

УДК 579.863.1.044:613.954

Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных от здоровых детей из организованных коллективов

Л.С. Страчунский¹, О.И. Кречикова², Г.К. Решедько¹, О.У. Стецюк¹, Р.С. Козлов¹, Г.Д. Тарасова³, Б.М. Блохин⁴, О.А. Егорова¹, Л.М. Бойко¹

Смоленская государственная медицинская академия¹, Смоленский областной центр Госсанэпиднадзора², Российский государственный медицинский университет³, Московский научно-исследовательский институт уха, горла и носа⁴

Для определения эпидемиологической картины антибиотикорезистентности штаммов *S. pneumoniae* изучена чувствительность назофарингеальных изолятов пневмококков, выделенных у здоровых детей, посещающих дошкольные организованные коллективы городов Москвы, Смоленска и Ярцево. Частота выделения пневмококков составила 55,9%. В соответствии со значениями минимальной подавляющей концентрации (МПК) резистентность пневмококков составила: к пенициллину – 7,5% (все штаммы были с промежуточной устойчивостью), эритромицину – 4,6%, кларитромицину – 4,6%, ко-тримоксазолу – 53,4%. Чувствительность к амоксициллину/клавуланату составила 100%. Резистентность к бета-лактамам антибиотикам в исследованных городах не является существенной проблемой. Чувствительность пневмококков к макролидам значительно варьирует в различных регионах, однако устойчивость к ним невысока. Высокая частота резистентности пневмококков к ко-тримоксазолу свидетельствует о необходимости ограничения его использования в амбулаторной практике.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, пневмококки, бактерионосительство.

Введение

Streptococcus pneumoniae является одним из ведущих возбудителей инфекций дыхательных путей, таких, как острый средний отит, синусит, внебольничная пневмония, а также бактериального менингита.

Контактный адрес:
Страчунский Леонид Соломонович
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел.: (0812) 55-2325.
Факс: (0812) 55-0624.
Эл. почта: str@cliph.keytown.com

Основная проблема терапии пневмококковых инфекций – появление и распространение в ряде стран пенициллинорезистентных пневмококков, а также штаммов, устойчивых к макролидным антибиотикам, хлорамфениколу, тетрациклинам и ко-тримоксазолу. В связи с этим необходимо иметь отечественные эпидемиологические данные о резистентности пневмококков к различным антибактериальным препаратам.

Исследование чувствительности *S. pneumoniae* представляет определенные трудности, так как международно признанные рекомендации Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США требуют использования специальных питательных сред, которые недоступны для большинства лабораторий. Это являлось одной из причин отсутствия широкомасштабных исследований чувствительности пневмококков к антибиотикам в нашей стране.

Цель настоящего исследования – изучение распространенности носительства пневмококков у здоровых детей, посещающих дошкольные организованные коллективы, а также активности *in vitro* пенициллина, амоксициллина/клавуланата, цефалора, эритромицина, рокситромицина, кларитромицина и ко-тримоксазола в отношении выделенных штаммов *Streptococcus pneumoniae*.

Материалы и методы

Исследование проведено у здоровых детей, посещающих детские дошкольные организованные коллективы городов Москвы, Смоленска и Ярцево. Отбирали детей с нормальной температурой тела, не имевших катаральных явлений и не получавших антибактериальных препаратов в течение последних 2 нед.

Клинический материал забирали из носоглотки

Таблица 1. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности штаммов *S. pneumoniae* к антибиотикам (МПК, мг/л)

Антибиотик	Чувствительный, S	Умеренно резистентный, I	Резистентный, R
Пенициллин	≤ 0,06	0,12–1,00	≥ 2
Амоксициллин/клавуланат	≤ 0,5/0,25	1,0/0,5	≥ 2/1
Цефаклор	–	–	–
Эритромицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1
Кларитромицин	≤ 0,25	0,5	≥ 1
Рокситромицин	–	–	–
Ко-тримоксазол	≤ 0,5/9,5	1/19–2/38	≥ 4/76

Таблица 2. Диапазоны значений МПК антибиотиков для контрольных штаммов, мг/л

Антибиотик	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	<i>E. coli</i> ATCC 35218
Пенициллин	0,25–1,00	–
Ампициллин	0,06–0,25	–
Амоксициллин/клавуланат	0,03/0,015–0,12/0,06	4/2–16/8
Цефаклор	1–4	–
Эритромицин	0,03–0,12	–
Кларитромицин	0,03–0,12	–
Рокситромицин	–	–
Ко-тримоксазол	0,12/2,4–1/19	–

гибкими тампонами с альгинатом кальция (Scientific, США). После взятия мазка из носоглотки клинический материал сразу же засеивали на чашки с кровавым агаром. Затем чашки транспортировали в бактериологическую лабораторию Смоленского областного центра Госсанэпиднадзора. Время от забора материала до поступления в лабораторию не превышало 12 ч.

Для выделения пневмококков использовали кровавый агар на основе Columbia Agar Base (BBL, США) с добавлением 5% дефибринированной человеческой крови. Инкубировали в CO₂-инкубаторе при температуре 35 °С в течение 24 ч. При идентификации учитывали характер роста на кровавом агаре, β-гемолиз (неполный, зеленающий), чувствительность штаммов к оптохину (диск ТАХО Р, BBL, США) и пробирочный тест лизиса солями желчи (натрия дезоксихолат, MAST Diagnostics, Германия). Выделенные штаммы хранили в триптиказо-соевом бульоне (BBL, США) с добавлением 10% стерильного глицерина при отрицательной температуре – 70 °С.

