



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacsmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: [4812]45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2021.

Содержание

Болезни и возбудители

- 5 Синопальников А.И.
Пандемия COVID-19 – «пандемия» антибактериальной терапии
- 17 Руднов В.А., Багин В.А., Бельский Д.В., Астафьева М.Н., Невская Н.Н., Колотова Г.Б., Розанова С.М., Быкова Т.И.
Современный портрет вентилятор-ассоциированной инфекции нижних дыхательных путей: этиология и проблемы диагностики
- 27 Рузанов Д.Ю., Скрягина Е.М., Буйневич И.В., Гопоняко С.В., Баласанянц Г.С., Химова Е.С.
Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагаем в ногу?

Антимикробные препараты

- 44 Палагин И.С., Перепанова Т.С., Пушкарь Д.Ю., Козлов Р.С.
Война и мир: непростое лечение инфекций мочевых путей и фосфомицина трометамол
- 55 Перепанова Т.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А.
Терапевтическое применение бактериофагов: назад в будущее

Рекомендации

- 66 Жестков А.В., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Мартинович А.А., Хайкина Е.В.
Обзор международных клинических рекомендаций по терапии инфекций легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями

Опыт работы

- 92 Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Трушин И.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С.
In vitro активность тиамфеникола в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*
- 100 Ярец Ю.И., Шевченко Н.И., Еремин В.Ф., Ковалев В.О.
Локальный микробиологический мониторинг как основа определения этиологической значимости условных патогенов: результаты анализа данных на примере отделения ожоговой реанимации

In vitro активность тиамфеникола в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*

Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Трушин И.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Натали Владимировна Иванчик
Эл. почта: natali.ivanchik@antibiotic.ru

Ключевые слова: тиамфеникол, хлорамфеникол, инфекции дыхательных путей, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Конфликт интересов: статья подготовлена при финансовой поддержке компании Zambon. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Zambon.

Внешнее финансирование: исследование поддержано грантом, предоставленным компанией Zambon.

Цель. Изучить *in vitro* активность тиамфеникола в сравнении с другими клинически используемыми антимикробными препаратами в отношении клинических изолятов *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Haemophilus influenzae*.

Материалы и методы. В исследование было включено 875 изолятов, выделенных из клинического материала у взрослых и детей с клиническими признаками инфекций различной локализации в 20 городах России с января 2018 г. по декабрь 2019 г. Среди протестированных изолятов 126 – *H. influenzae*, 389 – *S. pneumoniae* и 360 – *S. pyogenes*. Определение чувствительности к антимикробным препаратам проводили методом микроразведений в бульоне в соответствии с ISO 20776-1:2006. Результаты тестирования интерпретировали на основании пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности (EUCAST, v11.0, 2021).

Результаты. Для 94,4% штаммов *H. influenzae* МПК тиамфеникола не превышала 2 мг/л, МПК₅₀ и МПК₉₀ составили соответственно 0,5 мг/л и 1 мг/л. В отношении 76,9% штаммов *H. influenzae*, устойчивых к ампициллину, МПК тиамфеникола не превышала 2 мг/л. Для 96,7% штаммов *S. pneumoniae* МПК тиамфеникола находилась в диапазоне 0,06 – 2 мг/л, МПК₅₀ составила 0,5 мг/л, МПК₉₀ – 2 мг/л. МПК тиамфеникола для 90,6% штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину (МПК пеницилина > 0,06 мг/л) не превышала 2 мг/л. 88,1% штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к эритромицину, характеризовались высоким уровнем чувствительности к тиамфениколу (МПК ≤ 2 мг/л). МПК тиамфеникола для 96,1% штаммов *S. pyogenes* не превышала 8 мг/л, МПК₅₀ и МПК₉₀ составили соответственно 2 мг/л и 4 мг/л.

Выводы. Тиамфеникол характеризовался относительно высокой, сопоставимой с таковой хлорамфеникола, *in vitro* активностью в отношении протестированных штаммов *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, в том числе в отношении штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину.

Original Article

In vitro activity of thiamphenicol against *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* clinical isolates

Ivanchik N.V., Sukhorukova M.V., Chagaryan A.N., Trushin I.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Natali V. Ivanchik
E-mail: Natali.Ivanchik@antibiotic.ru

Key words: thiamphenicol, chloramphenicol, respiratory tract infections, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Conflicts of interest: this article is supported by Zambon. The opinion expressed in the article is that of the authors and may not reflect the opinions of Zambon.

External funding source: the study was supported by the grant from Zambon.

Objective. To determine *in vitro* activity of thiamphenicol and other clinically available antimicrobials against clinical isolates of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*.

