceed thirty per cent ($28,29 \pm 3,14\%$). Nevertheless, high susceptibility of pneumococci to cefotaxime (100%), amoxicillin ($99,67 \pm 0,33\%$) and amoxicillin/ clavulanic acid (100%) remains.

Пневмококк является представителем резидентной микрофлоры носоглотки и ротовой полости человека [3]. При кашле, чихании, разговоре вместе с капельками слюны пневмококк выделяется во внешнюю среду и при близком контакте может передаваться от человека к человеку воздушно-капельным путем. Осуществляемая таким способом колонизация верхних дыхательных путей может в дальнейшем при неблагоприятных условиях явиться причиной развития инвазивной пневмококковой инфекции. Согласно литературным данным, именно назофарингеальные штаммы пневмококка в про-

цессе эволюции первыми приобретают устойчивость к антимикробным препаратам [4]. В этой ситуации резистентность пневмококка, являющегося наиболее значимым респираторным патогеном, играет существенную роль в выборе антибактериальной терапии при лечении больных инфекциями как верхних (отит, синусит), так и нижних (обострение хронического бронхита, пневмония) дыхательных путей.

Исследование чувствительности *S.pneumoniae* к антибиотикам представляет определенные трудности, так как имеющие международное признание рекомендации требуют использования специальных бактериологических сред, недоступных для большинства клинических лабораторий [2,4]. В то же время использование для практической работы рекомен-

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр.Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней, Скворцова В.В.

даций по выбору антибактериальной терапии в лечении инфекций дыхательных путей, предлагаемых авторитетными центрами и группами, основанные на данных о 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, 5, 6]. Цель данной работы – определение резистентности к бета-лактамам антибиотикам пневмококков, циркулирующих в Республике Беларусь.

Методы

Нами проведено многоцентровое проспективное исследование назофарингеального носительства *Streptococcus pneumoniae* у 285 детей в возрасте от 7 месяцев до 10 лет в 4 закрытых организованных коллективах гг. Витебска и Гродно: Витебском специализированном Доме ребенка, Витебском дошкольном Детском доме для детей с особенностями физического развития, Гродненском специализированном Доме ребенка, Гродненском центре реабилитации детей инвалидов. С целью сравнения нами были проведены исследования по частоте колонизации пневмококком верхних дыхательных

путей у 297 домашних детей в возрасте от 7 мес. до 11 лет, госпитализированных в различные стационары трех регионов Республики Беларусь: Витебскую областную инфекционную клиническую больницу, Минскую городскую детскую инфекционную клиническую больницу, Гродненскую областную инфекционную клиническую больницу, Гродненскую детскую областную клиническую больницу.

Для выделения пневмококков использовали кровяной агар на основе Columbia Agar Base (BBL, США) с добавлением 5% дефибринированной человеческой крови. Чувствительность пневмококка определяли к 4 наиболее часто применяемым бета-лактамам антибиотикам: пенициллину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму. Для определения чувствительности использовали метод бумажных дисков. Интерпретация результатов и контроль качества осуществлялись в соответствии со стандартами NCCLS.

Результаты и обсуждение

Как показали проведенные исследования, чувствительность к бета-лактамам антибиотикам изолятов *S.pneumoniae*, циркулирующих в Республике Беларусь, значительно отличается для штаммов пневмококка, выделенных от больных и штаммов, выделенных из назофарингеальных мазков детей закрытых коллективов (рис. 1).