Чувствительность штаммов исследовали с определением МПК с помощью Е-тестов (Е-test, АВ Biodisk, Швеция) на агаре Мюллера–Хинтон с добавлением 5% дефибринированной бараньей крови. Чувствительность определяли к бензилпенициллину (PG), амоксициллину/клавуланату (XL), цефаклору (CF), эритромицину (ER), рокситромицину (RO), кларитромицину (CH), ко-тримоксазолу (TS).

Из суточных культур готовили бактериальную

суспензию, соответствующую по мутности 0,5 по Мак-Фарланду, которую затем распределяли по поверхности агара в трех направлениях. Чашки инкубировали в течение 24 ч при температуре 35 °С в CO₂-инкубаторе (5–7% CO₂). Значения МПК определяли в отраженном свете по пересечению эллипса подавления роста с полоской Е-теста.

Для интерпретации результатов определения чувствительности штаммов *S. pneumoniae* к пенициллину, амоксициллину/клавуланату, эритромицину, кларитромицину и ко-тримоксазолу использовали критерии NCCLS (1998). Для цефаклора, рокситромицина критерии интерпретации не разработаны. Использованные критерии представлены в табл. 1.

Для контроля качества использовали контрольный штамм *S. pneumoniae* ATCC 49619, рекомендованный стандартами NCCLS. Для контроля активности ингибиторозащищенных пенициллинов использовали *E. coli* ATCC 35218. Контрольные штаммы тестировали ежедневно параллельно с определением чувствительности клинических штаммов. Допустимые диапазоны значений МПК исследуемых антибиотиков для контрольных штаммов представлены в табл. 2.

Пневмококки типировали с использованием сывороток Omni-Serum®, 14 пуловых сывороток, 46 типовых или групповых сывороток (Statens Serum Institute, Копенгаген, Дания). При этом последовательно смешивали суспензию пневмокок-

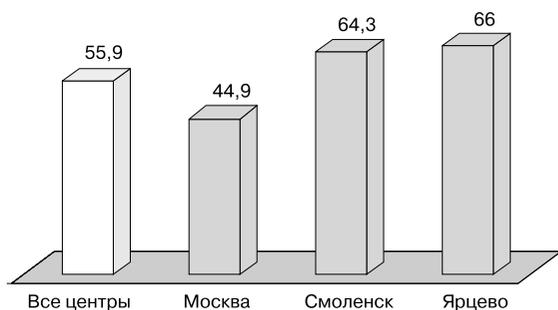


Рис. 1. Частота выделения *S. pneumoniae* от здоровых детей, %

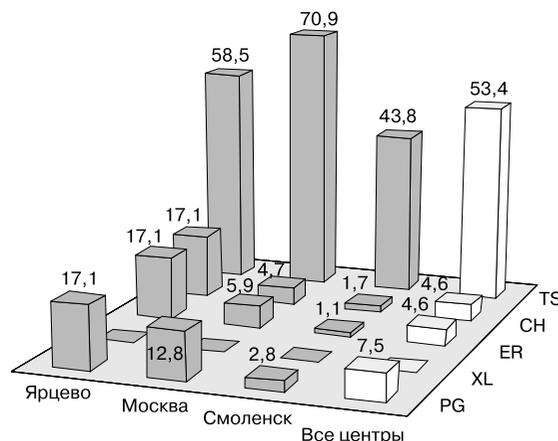


Рис. 2. Резистентность (I + R) *S. pneumoniae* к антибиотикам, %

ков с диагностическими сыворотками. Наличие капсулы исследовали с помощью фазово-контрастного микроскопа с масляной иммерсией.

Результаты анализа обрабатывали с использованием компьютерной программы M-Lab (Б.Б. Макушкин).

Результаты

В трех центрах было обследовано 733 ребенка из 9 детских дошкольных учреждений: в Москве –

325 детей из 3 детских дошкольных учреждений, в Смоленске – 308 детей из 5 и в Ярцево – 100 детей из 2 организованных коллективов. Частота выделения пневмококков составила от $44,9 \pm 2,6\%$ (146/325) в Москве до $66,0 \pm 4,7\%$ (66/100) в Ярцево. Общая частота высеваемости пневмококков от здоровых детей, посещающих детские сады, составила $55,9 \pm 1,8\%$ (рис. 1).

Чувствительность к антибактериальным препаратам определяли у 305 из 410 (74,4%) полученных штаммов *S. pneumoniae*, из них у 86 (58,9%) изолятов – в Москве, у 178 (89,9%) – в Смоленске и у 41 (62,1%) – в Ярцево.

Активность исследуемых антибиотиков представлена на рис. 2 и в табл. 3–7. Распределение штаммов по значениям МПК антибиотиков представлено на рис. 3–9. Как видно из полученных данных, во всех центрах не было выделено пневмококков с высокой резистентностью к пенициллину. Однако 7,5% изолятов обладали промежуточным уровнем устойчивости к пенициллину (МПК 0,12–1 мг/л). Все штаммы пневмококков, в том числе с промежуточным уровнем резистентности к пенициллину, были чувствительны к амоксициллину/клавуланату.