Materials and methods. We included in the study 875 clinical isolates from 20 Russian cities during 2018–2019. Among tested strains, 126 were *H. influenzae*, 389 – *S. pneumoniae*, 360 – *S. pyogenes*. Antimicrobial susceptibility testing was performed using broth microdilution method according to ISO 20776-1:2006. AST results were interpreted according to EUCAST v.11.0 clinical breakpoints.

Results. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of thiamphenicol did not exceed 2 mg/L for 94.4% of *H. influenzae* strains (MIC₅₀ and MIC₉₀ were 0.5 and 1 mg/L, respectively). Thiamphenicol was active against 76.9% of ampicillin-resistant *H. influenzae* strains (MIC of thiamphenicol < 2 mg/L). The MIC of thiamphenicol was in the range of 0.06–2 mg/L for 96.7% of *S. pneumoniae* strains (MIC₅₀ and MIC₉₀ were 0.5 and 2 mg/L, respectively). The MIC of thiamphenicol for 90.6% of *S. pneumoniae* strains with reduced susceptibility to penicillin (MIC of penicillin > 0.06 mg/L) did not exceed 2 mg/L. A total of 88.1% of *S. pneumoniae* strains resistant to erythromycin were highly susceptible to thiamphenicol (MIC < 2 mg/L). The MIC of thiamphenicol did not exceed 8 mg/L for 96.1% of *S. pyogenes* strains (MIC₅₀ and MIC₉₀ were 2 and 4 mg/L, respectively).

Conclusions. Thiamphenicol was characterized by relatively high *in vitro* activity, comparable to that of chloramphenicol, against tested strains of *H. influenzae*, *S. pneumoniae* and *S. pyogenes*, including *S. pneumoniae* isolates with reduced susceptibility to penicillin.

Иванчик Н.В. и соавт.

Введение

Тиамфеникол относится к группе амфениколов и является метил-сульфонильным аналогом хлорамфеникола. Амфениколы оказывают бактериостатическое действие, обусловленное нарушением синтеза белка рибосомами. Хлорамфеникол характеризуется активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, сальмонелл, шигелл, возбудителей дифтерии, коклюша, сибирской язвы, бруцеллеза, чумы. К хлорамфениколу также природно чувствительны спирохеты, риккетсии, актиномицеты, спорообразующие и неспорообразующие анаэробы, включая *Bacteroides fragilis*. В целом, исходя из *in vitro* активности, хлорамфеникол мог бы быть одним из стандартных альтернативных вариантов терапии внебольничных бактериальных инфекций дыхательных путей. Однако его клиническое применение в настоящее время резко ограничено, поскольку хлорамфеникол вызывает серьезные нежелательные реакции и в первую очередь оказывает токсическое влияние на костный мозг [1]. Тиамфеникол, обладая сходной *in vitro* активностью, в отличие от хлорамфеникола характеризуется значительно меньшей миелотоксичностью и гепатотоксичностью, так как при синтезе тиамфеникола была проведена замена нитрогруппы (NO_2) на метилсульфоновую группу ($\text{CH}_3\text{-SO}_2$). Таким образом, низкая токсичность и природный спектр активности тиамфеникола предполагают потенциальную возможность его применения при бактериальных инфекциях дыхательных путей, в том числе при лечении обострений хронического бронхита и хронической obstructивной болезни легких [2].

Тиамфеникол входит в состав комбинированного препарата тиамфеникола глицинат ацетилцистеината, оказывающего антибактериальное и отхаркивающее действие. Согласно инструкции, показаниями для применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината являются бронхит, пневмония, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, абсцесс легких, эмфизема легких, бронхолит, катаральный и гнойный отит, гайморит, фарингит, ларинготрахеит, послеоперационные респираторные осложнения, подготовка к бронхоскопии, бронхографии, аспирационному дренированию. В клинической практике тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат стал применяться для лечения пациентов с бронхолегочной патологией с 1966 г., однако вначале препарат был доступен лишь для приема внутрь. Позднее были выявлены преимущества тиамфеникола при его местном (аэрозольном) пути введения [3–6].

Из-за достаточно частого клинического использования тиамфеникола глицинат ацетилцистеината в нашей стране необходима оценка активности тиамфеникола в отношении российских изолятов бактериальных возбудителей инфекций дыхательных путей.

