

Динамика распространения резистентности к бета-лактамам среди *Streptococcus pneumoniae* и её клиническая значимость

Т. А. САВИНОВА, С. В. СИДОРЕНКО, С. В. БУДАНОВ, С. А. ГРУДИНИНА

Национальное агентство клинической фармакологии и фармации, Москва
НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург
Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва
Государственный научный центр по антибиотикам, Москва

Dynamics of Beta-Lactams Resistance Distribution in *Streptococcus pneumoniae* and Its Clinical Significance

T. A. SAVINOVA, S. V. SIDORENKO, S. V. BUDANOV, S. A. GRUDININA

National Agency of Clinical Pharmacology Pharmacy, Moscow
Research Institute of Children Infections, St. Petersburg
Scientific Centre of Investigation of Medicinal Products, Moscow
National Research Centre of Antibiotics, Moscow

Введение

Streptococcus pneumoniae относится к ведущим возбудителям широкого круга инфекционных болезней, самыми распространёнными из которых являются отит, синусит, пневмония и обострение хронического бронхита, а наиболее тяжёлой — менингит. Внедрение в начале 40-х годов прошлого столетия в медицинскую практику пенициллина принципиальным образом изменило течение пневмококковых инфекций. Так, по некоторым данным, средняя летальность от пневмококковых пневмоний после начала применения пенициллина снизилась с 30—35% до 5—8% [1]. Снижение летальности при бактериальных формах пневмококковых инфекций оказалось ещё более впечатляющим: с 85 до 15% [2]. К настоящему времени, несмотря на появление новых групп антибактериальных препаратов (тетрациклинов, макролидов и респираторных фторхинолонов), роль пенициллина, а также других бета-лактамов (полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов) в лечении пневмококковых инфекций по-прежнему остаётся ведущей.

Вместе с тем реальное беспокойство вызывает распространение штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к бета-лактамам антибиотикам. Первые данные о пенициллинорезистентных пневмококках, выделенных в Австралии, были опубликованы в 1967 г. [3]. В последующие годы началось быстрое распространение резистентности в различных регионах мира, но к настоящему времени

её уровень в большинстве регионов, вероятно, стабилизировался [4]. В XXI веке на замедление распространения резистентности, скорее всего, начали влиять массовая антипневмококковая вакцинация [5] и мероприятия, направленные на снижение потребления антибиотиков [6]. В московском регионе в период с 1998 по 2003 гг. частота распространения штаммов, не чувствительных к пенициллину, колебалась в пределах 10,9—23,8%, без чётко выраженной тенденции к росту или снижению резистентности [7].

Устойчивость пневмококков к бета-лактамам опосредуется достаточно сложными и не до конца понятными механизмами. К настоящему времени в развитии резистентности однозначно установлена роль модификации генов трёх пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) — ПСБ1а, ПСБ2б и ПСБ2х [8—9]. Модификация, скорее всего, является результатом гомологичной рекомбинации между пневмококками и другими стрептококками, колонизирующими верхние дыхательные пути человека. Продуктами модифицированных генов являются ПСБ со сниженной аффинностью к бета-лактамам. Такие белки сохраняют свою функциональную активность (синтез пептидогликана) в присутствии антибиотиков. В формировании устойчивости обсуждается также возможная роль в модификации ПСБ1б и ПСБ2а [10] некоторых других механизмов.

Критерием чувствительности пневмококков в течение многих лет служила величина МПК пенициллина $\leq 0,06$ мкг/мл. Во многих работах было убедительно показано, что у штаммов с более высокими значениями МПК обнаруживаются модифицированные ПСБ. Однако со второй по-

© Коллектив авторов, 2010

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, ул. Нагатинская, д. 3а. ГНЦА

ловины 90-х годов XX века начали накапливаться данные об отсутствии корреляции между уровнем резистентности пневмококков к пенициллину, аминопенициллинам и цефотаксиму/цефтриаксону и результатом лечения пневмонии. Одной из первых работ, посвящённых этой проблеме, была публикация R. Pallares и соавт. [11], показавших, что применение перечисленных антибиотиков при пневмонии, вызванной устойчивыми штаммами, было столь же эффективным, как и при заболеваниях, вызванных чувствительными штаммами.

Причина несоответствия между чувствительностью пневмококков к бета-лактамам *in vitro* и их бактериологической и клинической эффективностью была установлена после разработки теории взаимодействия фармакокинетики и фармакодинамики антибиотиков. W. Craig в эксперименте показал, что бактериологическая эффективность бета-лактамов зависит от времени (выраженного в % от длительности интервала дозирования), в течение которого концентрация антибиотика в очаге инфекции превышает значение его МПК в отношении возбудителя — $T > \text{МПК}$. Цефалоспорины обеспечивают наибольший антибактериальный эффект при $T > \text{МПК} = 60\text{—}70\%$, пенициллины — при $40\text{—}50\%$, карбапенемы — при 40% [12—17]. Следует, однако, отметить, что эти значения нельзя признать окончательно установленными.