Согласно стандартам NCCLS, все штаммы пневмококков, чувствительные к пенициллину, расцениваются как чувствительные к цефаклору. Однако значение МПК₉₀ цефаклора в отношении штаммов *S. pneumoniae* с промежуточным уровнем устойчивости к пенициллину значительно превышало МПК₉₀ амоксициллина/клавуланата (4,0 и 0,38 мг/л соответственно).

При анализе отдельных центров штаммы, выделенные в Смоленске, характеризовались хорошей чувствительностью к β-лактамам антибиотикам (табл. 4). Только 2,8% пневмококков обладали промежуточным уровнем устойчивости к пенициллину.

Все пневмококки были чувствительны к амоксициллину/клавуланату и цефаклору. Пневмококки, выделенные в Москве, обладали более высоким уровнем устойчивости к пенициллину (табл. 5).

Таблица 3. Чувствительность к антибиотикам *S. pneumoniae*, выделенных у здоровых детей, посещающих дошкольные организованные коллективы

Антибиотик	%R	%I	%S	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон МПК
Пенициллин	0	7,5	92,5	0,016	0,047	0,006–0,75
Амоксициллин/клавуланат	0	0	100	0,016	0,032	0,016–0,5
Цефаклор	–	–	–	0,25	0,75	0,064–8,0
Эритромицин	4,3	0,3	95,4	0,094	0,125	0,016–256,0
Кларитромицин	4,3	0,3	95,4	0,047	0,064	0,016–256,0
Рокситромицин	–	–	–	0,25	0,38	0,032–256,0
Ко-тримоксазол	10,8	42,6	46,6	1	4	0,125–32,0

Таблица 4. Распределение популяции *S. pneumoniae* по значениям МПК исследованных антибиотиков (n = 305)

Антибиотик	0,006	0,008	0,012	0,016	0,023	0,032	0,047	0,064	0,094	0,125	0,190	0,250	0,380	0,500	0,750	1,000	1,500	2	3	4	6	8	12	16	32	64	96	128	256	
Пенициллин	2	24	62	111	33	34	9	7	1	5	7	4	4	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Амоксициллин/ клавуланат	—	—	—	227	44	15	3	3	3	4	1	2	1	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Цефаклор	—	—	—	—	—	—	—	4	2	27	59	117	34	27	16	12	—	1	3	2	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Эритромицин	—	—	—	5	7	19	26	80	110	41	3	—	1	—	—	1	—	1	—	2	1	2	—	2	1	—	—	—	3	
Кларитромицин	—	—	—	16	20	52	85	103	11	3	1	—	—	1	—	1	—	2	1	2	1	—	—	1	1	1	—	—	3	
Рокситромицин	—	—	—	—	—	5	2	16	11	44	51	124	28	10	1	—	—	—	—	2	1	1	—	1	1	1	1	1	4	
Ко-тримоксазол	—	—	—	—	—	—	—	—	—	24	46	42	9	21	9	39	40	38	4	14	6	4	1	2	6	—	—	—	—	

Штаммы с промежуточным уровнем устойчивости составили 12,8%. Амоксициллин/клавуланат был активен в отношении всех пневмококков, также, как и цефаклор. Однако МПК₉₀ цефаклора намного превышала МПК₉₀ амоксициллина/клавуланата (4,0 и 0,5 мг/л соответственно).

В Ярцево устойчивость к пенициллину у пневмококков значительно превышала уровень резистентности в Москве и Смоленске (табл. 6). Штаммы *S. pneumoniae* с промежуточным уровнем резистентности к пенициллину здесь составили 17,1% при сохранении чувствительности к амоксициллину/клавуланату и цефаклору.

Макролидные антибиотики эритромицин, рокситромицин и кларитромицин обладали одинаковой активностью в отношении пневмококков. Уровень устойчивости к эритромицину и кларитромицину составил 4,6% соответственно.

У штаммов, выделенных в Смоленске, уровень устойчивости к макролидным антибиотикам составил от 1,1 до 1,7% (табл. 4). В Москве резистентность *S. pneumoniae* к эритромицину и кларитромицину составила 4,7% (табл. 5). В Ярцево активность макролидов была намного ниже, чем в других городах. К эритромицину и кларитромицину были резистентны 17,1% пневмококков (табл. 6).

Ко-тримоксазол обладал сравнительно низкой активностью против пневмококков. Резистентность у тестированных штаммов *S. pneumoniae* составила 53,4%, из них 46,6% изолятов обладали промежуточной устойчивостью, а 10,8% были высокорезистентны к ко-тримоксазолу.

Устойчивость к ко-тримоксазолу в Смоленске составила 42,9%, в Москве – 70,9%, в Ярцево – 58,5%. Если в Смоленске и в Ярцево преобладали штаммы с промежуточным уровнем устойчивости (36,5 и 48,8% соответственно), то в Москве было получено в 2 раза больше штаммов с высоким уровнем резистентности к ко-тримоксазолу по сравнению с количеством штаммов, выделенных в Смоленске и в Ярцево (табл. 4–6).

Из исследованных пневмококков 6 (2%) обладали множественной резистентностью, то есть были устойчивы к 3 и более антибактериальным препаратам – пенициллину, макролидам и ко-тримоксазолу. В каждом городе выделено по 2 штамма с множественной резистентностью, что составило в Смоленске, Москве и Ярцево 1,1, 2,3 и 4,9% соответственно.