К сожалению, оценка чувствительности респираторных патогенов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *S. pyogenes*) к тиамфениколу в сравнении с другими препаратами вызывает сложности, поскольку в совре-

менных версиях рекомендаций Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) и Института по клиническим лабораторным стандартам США (CLSI) отсутствуют соответствующие критерии интерпретации результатов определения чувствительности для данного препарата. В связи с отсутствием общепринятых критериев для определения клинической категории чувствительности сравнительная оценка активности тиамфеникола с другими антимикробными препаратами (АМП) должна основываться на сравнении значений минимальной подавляющей концентрации (МПК). Однако следует отметить, что использование значений МПК в качестве основного показателя потенциальной эффективности препарата в отрыве от фармакокинетических и остальных фармакодинамических параметров является недостаточным.

Цель данного исследования — изучение *in vitro* активности тиамфеникола в сравнении с другими клинически используемыми АМП в отношении *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*, выделенными у пациентов с клиническими признаками инфекций дыхательных путей и инфекций другой локализации в различных регионах России.

Материалы и методы

Источники бактериальных изолятов

В исследование было включено 875 изолятов бактерий, выделенных из клинического материала у взрослых и детей с клиническими признаками инфекций дыхательных путей, глаз и их придатков, центральной нервной системы, кожи и мягких тканей, костей и суставов и др. в 20 городах России (Волгоград, Екатеринбург, Казань, Москва, Набережные Челны, Новороссийск, Новосибирск, Омск, Пермь, Петрозаводск, Северск, Смоленск, Сургут, Тольятти, Томск, Тюмень, Ульяновск, Южно-Сахалинск, Якутск, Ярославль) с января 2018 г. по декабрь 2019 г.

Видовая идентификация и хранение изолятов

Выделение и первичная идентификация бактериальных изолятов проводилась в локальных микробиологических лабораториях центров-участников исследования. Все изоляты должны были соответствовать клинико-лабораторным критериям этиологической значимости, т.е. были выделены от пациентов с симптомами инфекции из соответствующего клинического материала. Транспортировка изолятов в центральную лабораторию (НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск) осуществлялась на модифицированной среде Дорсэ [7].

В центральной лаборатории (НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск) проводилась оценка соответствия присланных изолятов критериям включения на основании анализа информации, зарегистрированной в индивидуальной регистрационной карте.

Все полученные изоляты *S. pyogenes* и *H. influenzae* были повторно идентифицированы до вида с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии (Microflex-IT, Biotyper System, Bruker Daltonics, Германия) с учетом морфологии колоний на кровяном или шоколадном (для *H. influenzae*) агаре (HEM, Россия). Изоляты *S. pneumoniae* были идентифицированы с учетом морфологии колоний на кровяном агаре (HEM, Россия), наличия α -гемолиза, отрицательной каталазной реакции, чувствительности к оптохину (диски с оптохином, OXOID, Великобритания) и положительных результатов латекс-агглютинации с использованием набора DrySpot для диагностики *Streptococcus pneumoniae*/Pneumo (OXOID, Великобритания). До момента определения чувствительности к АМП все изоляты хранили в пробирках с триптиказо-соевым бульоном (bioMerieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре -70°C . Контаминированные и нежизнеспособные изоляты были исключены из исследования.

Определение чувствительности к АМП

Определение чувствительности к АМП проводилось методом последовательных микроразведений в катион-сбалансированном бульоне Мюллера – Хинтона (BD, США) с добавлением лизированной лошадиной крови (итоговая концентрация 5%) (E&O Laboratories Ltd, Шотландия) и бета-никотинамидадениндинуклеотида 20 мг/л (Fluka, BioChemika, Швеция) в соответствии с рекомендациями EUCAST (v11.0), стандартом ИСО 20776-1 [8–10]. Категории чувствительности изолятов к АМП определяли на основании пограничных значений МПК в соответствии со стандартами EUCAST v.11.0 (2021 г.) [11]. Для контроля качества определения чувствительности параллельно с исследуемыми изолятами тестировались международные контрольные штаммы: при тестировании *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* – штамм *S. pneumoniae* ATCC 49619, при тестировании *H. influenzae* – штамм *H. influenzae* ATCC 49766.

Обработка данных и статистический анализ

Полученные результаты вносились в электронном виде в компьютерную базу данных методом двойного ввода. Определена доля чувствительных, чувствительных при увеличенной экспозиции и резистентных изолятов, значения МПК₅₀, МПК₉₀, диапазон МПК, минимальные и максимальные значения МПК для каждой комбинации микроорганизм/АМП.

Результаты

Всего в исследование включено 875 штаммов. Видовой состав протестированных штаммов представлен в Таблице 1. Штаммы были выделены от пациентов в возрасте от 0 до 89 лет, из которых 388 были женского пола (44,3%), 483 – мужского пола (55,2%), в 4 случаях пол не был указан (0,5%).