Практически важным результатом перечисленных теоретических и экспериментальных исследований стали новые подходы к оптимизации режимов дозирования антибактериальных препаратов и обоснованию критериев чувствительности бактерий. В настоящее время фармакодинамические методы обоснования критериев чувствительности используются ведущими международными организациями: Институтом клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institution — CLSI), а также Европейским комитетом по оценке антибиотикочувствительности (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST). Причем наиболее последовательно эти подходы реализуются в деятельности EUCAST (www.eucast.org).

В своей деятельности EUCAST руководствуется чётким разделением понятий микробиологической и клинической чувствительности/устойчивости микроорганизмов. Для характеристики микробиологической чувствительности/устойчивости бактерий EUCAST предлагает использовать понятия «дикий» тип (wild type) и «недикий» тип (non-wild type):

- к «дикому» типу относят микроорганизмы, не имеющие мутационных или других приобретённых механизмов устойчивости к конкретному антибактериальному препарату;

- к «нединому» типу относят микроорганизмы, обладающие мутационными или другими приобретёнными механизмами устойчивости к конкретному антибактериальному препарату;

- в качестве критерия для отнесения микроорганизма к одному из приведённых типов используют значения МПК антибактериальных препаратов, получившие название «эпидемиологические значения отсечения» (epidemiological cut-off values). Значения отсечения для конкретных препаратов являются постоянными видовыми признаками микроорганизмов и не зависят от изменяющихся обстоятельств.

Для определения значений отсечения EUCAST собирает из различных источников данные о распределении МПК для всего многообразия взаимоотношений (связей) микроб — антибиотик, при этом жёстким требованием является проведение исследований по стандартным процедурам CLSI или EUCAST. Полученные данные обрабатываются с использованием ряда статистических методов [18].

Определение точек отсечения является первым этапом в обосновании клинических критериев чувствительности. Далее на основании фармакодинамических расчётов EUCAST определяет соответствующие критерии, а затем, после учёта других факторов, обосновывает видоспецифические критерии чувствительности. Для обоснования видоспецифических критериев EUCAST использует всю совокупность данных о механизмах, генетических и фенотипических маркерах резистентности, о фармакокинетики и фармакодинамике препаратов в эксперименте и клинике и, наконец, об их бактериологической и клинической эффективности при инфекциях человека, вызванных бактериями с известными МПК [19].

CLSI предлагает только клинические критерии чувствительности, процедура их обоснования заключается в экспертной оценке данных, представляемых компаниями — разработчиками антибактериальных препаратов. В последние годы CLSI в своей деятельности шире привлекает другие источники информации, в том числе и фармакодинамические расчёты. В связи с этим многие критерии чувствительности подвергаются пересмотру. Так, в течение 2001—2008 гг. были пересмотрены критерии чувствительности *S.pneumoniae* к бета-лактамам.

Целью данной работы является анализ данных о распространении в Российской Федерации резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди *S.pneumoniae* и интерпретация результатов с точки зрения их значимости для обоснования эффективной эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

Таблица 1. Распределение штаммов по регионам и периодам выделения

Регион	1998—1999 гг.	2000—2001 гг.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.
Москва, Ярославль	190	239	214	238	301	253	253	81
С.-Петербург	—	—	—	—	31	101	48	6
Томск	—	—	—	—	88	112	67	13
Иркутск	—	—	—	—	162	131	90	5

Таблица 2. Критерии чувствительности (МПК в мкг/мл) *S.pneumoniae* к бета-лактамам антибиотикам

Антибиотики	Источник выделения штамма	Критерии EUCAST			Критерии CLSI (S≤/R≥)
		значение отсечения (дикий тип)	фармакодинамические (S≤/R>*)	видоспецифические (S≤/R>)	
Пенициллин	Ликвор	0,06	0,25/2,0	0,06/0,06	0,06/0,12
	Другие			0,06/2,0	2/8
Амоксициллин	—	0,06	2/8	—**	2/8
Цефуроксим натрия	—	0,12	4/8	0,5/1	0,5/2
Цефуроксим аксетил	—	0,12	Нет	0,25/0,5	1/4
Цефотаксим, цефтриаксон	Ликвор	0,06	1/2	0,5/2	0,5/2
	Другие				1/4

Примечание. * — по рекомендациям EUCAST, штаммы считаются устойчивыми при величине МПК, выше приведённой в таблице, а по рекомендациям CLSI — при величине МПК, большей или равной табличной. ** — используются результаты оценки чувствительности к пенициллину.