Были определены серотипы у 20/23 (87%) штаммов пневмококков с промежуточным уровнем устойчивости к пенициллину. Основными серотипами явились: 14 – 5/20 (25%), 23 – 4/20 (20%), 19 – 4/20 (20%), 9 – 2/20 (10%), 6 – 2/20 (10%), 11 – 1/20 (5%), 18 – 1/20 (5%), 3 – 1/20 (5%).

Обсуждение результатов

Исследование чувствительности назофарингеальных изолятов у здоровых носителей может являться практическим путем получения картины устойчивости микроорганизмов, вызывающих инфекцию [17]. Такие исследования проводятся во многих странах мира. Полученные данные помогают клиницистам ориентироваться в выборе антибактериальных препаратов и их потенциальной клинической эффективности при лечении инфекций, обусловленных *S. pneumoniae*.

Основной проблемой лечения пневмококковых инфекций является устойчивость *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам.

Таблица 5. Активность антибиотиков в отношении *S. pneumoniae*, выделенных в Смоленске ($n = 178$)

Антибиотик	Пограничная концентрация		Частота, %			МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон МПК
			R	I	S			
Пенициллин (PG)	≤0,064	≥ 2	0	2,8	97,2	0,016	0,032	0,006–0,38
Амоксициллин/клавуланат (XL)	≤ 0,5	≥ 2	0	0	100,0	0,016	0,023	0,016–0,25
Цефаклор (CF)	–	–	–	–	–	0,25	0,75	0,064–3,0
Эритромицин (ER)	≤ 0,25	≥ 1	1,1	0	98,9	0,064	0,125	0,016–24,0
Кларитромицин (CH)	≤ 0,25	≥ 1	1,1	0,6	98,3	0,047	0,064	0,016–64,0
Рокситромицин (RO)	–	–	–	–	–	0,25	0,38	0,012–256,0
Ко-тримоксазол (TS)	≤ 0,5	≥ 4	7,3	36,5	56,2	0,5	2,0	0,125–32,0

Таблица 6. Активность антибиотиков в отношении *S. pneumoniae*, выделенных в Москве ($n = 86$)

Антибиотик	Пограничная концентрация		Частота, %			МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон МПК
			R	I	S			
Пенициллин (PG)	≤0,064	≥ 2	0	12,8	87,2	0,008	0,190	0,008–0,75
Амоксициллин/клавуланат (XL)	≤ 0,5	≥ 2	0	0	100,0	0,016	0,032	0,016–0,5
Цефаклор (CF)	–	–	–	–	–	0,250	0,500	0,064–8,0
Эритромицин (ER)	≤ 0,25	≥ 1	4,7	1,2	94,1	0,094	0,125	0,032–256,0
Кларитромицин (CH)	≤ 0,25	≥ 1	4,7	0	95,3	0,064	0,094	0,016–256,0
Рокситромицин (RO)	–	–	–	–	–	0,250	0,380	0,064–256,0
Ко-тримоксазол (TS)	≤ 0,5	≥ 4	18,6	52,3	29,1	1,5	4,0	0,125–32,0

Таблица 7. Активность антибиотиков в отношении *S. pneumoniae*, выделенных в Ярцево ($n = 41$)

Антибиотик	Пограничная концентрация		Частота, %			МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон МПК
			R	I	S			
Пенициллин (PG)	≤0,064	≥ 2	0	17,1	82,9	0,023	0,125	0,023–0,250
Амоксициллин/клавуланат (XL)	≤ 0,5	≥ 2	0	0	100,0	0,016	0,064	0,016–0,190
Цефаклор (CF)	–	–	–	–	–	0,250	0,50	0,125–4,0
Эритромицин (ER)	≤ 0,25	≥ 1	17,1	1,2	82,9	0,064	4,0	0,032–16,0
Кларитромицин (CH)	≤ 0,25	≥ 1	17,1	0	82,9	0,047	3	0,023–24,0
Рокситромицин (RO)	–	–	–	–	–	0,250	8	0,064–128,0
Ко-тримоксазол (TS)	≤ 0,5	≥ 4	9,8	48,8	41,5	0,750	2	0,125–16,0

Так, например, уровень устойчивости к пенициллину в некоторых странах Европы, таких, как Франция, Испания, Венгрия, достигает 48, 40 и 58% соответственно [11, 18, 20]. Причем наблюдается значительный рост пенициллинорезистентных изолятов в течение последних 30 лет. Наряду с этим в некоторых странах, например, в Германии и Англии, устойчивость пневмококков к пенициллину остается невысокой [8, 24], хотя количество резистентных штаммов также увеличилось [4, 8].

При интерпретации результатов чувствительными к пенициллину считают изоляты со значениями МПК ≤ 0,06 мг/л, с промежуточным уровнем устойчивости те, у которых значения МПК находятся в пределах от 0,12 до 1 мг/л, и резистентными, если значения МПК ≥ 2 мг/л [21].

В нашем исследовании не выявлено штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к пенициллину. Однако 7,5% всех изолятов имели промежуточный уровень устойчивости. Необходимо отметить различия в количестве таких микроорганизмов в различных регионах. Так, в Смоленске был самый низкий процент (2,8%) *S. pneumoniae* с промежуточным уровнем устойчивости к пенициллину. Наибольшее количество таких микроорганизмов было выделено в Ярцево (17,1%). В Москве пневмококки с промежуточным уровнем устойчивости к пенициллину составили 12,8%.