Распределение исследованных изолятов в зависи-

Таблица 1. Количество штаммов различных видов, включенных в исследование

Микроорганизм	Количество штаммов
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	389
<i>Streptococcus pyogenes</i>	360
<i>Haemophilus influenzae</i>	126

Таблица 2. Распределение исследованных изолятов в зависимости от вида клинического материала

Клинический материал	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>H. influenzae</i>
	Количество изолятов, %		
Мокрота, бронхо-альвеолярный лаваж	47,0	0	71,5
Мазок из глотки	0	63,6	0
Пунктат/аспира́т синуса	28,3	0,8	9,5
Отделяемое среднего уха	10,8	10,8	3,2
Отделяемое глаз	6,2	0	10,3
Кровь	2,6	0	1,6
Ликвор	2,3	0	0
Раневое отделяемое	0	18,3	0
Другие	2,8	6,5	3,9

мости от вида клинического материала представлено в Таблице 2.

Результаты определения чувствительности (распределение МПК, МПК₅₀, МПК₉₀, % штаммов по категориям чувствительности) исследованных изолятов к тиамфениколу и другим АМП представлены в Таблицах 3–5. На Рисунках 1, 3, 5 представлено распределение МПК тиамфеникола и хлорамфеникола для изолятов *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*.

Haemophilus influenzae

Тиамфеникол характеризовался достаточно высокой *in vitro* активностью в отношении протестированных штаммов *H. influenzae*. Для 119 (94,4%) штаммов МПК тиамфеникола не превышала 2 мг/л, МПК₅₀ и МПК₉₀ составили соответственно 0,5 мг/л и 1 мг/л. Максимальная МПК тиамфеникола – 32 мг/л – была обнаружена у 5 (3,97%) изолятов (Таблица 3). Активность тиамфеникола в отношении *H. influenzae* была сравнима с активностью хлорамфеникола, о чем свидетельствуют распределения МПК и сопоставимые значения МПК₅₀ и МПК₉₀ (Рисунок 1). Тиамфеникол проявлял активность в отношении ряда штаммов *H. influenzae*, устойчивых к ампициллину, МПК тиамфеникола для 10 (76,9%) из 13 резистентных к ампициллину штаммов не превышала 2 мг/л. Активность тиамфеникола не зависела от наличия устойчивости к АМП других групп.

Таблица 3. Распределение МПК для штаммов *H. influenzae* (n = 126)

Антибиотик	% изолятов со значением МПК, мг/л														% изолятов по категориям			МПК, мг/л									
	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	128	Ч	У	Р	50%	90%								
Азитромицин [ЕСОFF]	2,4 4,8 26,2 56,4 7,1 2,4 0,8														99,2	0	0,8	0,5	1								
Ампициллин*	0,8 13,5 8,7 30,2 20,6 15,9 1,6 2,4 1,6 3,2 1,6														89,7	0	10,3	0,25	2								
Амоксициллин/клавуланат**	3,2 3,2 4,8 19,8 39,7 21,4 4,8 0,8 2,4														0	96,8	3,2	0,5	1								
Кларитромицин [ЕСОFF]	23,8 11,9 14,3 8,7 16,7 19,0 3,2 1,6 0,8														99,2	0	0,8	0,5	4								
Ко-тримоксазол	45,2 15,9 4,0 5,6 0,8 8,7 10,3 3,2 1,6 3,2 1,6														71,4	8,7	19,8	0,06	2								
Левифлоксацин	12,7	80,2	2,4	1,6	3,2															96,8	0	3,2	0,016	0,016			
Моксифлоксацин	14,3	80,9	1,6	1,6	1,6															100	0	0	0,016	0,016			
Тетрациклин	2,4 4,0 54,8 37,3 1,6														98,4	0	1,6	0,25	0,5								
Тиамфеникол***	5,6 24,6 7,9 38,1 17,5 0,8 0,8 0,8 4,0														-	-	-	0,5	1								
Цефдиторен***	30,9	49,2	12,7	1,6	4,8	0,8															-	-	-	0,016	0,03		
Цефиксим	10,3	7,1	64,3	11,1	2,4	0,8	2,4	1,6															95,2	0	4,8	0,03	0,06
Цефотаксим	1,6	61,1	26,2	8,7	2,4															100	0	0	0,016	0,06			
Цефтаролин	66,7	23,0	10,3															100	0	0	0,008	0,03					
Цефтибутен	0,8 42,1 42,9 9,5 1,6 0,8 0,8 1,6														97,6	0	2,4	0,06	0,125								
Ципрофлоксацин	97,6	0,8	0,8	0,8															99,2	0	0,8	0,008	0,008				
Хлорамфеникол	0,8 42,9 7,1 39,7 4,0 4,0 1,6														94,4	0	5,6	0,25	0,5								
Эртапенем	4,0	19,1	54,8	15,9	6,4															100	0	0	0,03	0,06			

ЕСОFF – эпидемиологические точки отсечения; Ч – чувствительность; У – чувствительность при увеличенной экспозиции; Р – резистентность.