Материал и методы

В исследование были включены клинически значимые штаммы *S.pneumoniae*, выделенные в течение 2001—2007 гг. в лабораториях лечебных учреждений Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля, Томска и Иркутска. Источниками выделения бактерий были: мокрота, аспираты из синуса и среднего уха, мазки из зева, кровь, спинномозговая и плевральная жидкости и др. Данные о количестве штаммов, выделенных в отдельных регионах, в различных временные периоды, приведены в табл. 1.

Выделенные в лечебных учреждениях штаммы хранили в сывороточном агаре при температуре -20°C и -80°C. В конце каждого месяца, после пассажа, свежесозрелые суточные изоляты помещали в транспортную среду Amies и доставляли в лабораторию микробиологических исследований Государственного научного центра по антибиотикам, где осуществлялся контроль чистоты культуры, идентификация, а также проводилась оценка чувствительности к антибиотикам. Идентификацию *S.pneumoniae* осуществляли на основании культуральных и морфологических свойств, отрицательных результатов каталазного теста, чувствительности к оптохину, положительных результатов агглютинации с использованием набора Slidex pneumo-Kit (BioMerieux), а также с помощью Crystal Gram-Positive (BBL).

Определение чувствительности *S.pneumoniae* к антибактериальным препаратам проводили методом микроразведений в бульоне в соответствии с рекомендациями CLSI [20] и Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам [21]. Использовали бульон Мюллера-Хинтон II (BBL) с 3% лизированной лошадиной крови. Посевной материал готовили прямым суспендированием колоний (посевная доза 10⁵—10⁶ КОЕ/мл) и инкубировали при 35°C в течение 20—24 ч. Для контроля качества определения чувствительности использовали штамм, рекомендованный CLSI — *S.pneumoniae* ATCC 49619.

В ходе исследования определяли МПК следующих антибактериальных препаратов (Sigma): бензилпенициллина, амоксициллина, цефуроксима и цефотаксима. Для интерпретации полученных результатов использовали критерии CLSI (2009) [20] и EUCAST (www.eucast.org), приведённые в табл. 2.

Получаемая в ходе исследования информация хранилась на бумажных носителях в виде протоколов исследования, а

также в виде базы данных с использованием программы WHONET 5.1 (World Health Organization, Швейцария).

Результаты исследований

Распределение МПК бета-лактамов в отношении изученных штаммов *S.pneumoniae*. Распределение МПК бензилпенициллина, амоксициллина, цефотаксима и цефуроксима в отношении штаммов *S.pneumoniae*, включённых в исследование, в сравнении с полным распределением МПК этих антибиотиков из базы EUCAST приведено на рис. 1 (а, б, в и г соответственно). Штаммы, относящиеся по определению EUCAST к «дикой» популяции, выделены темной штриховкой.

Прежде всего, следует отметить, что характер распределения МПК бензилпенициллина, амоксициллина и цефотаксима очень близки. Для перечисленных антибиотиков EUCAST предлагает одинаковые точки отсечения, что отражает практически одинаковый уровень их природной антипневмококковой активности. Распределение МПК цефуроксима сдвинуто в сторону больших значений на одно 2-кратное разведение, значение точки отсечения также больше на одно разведение (0,125 мкг/мл в сравнении с 0,06 мкг/мл для других бета-лактамов).

Из представленных рисунков также следует, что изученные штаммы представлены двумя популяциями — «дикой» и «недикой» по определению EUCAST. В настоящее время не предложено какого-либо статистического подхода для оценки сходства или различий между характером распределения МПК в базе EUCAST и полученных в отдельных лабораториях. Сходство или различия оцениваются визуально.