Региональные отличия чувствительности пневмококков к пенициллину характерны и для других стран. Например, в Англии уровень устойчивости пневмококков к пенициллину варьировал в различ-

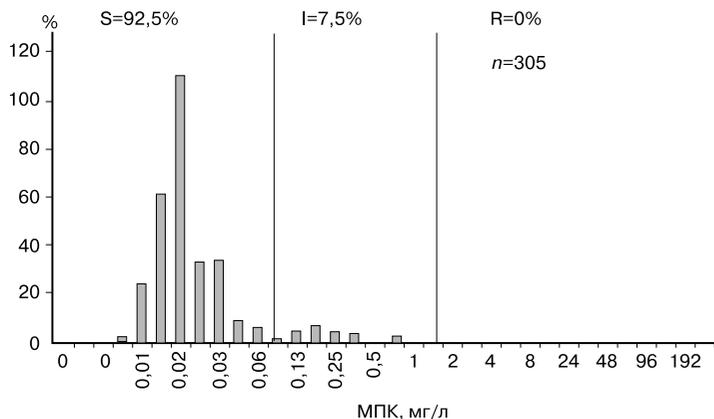


Рис. 3. Распределение исследованных штаммов *S. pneumoniae* по МПК бензилпенициллина

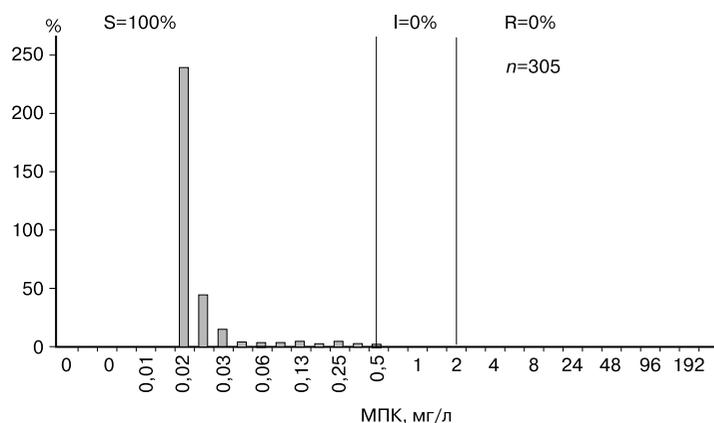


Рис. 4. Распределение исследованных штаммов *S. pneumoniae* по МПК ко-амоксиклава

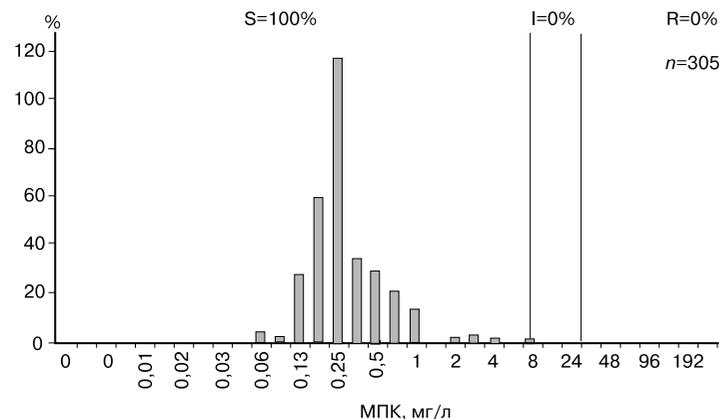


Рис. 5. Распределение исследованных штаммов *S. pneumoniae* по МПК цефаклора

ных географических областях от 5,3 до 15,7% [8], а в Венгрии – от 3 до 70% [20].

Амоксициллин/клавуланат имеет активность, сравнимую с таковой у пенициллина против чувствительных штаммов. Однако в отношении пневмококков с промежуточным уровнем устойчивости к

пенициллину амоксициллин/клавуланат несколько более активен [1, 26]. Значения МПК₉₀ для таких штаммов у амоксициллина/клавуланата в 2–4 раза ниже, чем у пенициллина.

Известно, что пневмококки не вырабатывают бета-лактамаз, и устойчивость к амоксициллину, как и к пенициллину, связана с наличием у *S. pneumoniae* измененных пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) [14]. Тем не менее добавление клавулановой кислоты приводит к возрастанию активности этой комбинации против пневмококков. Возможно, это связано с тем, что клавулановая кислота и амоксициллин связываются с разными ПСБ в бактериальной клеточной стенке [27].

В нашем исследовании все изоляты с промежуточным уровнем устойчивости к пенициллину были чувствительны к амоксициллину/клавуланату (табл. 8).

Модификация ПСБ может обуславливать устойчивость не только к пенициллинам, но и к цефалоспорином. В ряде случаев наблюдалась перекрестная резистентность. Так, было показано, что цефалоспорины узкого спектра, такие, как цефалотин, и некоторые цефалоспорины II поколения, например цефамандол и цефокситин, неактивны против пневмококков с промежуточным и высоким уровнями устойчивости к пенициллину [2].

В отношении цефаклора имеются различные данные. Есть сведения о том, что цефаклор имеет низкую активность против штаммов с промежуточным уровнем устойчивости к пенициллину. Значение МПК цефаклора у таких штаммов варьировали в пределах 8 – 16 мг/л, то есть пневмококки имели промежуточный уровень устойчивости [2]. Однако J.H. Jorgensen et al. показали, что цефаклор обладает большей активностью против микроорганизмов с умеренной устойчивостью к пенициллину. МПК цефаклора составила 0,5 – 4 мг/л, хотя и была выше, чем для чувствительных изолятов [16].