* Критерии интерпретации для инфекций, кроме менингита.

** Критерии интерпретации для пероральной формы препарата.

*** Современные критерии интерпретации отсутствуют.

Таблица 4. Распределение МПК для штаммов *S. pneumoniae* (n = 389)

Антибиотик	% изолятов со значением МПК, мг/л																% изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	У	Р	50%	90%
Амоксициллин*	76,4 1,8 4,6 1,5 2,1 6,2 4,9 2,1 0,5																86,4	6,2	7,5	0,03	1
Азитромицин	65,8 8,7 1,8 2,8 4,4 1,5 4,1 1,0 0,8 0,3 8,7																79,2	4,4	16,4	0,03	4
Бензилпенициллин*	64,0 14,1 3,1 4,4 5,7 6,9 1,3 0,5																78,2	21,3	0,5	0,03	0,5
Ванкомицин	8,5 15,2 33,4 26,5 14,7 1,8																100	0	0	0,125	0,5
Кларитромицин	76,9 2,6 4,4 5,1 5,4 2,3 3,3																88,9	5,4	5,7	0,03	0,5
Клиндамицин	83,0 3,6 3,3 2,3 0,8 1,8 1,0 0,5 1,3 2,3																93,1	0	6,9	0,03	0,25
Ко-тримоксазол	12,3 18,3 22,1 12,1 11,8 5,1 6,2 5,4 5,7 1,0																76,6	5,1	18,3	0,25	8
Левифлоксацин	3,1 1,8 2,3 4,6 19,0 54,0 13,1 2,1																0	100	0	0,5	1
Линезолид	6,2 13,1 55,8 24,9																100	0	0	0,5	1
Моксифлоксацин	9,3 13,6 63,8 13,4																100	0	0	0,06	0,125
Тетрациклин	7,7 21,3 43,4 2,8 3,3 2,3 4,4 3,6 8,2 1,5 1,3																78,7	2,3	19,0	0,25	16

Окончание таблицы 4

Антибиотик	% изолятов со значением МПК, мг/л															% изолятов по категориям			МПК, мг/л		
	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	У	Р	50%	90%
Тиамфеникол**				9,2	5,1	16,2	20,0	38,0	8,0			0,3		0,3	0,3	2,6	-	-	-	0,5	2
Цефиксим**				26,0	38,8	12,1	5,1	4,6	3,9	3,3	1,5	3,1	1,3		0,3	-	-	-	0,125	2	
Цефтаролин	75,1	4,6	6,4	6,4	5,9	1,5										100	0	0	0,008	0,06	
Цефтибутен**				6,9	2,6	9,8	17,2	14,6	14,6	17,2	4,4	1,0	0,8	0,3	1,0	9,5	0	0	0	1	128
Цефтриаксон	24,2	38,6	15,2	3,9	4,4	3,6	6,2	2,8	0,5		0,8					95,9	3,3	0,8	0,016	0,5	
Хлорамфеникол				3,6	1,5	4,4	10,5	40,6	34,7	2,6	1,3	0,8				99,2	0	0,8	1	2	
Эритромицин			74,8	2,1	3,1	4,6	4,6	2,3	1,0	1,0	1,0			1,0	4,4	0,3	84,6	4,6	10,8	0,03	1
Эртапенем		60,8	16,7	4,6	4,4	3,3	7,7	2,1	0,3	0,3						97,4	0	2,6	0,016	0,5	

Ч – чувствительность; У – чувствительность при увеличенной экспозиции; Р – резистентность.

* Критерии интерпретации для инфекций, кроме менингита.