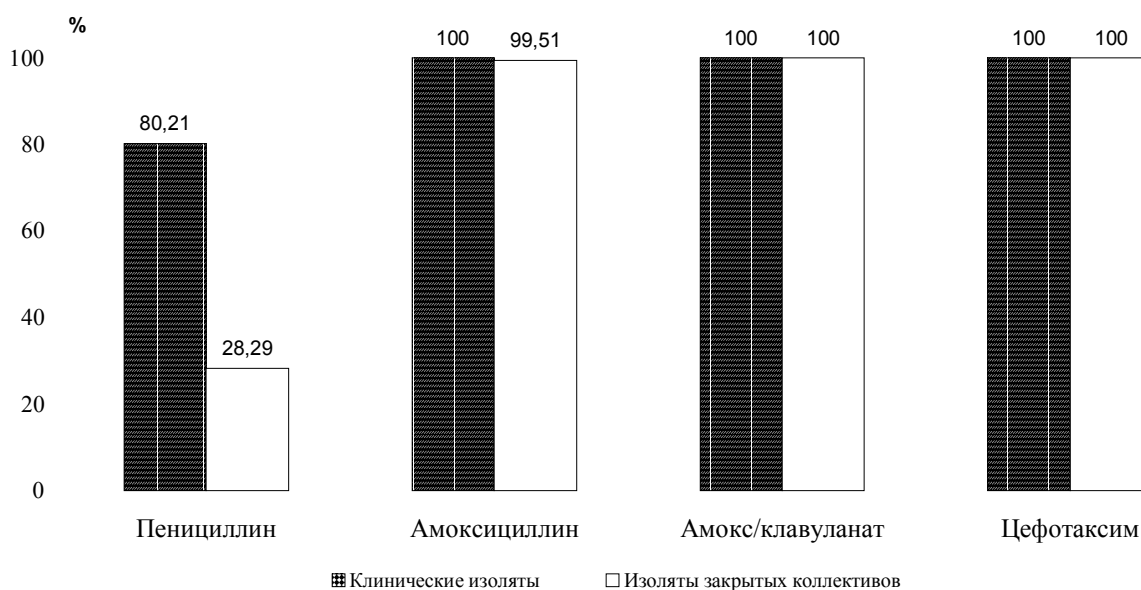


Рис. 1. Чувствительность к бета-лактамам антибиотикам клинических изолятов пневмококка и штаммов, выделенных от детей закрытых коллективов.

Как видно из представленного графика, 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 аминопеницилинам (амоксициллин), ингибиторзащищенным аминопеницилинам (амоксициллин/клавуланат) и цефалоспорином III поколения (цефотаксим) не имеет различий, обусловленных условиями выделений пневмококка, и

достигает 99,5-100% как для клинических изолятов, так и для штаммов закрытых коллективов. В то же время имеют место некоторые географические различия в уровнях резистентности пневмококка к пенициллину, характерные для штаммов, выделенных у детей закрытых коллективов. Колебания границ чувствительности и резистентности к пенициллину для клинических изолятов не имеют достоверных различий и составляют 0,72-1,21% для резистентных штаммов, 2,96-11,13% для чувствительных штаммов (табл. 1). При этом лишь намечается тенденция к росту резистентности в Гродненском регионе. При анализе же чув-

Таблица 1

Чувствительность к бета-лактамам антибактериальным препаратам клинических изолятов *S.pneumoniae*, выделенных в трех регионах Республики Беларусь (n= 96)

| Регион | Чувствительн. | | Умерен. чувствит. | | Резистен. | | МПК ₅₀ мг/л | МПК ₉₀ мг/л |
|--------------------------------|---------------|------------|-------------------|------------|-----------|-----------|---------------------------|---------------------------|
| | Абс | % | Абс | % | Абс | % | | |
| Пенициллин | | | | | | | | |
| Витебск (n=38) | 32 | 84,21±5,91 | 5 | 13,16±5,48 | 1 | 2,63±2,59 | 0,06 | 0,25 |
| Гродно (n=26) | 19 | 73,08±8,70 | 6 | 23,08±8,26 | 1 | 3,84±3,77 | 0,06 | 0,5 |
| Минск (n=32) | 26 | 81,25±6,90 | 5 | 15,62±5,66 | 1 | 3,12±3,07 | 0,06 | 0,25 |
| Всего | 77 | 80,21±2,29 | 16 | 16,67±2,15 | 3 | 3,12±1,01 | 0,06 | 0,25 |
| Амоксициллин | | | | | | | | |
| Витебск (n=38) | 38 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,03 | 0,25 |
| Гродно (n=26) | 26 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,03 | 0,25 |
| Минск (n=32) | 32 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,03 | 0,25 |
| Всего | 96 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,03 | 0,25 |
| Амоксициллин/клавуланат | | | | | | | | |
| Витебск (n=38) | 38 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,03 | 0,125 |
| Гродно (n=26) | 26 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,03 | 0,25 |
| Минск (n=32) | 32 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,03 | 0,125 |
| Всего | 96 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,03 | 0,125 |
| Цефотаксим | | | | | | | | |
| Витебск (n=38) | 38 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,015 | 0,06 |
| Гродно (n=26) | 26 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,015 | 0,125 |
| Минск (n=32) | 32 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,015 | 0,125 |
| Всего | 96 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,015 | 0,125 |