МПК цефаклора против штаммов с умеренной резистентностью к пенициллину была выше по сравнению с чувствительными к пенициллину изолятами (табл. 8). Все пенициллиночувствительные штаммы оказались чувствительными к цефаклору, что соответствует данным литературы [29].

Макролидные антибиотики считаются препаратами выбора для терапии легких и средней степени тяжести инфекций, вызванных *S. pneumoniae*. Од-

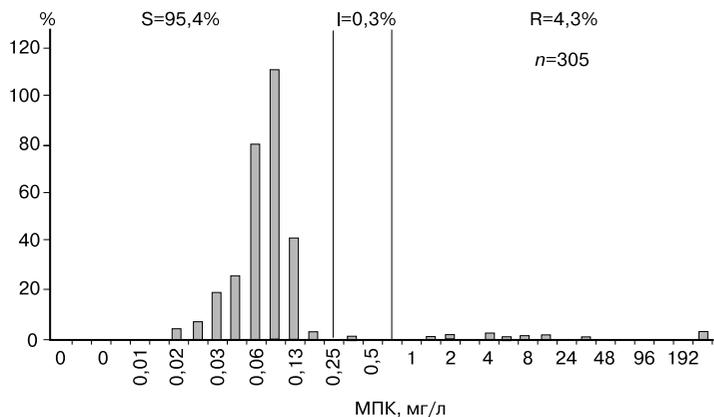


Рис. 6. Распределение исследованных штаммов *S. pneumoniae* по МПК эритромицина

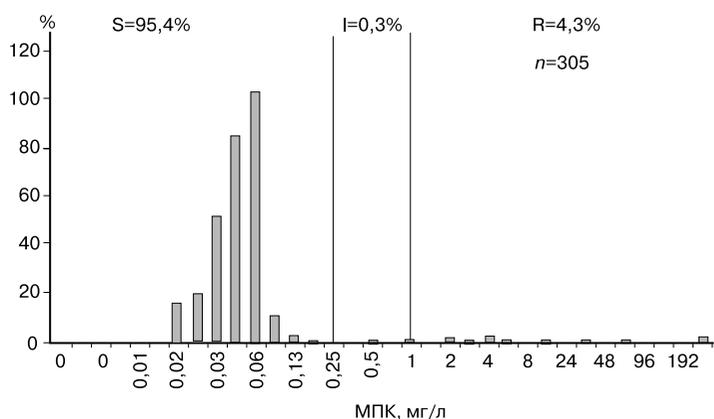


Рис. 7. Распределение исследованных штаммов *S. pneumoniae* по МПК кларитромицина

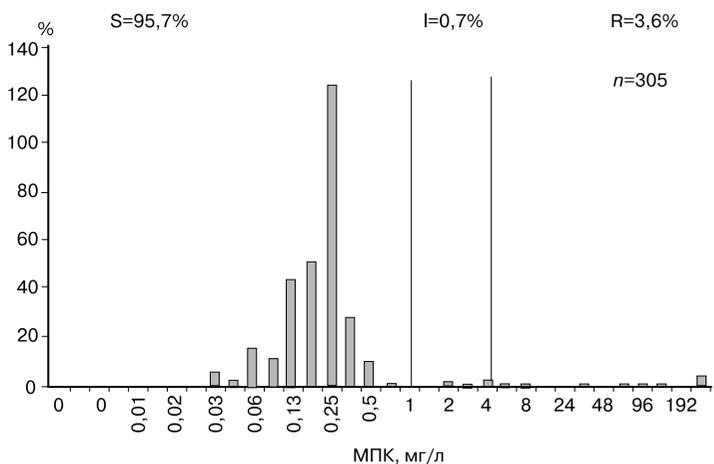


Рис. 8. Распределение исследованных штаммов *S. pneumoniae* по МПК рокситромицина

нако рост резистентности к этим антибактериальным препаратам ограничивает их применение в клинической практике.

Так, устойчивость пневмококка к макролидам в Испании и Турции составила 15 – 17%, а во Фран-

ции и Венгрии превышает 25% [4, 11, 20]. По данным Alexander Project, резистентность к эритромицину в 1992–1993 гг. составила 12,2% [12]. В 1996 г. самая высокая устойчивость к эритромицину наблюдалась в Гонконге – 68,2% [3].

Резистентность к макролидам нередко превалирует над устойчивостью к пенициллину [3]. По нашим данным, резистентность к макролидным антибиотикам также была выше, чем к пенициллину, и составила 4,4–4,6%. Однако отмечались региональные отличия. Так, в Смоленске выявлен 1,1% устойчивых к эритромицину пневмококков против 17,1% в Ярцево. Значения МПК₉₀ кларитромицина были несколько ниже, чем у эритромицина и рокситромицина, и составили 0,064, 0,125 и 0,38 мкг/мл соответственно, что согласуется с литературными данными [7, 30].

Пневмококки с повышенными значениями МПК пеницилина часто устойчивы к макролидам [9]. В нашем исследовании от 39,1 до 43,5% штаммов пневмококков с промежуточным уровнем устойчивости к пенициллину были резистентны к макролидам. Кроме того, к макролидным антибиотикам были резистентны пневмококки, чувствительные к пенициллину: 5,9% – в Ярцево, 2,8% – в Москве.