** Современные критерии интерпретации отсутствуют.

Таблица 5. Распределение МПК для штаммов *S. pyogenes* (n = 360)

Антибиотик	% изолятов со значением МПК, мг/л															% изолятов по категориям			МПК, мг/л		
	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	У	Р	50%	90%
Азитромицин					78,3	1,1	0,6	2,5	1,4	1,1	1,7	1,1	12,2			80	2,5	17,5	0,06	16	
Бензилпенициллин		50,3	48,9	0,3	0,3	0,3										100	0	0	0,008	0,016	
Ванкомицин					0,3	2,8	88,6	8,3								100	0	0	0,5	0,5	
Даптомицин			1,9	1,7	23,9	8,3	55,0	8,6		0,6						99,4	0	0,6	0,25	0,25	
Кларитромицин					80,3	1,9	1,9	0,3		0,6	2,8	0,3	11,9			84,2	0,3	15,5	0,06	16	
Клиндамицин					91,1	5,3	0,8		0,8				1,9			97,2	0	2,8	0,06	0,06	
Ко-тримоксазол					76,1	22,2	1,4			0,3						99,7	0,3	0	0,06	0,125	
Левифлоксацин					1,7	18,1	63,3	9,2	7,8							0	100	0	0,5	1	
Линезолид					3,6	3,3	92,5	0,6								100	0	0	0,5	0,5	
Моксифлоксацин				3,3	28,1	55,0	13,6									100	0	0	0,125	0,25	
Тедизолид				2,5	1,4	94,7	1,4									100	0	0	0,125	0,125	
Тетрациклин					80,3	0,6	4,2	0,3	0,3	0,3	0,8	2,5	10,8			85,3	0,3	14,4	0,125	32	
Тиамфеникол*					1,4	2,8	3,1	5,8	13,9	58,3	10,6	0,3			3,9	-	-	-	2	4	
Хлорамфеникол					0,8	0,3	1,7	13,6	13,3	61,1	5,3			3,1	0,6	0,3	96,1	0	3,9	2	2
Цефтаролин*	70,3	28,9	0,6		0,3											-	-	-	0,004	0,008	
Эритромицин					83,6	0,6	0,3	0,6	2,8	0,3		0,3	11,7			84,4	0,6	15,0	0,06	16	

Ч – чувствительность; У – чувствительность при увеличенной экспозиции; Р – резистентность.

* Современные критерии интерпретации отсутствуют.

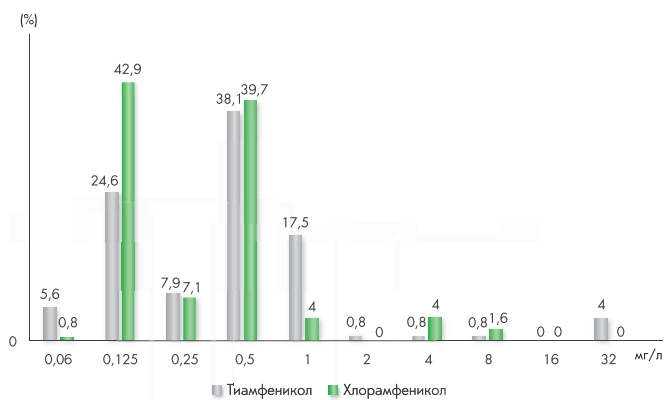


Рисунок 1. Распределение МПК тиамфеникола и хлорамфеникола для изолятов *H. influenzae* (n = 126)

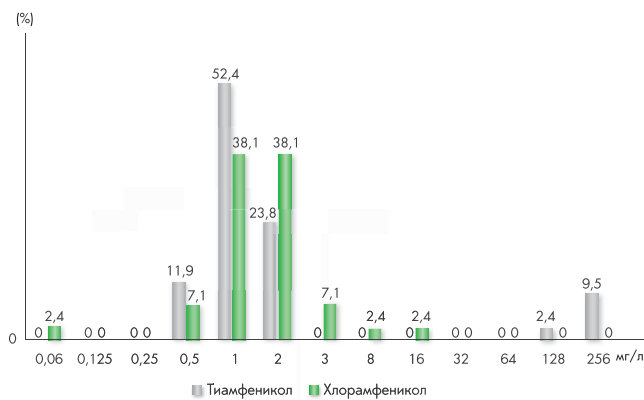


Рисунок 4. Распределение МПК тиамфеникола и хлорамфеникола для изолятов *S. pneumoniae*, резистентных к эритромицину (n = 42)

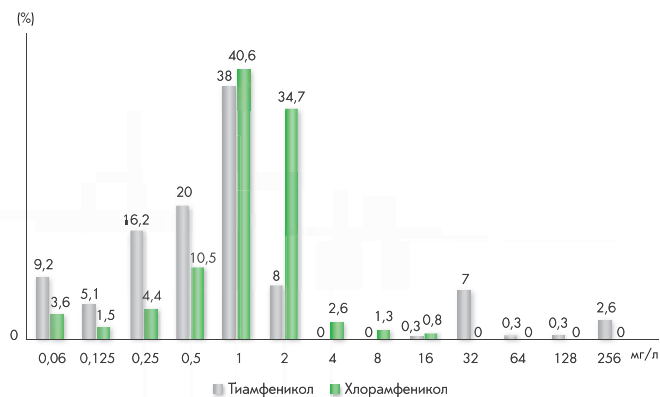


Рисунок 2. Распределение МПК тиамфеникола и хлорамфеникола для изолятов *S. pneumoniae* (n = 389)