Таблица 2

Чувствительность к бета-лактамым антибактериальным препаратам изолятов *S.pneumoniae*, выделенных в закрытых детских коллективах (n= 205)

| Регион | Чувствительн. | | Умер. чувствит. | | Резистен. | | МПК ₅₀ мг/л | МПК ₉₀ мг/л |
|--------------------------------|---------------|------------|-----------------|------------|-----------|------------|---------------------------|---------------------------|
| | Абс | % | Абс | % | Абс | % | | |
| Пенициллин | | | | | | | | |
| Витебск (n=160) | 50 | 31,25±3,66 | 108 | 67,50±3,70 | 2 | 1,25±0,88 | 0,125 | 0,5 |
| Гродно (n=45) | 8 | 17,78±5,69 | 31 | 68,89±8,52 | 6 | 13,33±5,07 | 0,5 | 4,0 |
| Всего | 58 | 28,29±3,14 | 139 | 67,80±3,26 | 8 | 3,91±1,35 | 0,125 | 0,5 |
| Амоксициллин | | | | | | | | |
| Витебск (n=160) | 159 | 99,38±0,62 | 1 | 0,62±0,62 | 0 | 0,0 | 0,06 | 0,25 |
| Гродно (n=45) | 45 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,125 | 0,5 |
| Всего | 204 | 99,51±0,49 | 1 | 0,49±0,49 | 0 | 0 | 0,125 | 0,25 |
| Амоксициллин/клавуланат | | | | | | | | |
| Витебск (n=160) | 160 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,06 | 0,125 |
| Гродно (n=45) | 45 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,125 | 0,5 |
| Всего | 205 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,125 | 0,25 |
| Цефотаксим | | | | | | | | |
| Витебск (n=160) | 160 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,03 | 0,125 |
| Гродно (n=45) | 45 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,125 | 0,5 |
| Всего | 205 | 100,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0,03 | 0,125 |

ствительности пневмококков, выделенных в закрытых коллективах, различия являются достоверными ($p < 0,01$). Как видно из представленных в таблице 2 данных, имеются различия не только в отношении чувствительных штаммов, разница для которых составляет 13,47%, что почти достигает уровня чувствительности к пенициллину в г.Гродно. Аналогичные различия характерны и для резистентных штаммов. Если среди изолятов, выделенных от детей закрытых коллективов г.Витебска, удельный вес резистентных штаммов был незначительным ($1,25 \pm 0,88\%$) и практически не отличался от аналогичного показателя для клинических изолятов ($2,63 \pm 2,59\%$), то в г.Гродно удельный вес резистентных штаммов, выделенных у детей закрытых коллективов, имел существенные различия как в отношении штаммов, выделенных в аналогичных условиях в г.Витебске, так и клинических изолятов, выделенных в г.Гродно, и составил $13,33 \pm 5,07\%$.

Аналогичный показатель для клинических изолятов, выделенных в г.Гродно, составил $3,84 \pm 3,77\%$.