Данные о сохранении чувствительности к пенициллину резистентных к эритромицину изолятов получены при проведении подобного исследования в Италии [26]. Отсутствие закономерной связи между устойчивостью к пенициллину и макролидам у *S. pneumoniae* обуславливает необходимость параллельного тестирования пневмококков к этим препаратам.

Наиболее тревожной является низкая активность ко-тримоксазола против штаммов *S. pneumoniae*. Общий уровень устойчивости пневмококков к ко-тримоксазолу в нашем исследовании составил 53,4% и колебался от 43,8 до 70,9% в различных регионах, значительно превосходя показатели в США – 11% [5] и в Европе – 25% [5]. В Венгрии к ко-тримоксазолу были устойчивы 30,4% пенициллиночувствительных и 68,4% пенициллинорезистентных изолятов, в Испании – 28,6% пенициллиночувствительных пневмококков и 82,2% с промежуточным уровнем устойчивости к пенициллину [20, 18].

По суммарным данным, полученным в Alexander Project, частота резистентных к ко-три-

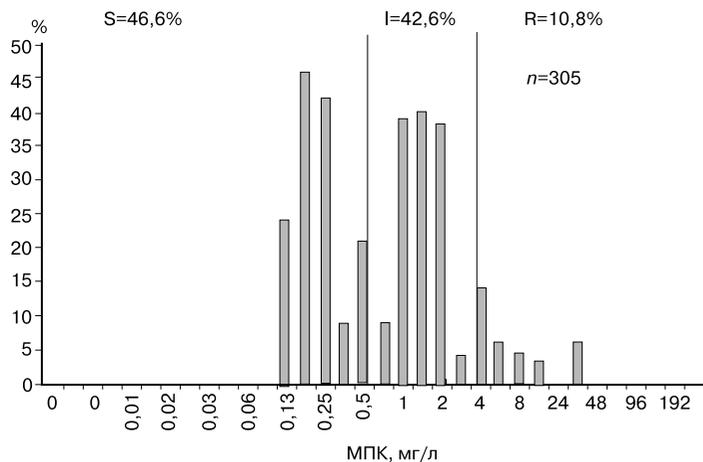


Рис. 9. Распределение исследованных штаммов *S. pneumoniae* по МПК ко-тримоксазола

но устойчивые пневмококки составили 15% из 180 обследованных здоровых носителей в Дурбане и 56% из 315 – в Йоханнесбурге [1].

Интерес представляют данные, полученные при типировании пневмококков. Серотипы 23, 19, 9, определенные у штаммов *S. pneumoniae* в России, распространены среди назофарингеальных изолятов в Испании [18], а 19, 23 и 14 – в Израиле [17]. Причем частота штаммов этих серотипов, по данным зарубежных авторов, увеличилась в течение последних 5 лет [17]. Эти микроорганизмы обычно обладают множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам. В нашем исследовании 5 пневмококков 14 серотипа, из которых 3 штамма, выделенные у детей в Ярцево, и

Таблица 8. Чувствительность к антибиотикам *S. pneumoniae* с промежуточным уровнем устойчивости к пенициллину ($n = 23$)

Антибиотик	Чувствительный, %	Умеренно резистентный, %	Резистентный, %	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Амоксициллин/клавуланат	100,0	0	0	0,064	0,38
Цефаклор	–	–	–	0,5	4,0
Эритромицин	56,5	4,4	39,1	0,125	16,0
Кларитромицин	60,9	0	39,1	0,064	24,0
Рокситромицин	–	–	–	0,25	128,0
Ко-тримоксазол	17,4	60,9	21,7	1,5	16,0

моксазолу пневмококков значительно выше у штаммов, высокорезистентных к пенициллину, по сравнению с чувствительными изолятами. Так, в 1996 г. к ко-тримоксазолу были устойчивы 17,6% пневмококков, чувствительных к пенициллину, 45,6% изолятов, имеющих промежуточную устойчивость к пенициллину, и 82,7% пневмококков, высокорезистентных к пенициллину [8]. Эти данные свидетельствуют о необходимости ограничить использование ко-тримоксазола для лечения инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике.

Множественная устойчивость к антибактериальным препаратам у пневмококков в нашей стране не является проблемой, поскольку только 2% всех исследованных штаммов обладали резистентностью к 3 и более антибактериальным препаратам. Эти данные отличаются от результатов, полученных, например, в Южной Африке, где множествен-

но устойчивые пневмококки составили 15% из 180 обследованных здоровых носителей в Дурбане и 56% из 315 – в Йоханнесбурге [1].

Таким образом, резистентность пневмококков к пенициллину и другим β -лактамам пока не является существенной проблемой для России. В то же время заслуживает большого внимания резистентность к ко-тримоксазолу.

Активность макролидных антибиотиков варьирует в различных регионах, но устойчивость к ним не достигает высоких показателей. Однако, учитывая неоднородность популяций в различных регионах и рост устойчивости пневмококков к антибиотикам в странах Европы в течение последних 30 лет, необходимы дальнейшие эпидемиологические исследования в целях своевременного выявления изменения чувствительности пневмококков в России.