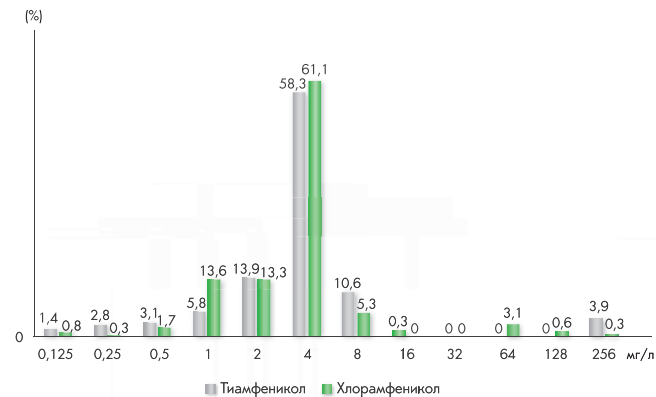


Рисунок 5. Распределение МПК тиамфеникола и хлорамфеникола для изолятов *S. pyogenes* (n = 360)

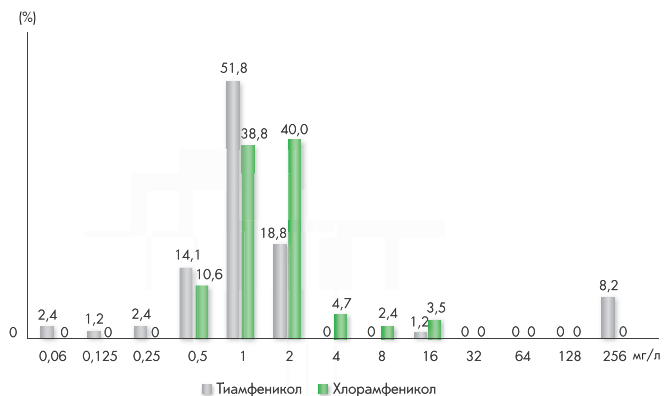


Рисунок 3. Распределение МПК тиамфеникола и хлорамфеникола для изолятов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину (n = 85)

Streptococcus pneumoniae

Тиамфеникол характеризовался достаточно высокой *in vitro* активностью в отношении протестированных штаммов *S. pneumoniae*. Для 376 (96,7%) штаммов МПК находилась в диапазоне 0,06–2 мг/л, МПК₅₀ составила 0,5 мг/л, МПК₉₀ – 2 мг/л (Таблица 4). Значения МПК тиамфеникола > 8 мг/л были обнаружены только у 3,5% изолятов. Активность тиамфеникола в отношении *S. pneumoniae* была сравнима с активностью хлорамфеникола: значения МПК₅₀ и МПК₉₀ у тиамфеникола и хлорамфеникола были сопоставимы и составили соответственно 0,5 мг/л, 2 мг/л, и 1 мг/л, 2 мг/л. Однако 10 из 13 штаммов с МПК тиамфеникола ≥ 16 мг/л сохраняли чувствительность к хлорамфениколу (МПК ≤ 8 мг/л), что наряду с распределением МПК свидетельствует о потенциально несколько более высокой активности хлорамфеникола по сравнению с тиамфениколом в отношении исследованных штаммов пневмококков (Таблица 4, Рисунок 2).

Следует отметить, что тиамфеникол характеризовался высокой активностью в отношении штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину (МПК пенициллина > 0,06 мг/л): МПК тиамфеникола для 77 (90,6%) из 85 штаммов не превышала 2 мг/л (Рисунок 3). Из 42 штаммов, резистентных к эритромицину (Рисунок 4), 37 (88,1%) характеризовались высоким уровнем чувствительности к тиамфениколу (МПК ≤ 2 мг/л). У 31 (91,2%) из 34 штаммов, характеризовавшихся сниженной чувствительностью к пенициллину (МПК > 0,06 мг/л) и резистентностью к эритромицину, МПК тиамфеникола не превышала 2 мг/л.