При анализе распределения минимальной подавляющей концентрации (МПК) пенициллина было установлено, что изоляты пневмококка, выделенные в гг.Витебске и Минске, расположены в зоне чувствительности и умеренной чувствительности. При этом большая их часть ($78,79 \pm 2,1\%$ и $78,12 \pm 7,31\%$ соответственно) расположена в диапазоне МПК 0,06-0,25 мг/л. Наивысшей границей МПК для штаммов Витебского региона является доза препарата, составляющая 2 мг/л, Минского региона – 4 мг/л. Несмотря на то, что большая часть изолятов пневмококка, выделенных в г.Гродно, также расположена в зоне чувствительности и умеренной резистентности, в диапазоне МПК 0,06-0,25 мг/л расположены лишь 30 из 71 исследуемого штамма ($42,25 \pm 5,86\%$). Значительная часть изолятов, 26 из 71 ($36,62 \pm 5,72\%$), смещены в диа-

пазон МПК > 0,5 мг/л. В этой зоне расположены лишь 4 из 198 (2,02±0,99%) исследуемых штаммов Витебского региона и 3 из 32 (9,37±2,86%) исследуемых штаммов Минского региона. Кроме того, высшей границей МПК для штаммов Гродненского региона является 8 мг/л, где расположены 5,63% штаммов.

Еще более существенные различия заметны при сравнительном анализе распределения МПК пенициллина в отношении клинических изолятов и штаммов пневмококка, выделенных от 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. Обращает на себя внимание явное смещение клинических изолятов к зоне умеренной чувствительности: 57 из 98 (58,16±4,98%) клинических изолятов расположены в зоне МПК 0,06 мг/л, что приближается к максимальной концентрации антибиотика, относящейся к зоне чувствительности. Обнаруженные смещения МПК пенициллина в будущем могут обеспечить значительное повышение уровней резистентности пневмококка к пенициллину и отсутствие клинической эффективности использования пенициллина в обычных терапевтических дозах.

Анализ распределения МПК для амоксициллина, амоксициллин/клавуланата и цефотаксима показал, что для указанных бета-лактамов 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). Хотя и для данной группы бета-лактамов характерна тенденция к смещению в зону умеренной чувствительности для штаммов Гродненского региона. Так, в зоне МПК < 0,06 мг/л для цефотаксима расположены 182 из 198 (86,87±2,4%) штаммов, выделенных в Витебске, 27 из 32 (84,37±5,15%) штаммов, выделенных в Минске, и только 43 из 71 (60,56±5,8%), выделенного в Гродно. Аналогичная тенденция имеет место для амоксициллина и амоксициллин/клавуланата. В зоне МПК < 0,125 мг/л для

амоксициллина расположены 83,83±2,62% штаммов, выделенных в Витебске, 87,5±5,85% штаммов, выделенных в Минске, и 63,38±5,72% изолятов, выделенных в Гродно. В зоне МПК < 0,125 мг/л для амоксициллин/клавуланата расположены 91,92±1,94%; 93,75±4,28% и 83,10±4,45% штаммов соответственно.

Выводы

1. Появление большого числа изолятов, нечувствительных к пенициллину в детских закрытых коллективах, требует ограничения чрезмерно широкого использования бета-лактамовых препаратов в амбулаторной клинической практике.

2. С учетом полученных данных в лечении больных амбулаторными инфекциями дыхательных путей препаратами выбора являются аминопенициллины.

3. В лечении больных пневмококковыми менингитами и тяжелыми инфекциями дыхательных путей, требующими госпитализации в стационар, целесообразно назначение цефалоспоринов третьего поколения, учитывая возможную сочетанную этиологию заболеваний.

Литература

1. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. и др. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-I) //Клини. микробиол. антимикр. [имюотер, 2002. -№3. - Р. 267-277.
2. Сидоренко С.В. Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей //Инфекции и антимикробная терапия. - 1999. - №1. - С. 14-17.
3. Bartlett J.G. et al. Practice guidelines for management of community-acquired pneumonia in adults. Guidelines from the infectious diseases of America //Clin Infect Diseases, 2000. - №31. - Р. 347-382.
4. Fein A, Grossman R, Ost D, Farber B, Cassiere H. Diagnosis and management of pneumonia and other respiratory infections //Professional Communications, Inc., USA, 1999. - 288 p.
5. Gonzalez A. R., Falguera M, Nogues A, Caballero M., R. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia //Amer. J. Med., 1999. - №106. - P. 385-390.
6. Kaplan S.L., Mason Jr. E. O. Management of Infections Due to Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* //Clin. Microb. Rev., 1998. - P. 11.

Поступила 29.03.2005 г.

Принята в печать 29.03.2005 г.