Литература

1. Appelbaum P.C. Antibiotic-resistant pneumococci – facts and fiction // J. Chemother. – 1994. – Vol. 6. – P. 7–16.
2. Appelbaum P.C. New prospects for antibacterial agents against multidrug-resistant pneumococci // Microb. Drug. Resist. – 1995. – Vol. 1. – P.43–48.
3. Baquero F. Evolving resistance patterns of Streptococcus pneumoniae: a link with long-acting macrolide consumption? 1992–1996 // J. Chemother. – 1999. – Vol. 11. – P. 35–43.

4. Baquero F., Loza E., Negri C. et al. Penicillin resistance in *S. pneumoniae* and in vitro activity of selected oral antibiotics in Europe // *Infect. Med.* – 1993. – Vol. 10, D. – P. 25–32.
5. Baquero F. Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1996. – Vol. 38, A. – P. 117–132.
6. Coffey T.J., Dowson C.G., Daniels M. Spratt B.G. Genetics and molecular biology of β -lactam-resistant pneumococci // *Microb. Drug. Resist.* – 1995. – Vol. 1. – P. 29–34.
7. Ednie L.M. Visalli M.A., Jacobs M.R. Appelbaum P.C. Comparative activities of clarithromycin, erythromycin, and azithromycin against penicillin-susceptible and penicillin-resistant pneumococci // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1996. – Vol. 40. – P. 1950–1952.
8. Felmingham D., Washington J. The Alexander Project Group. Trends in the antimicrobial susceptibility of bacterial respiratory tract pathogens – findings of the Alexander Project 1992–1996 // *J. Chemother.* – 1999. – Vol. 11. – P. 5–21.
9. Friedland I.R., McCracken G.H. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P. 377–382.
10. Fuchs P.C., Barry A.L., Brown S.D. and the antimicrobial susceptibility testing QC group. Interpretive criteria and quality control parameters for testing of susceptibilities of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* to trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole // *J. Clin. Microbiol.* – 1997. – Vol. 35. – P. 125–131.
11. Geslin P., Buu-Hoi A, Flemaux A. Acar J.F. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an epidemiological survey in France, 1970–1990 // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 15. – P. 95–98.
12. Goldstein F. W., Acar J. F. & The Alexander Project Collaborative Group (1996). Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae*: results of a 1992–93 Western Europe and USA collaborative surveillance study // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1996. – Vol. 38, A. – P. 71–84.
13. Gruneberg R. N., Felmingham D. & The Alexander Project Group. Results of the Alexander Project: a continuing multicenter study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired lower respiratory tract bacterial pathogens // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 25. – P. 169–181.
14. Jacoby G. A. Prevalence and resistance mechanisms of common bacterial respiratory pathogens // *Clin. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 18. – P. 951–957.
15. Johnston N.J., Azavedo J.C., Kellner J.D., Low D.E. Prevalence and characterization of the mechanisms of macrolide, lincosamide, and streptogramin resistance in isolates of *Streptococcus pneumoniae* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – Vol. 42. – P. 2425–2426.
16. Jorgensen J.H. Doern G.V., Maher L.A. et al. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* in the United States // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1990. – Vol. 34. – P. 2075–2080.
17. Klugman K.P., Friedland I.R. Antibiotic-resistant pneumococci in pediatric disease // *Microb. Drug. Resist.* – 1995. – Vol. 1. – P. 5–8.
18. Linares J., Pallares R., Alonso T. et al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge hospital, Barcelona, Spain (1979–1990) // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 15. – P. 99–105.
19. Lonks J.R. Medeiros A.A. High rate of erythromycin and clarithromycin resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from blood cultures from Providence, R.I. // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1993. – Vol. 37. – P. 1742–1745.
20. Marton A. Pneumococcal antimicrobial resistance: the problem in Hungary // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 15. – P. 106–111.
21. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard // NCCLS document M7–A4. – 1997. – P. 17.
22. Nelson C.T., Mason E.O., Kaplan S.L. Activity of oral antibiotics in middle ear and sinus infections caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: implications for treatment // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1994. – Vol. 13. – P. 585–589.
23. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighth informational supplement // NCCLS document M100-S8. – 1998. – P. 18.
24. Privitera G. Penicillin Resistance among *Streptococcus pneumoniae* in Europe // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 19. – P. 157–161.
25. Report of the Comite de l'antibiogramme de la Societe francaise de microbiologie // *Clin. Microbiol. Infect.* – 1996. – Vol. 2. – P. 46–49.
26. Ronchetti M.P. Merolla R., Bajaksouzian S. et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* from children attending day-care centers in a central Italian city // *Clin. Microbiol. Infect.* – 1998. – Vol. 4. – P. 622–626.
27. Smith G.M., Slocombe B., Abbott K.H., Mizen L.W. Activity of amoxicillin-clavulanate against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in an experimental respiratory infection model in rats // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1998. – Vol. 42. – P. 813–817.
28. Syrogiannopoulos G.A., Grivea I.N., Beratis N.G. et al. Resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* from carriers attending day-care centers in Southwestern Greece // *Clin. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 25. – P. 188–194.
29. Thornsberry C., Brown S.D., Yee Y.C. Increasing penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in the U.S. Effect on susceptibility to oral cephalosporins // *Infect. Med.* – 1993. – Vol. 10, D. – P. 15–24.
30. Visalli M.A., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Susceptibility of penicillin-susceptible and resistant pneumococci to dirithromycin compared with susceptibilities to erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and clindamycin // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1997. – Vol. 41. – P. 1867–1870.