Streptococcus pyogenes

Тиамфеникол продемонстрировал высокую активность в отношении *S. pyogenes*: МПК для 346 (96,1%) штаммов не превышало 8 мг/л, МПК₅₀ и МПК₉₀ составили соответственно 2 мг/л и 4 мг/л (Таблица 5). Сравнение значений МПК₅₀ и МПК₉₀ и распределений МПК для тиамфеникола и хлорамфеникола (Рисунок 5) свидетельствуют о сопоставимой активности этих препаратов в отношении исследованных штаммов *S. pyogenes*. Высокие значения МПК тиамфеникола в отношении ряда изолятов *S. pyogenes* сочетались с резистентностью к хлорамфениколу, тетрациклину и макролидам. Так, 10 (71,4%) из 14 штаммов с МПК тиамфеникола 128 мг/л были резистентны к эритромицину, кларитромицину, азитромицину, тетрациклину и хлорамфениколу.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о достаточно высокой *in vitro* активности тиамфеникола в отношении протестированных штаммов *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*. В целом *in vitro* активность тиамфеникола в отношении исследованных штаммов была сопоставима с активностью другого амфеникола – хлорамфеникола. Следует отметить, что тиамфеникол характеризовался относительно высокой *in vitro* активностью в отношении протестированных штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину (МПК тиамфеникола не превышала 2 мг/л у 90,6% штаммов, резистентных или чувствительных при увеличенной экспозиции к бензилпенициллину), а также в отношении пневмококков, резистентных к эритромицину (МПК тиамфеникола не превышала 2 мг/л у 88,1% эритромицинорезистентных штаммов). Тиамфеникол был активен в отношении штаммов *H. influenzae*, резистентных к ампициллину (МПК тиамфеникола не превышала 2 мг/л у 76,9% ампициллинорезистентных штаммов).

In vitro активность тиамфеникола, наличие лекарственной формы для местного применения и потенциально более низкая в сравнении с хлорамфениколом токсичность позволяют рассматривать тиамфеникол в качестве возможного варианта для лечения нетяжелых бактериальных инфекций дыхательных путей, в том числе вызванных пневмококками со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину.

Литература

1. A practical guide to antimicrobial chemotherapy. Edited by L.S. Strachunsky. Smolensk. IACMAC, 2007;139-141. Russian. (Практическое руководство по антимикробной химиотерапии. Под редакцией Л.С. Страчунского. Смоленск. МАКМАХ, 2007: 139-141.)
2. Raymond J., Boutros N., Bergeret M. Role of thiamphenicol in the treatment of community-acquired lung infections. *Med Trop (Mars)*. 2004;64 (1):33-38 (in French).
3. Glupczynski Y., Yourassowsky E., Van Der Linden M.P., Crokaert F. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to chloramphenicol and thiamphenicol. *J Antimicrob Chemother*. 1983;11(5):488-489. DOI: 10.1093/jac/11.5.488
4. Albin E., Belluco G., Berton M., Schioppacassi G., Ungheri D. *In vitro* antibacterial activity of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung*. 1999;49(6):533-537. DOI: 10.1055/s-0031-1300456.21
5. Rizzato G. Antibiotics for aerosol intake in respiratory infections: pole position for thiamfenicol. *L'Internista J*. 2001;(9):120-122.
6. Drago L., Fassina M.C., Mombelli B., De Vecchi E., Lombardi A., Gismondo M.R. Comparative effect of thiamphenicol glycinate, thiamphenicol glycinateN-acetylcysteinate, amoxicillin plus clavulanic acid, ceftriaxone and clarithromycin on pulmonary clearance of *Haemophilus influenzae* in an animal model. *Chemotherapy*. 2000;46(4):275-281. DOI: 10.1159/00007299.24
7. Handbook of microbiological media. By Roland M. Atlas. – 2nd. ed.: CRS Press; 1997. 1946 p.
8. ISO 20776-1:2006 Clinical laboratory testing and *in vitro* diagnostic test systems. Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases.
9. National Standard GOST R ISO 20776-1-2010 Clinical laboratory research and *in vitro* diagnostic test systems. Investigation of the susceptibility of infectious agents and assessment of the functional characteristics of products for the study of susceptibility to antimicrobial agents. Part 1. Reference method for laboratory study of the activity of

antimicrobial agents against fast-growing aerobic bacteria that cause infectious diseases. Russian. (Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни.)

10. Media preparation for EUCAST disk diffusion testing and for determination of MIC values by the broth microdilution method. Ver. 6.0_Jaunary 2020. Available at: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/2020_manuals/Media_preparation_v_6.0_EUCAST_AST.pdf. Accessed March, 2021.
11. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST) / Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 10.0, 2020. Available at: www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Accessed March, 2021.