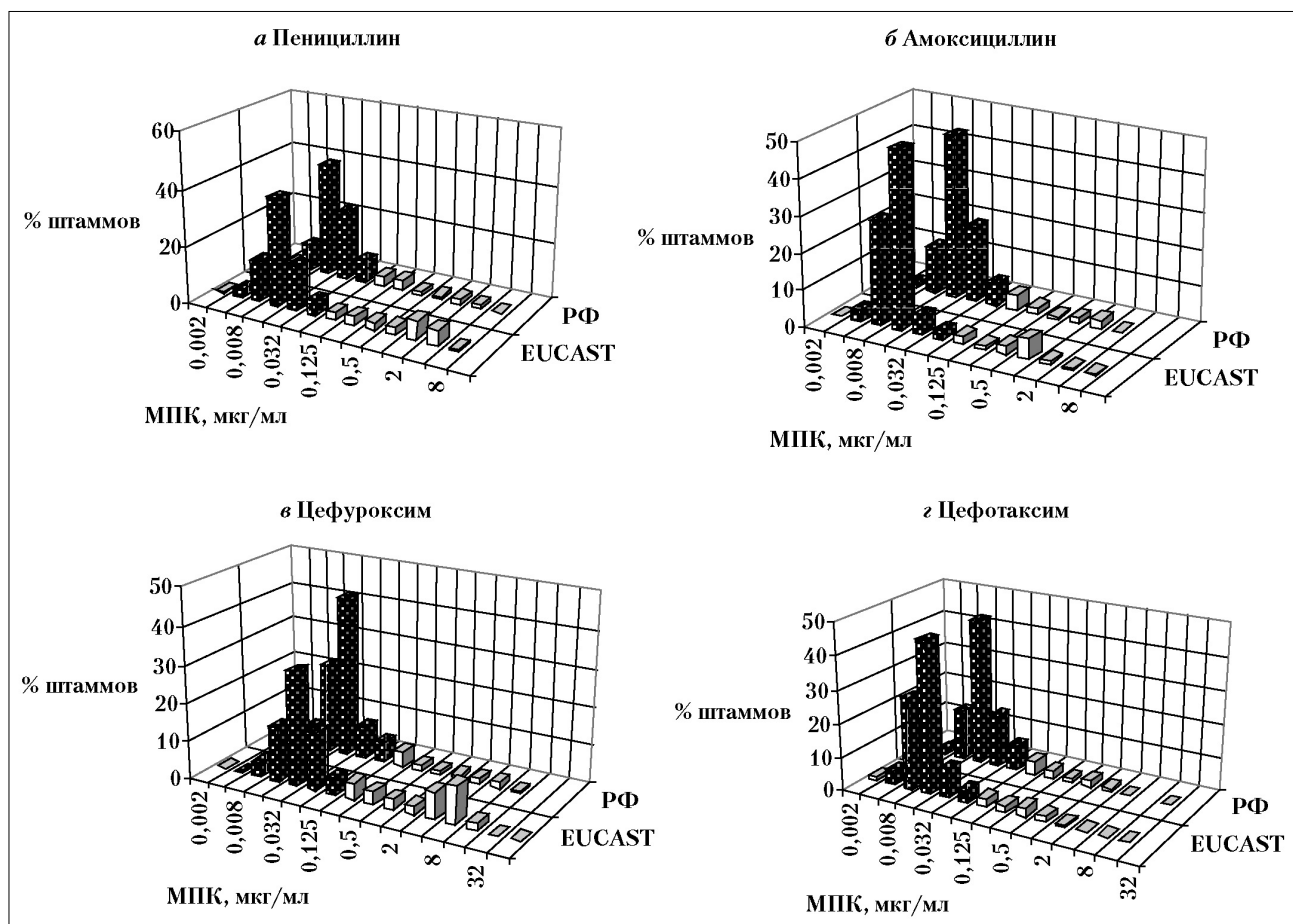


Рис. 1. Сравнительное распределение МПК бета-лактамовых антибиотиков в отношении штаммов *S. pneumoniae*, выделенных на территории РФ и из базы данных EUCAST.

На основании визуальной оценки можно заключить, что характер распределения МПК антибиотиков в отношении «дикой» популяции изученных штаммов принципиально сходен с распределением их МПК в отношении «дикой» популяции, представленной в базе EUCAST. В базе данных EUCAST в большем проценте случаев представлены штаммы, относящиеся к «недикой» популяции пневмококков, что связано включением в базу результатов, полученных из регионов с высокой частотой распространения устойчивости.

Полученные результаты, прежде всего, характеризуют адекватность и стандартность использованных методов оценки антибиотикочувствительности. Данные по распределению МПК бета-лактамов, полученные в ходе настоящего исследования, были проанализированы экспертами EUCAST и включены в общую базу данных.

Резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину и её клиническая значимость. На рис. 2 и 3 приведены данные о динамике распространения устойчивости к бензилпенициллину среди штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в Москве и других регионах.

Прежде всего, следует отметить, что за период наблюдения с 1998 по 2007 гг. в Москве происхо-

дили значительные изменения частоты распространения устойчивости штаммов *S. pneumoniae* к пенициллину. В 1998—1999 гг. частота выделения устойчивых штаммов была на уровне 23%, а в 2000—2001 гг. было отмечено её снижение до 10%. В 2002 г. частота устойчивости возросла более чем в 2 раза — до 24%. К 2004 г. вновь последовало снижение — приблизительно до 10%. В период с 2005 по 2007 гг. частота устойчивости нарастала и достигла уровня 24%. В других регионах в период 2004—2006 гг., также отмечалась тенденция к росту резистентности. В Иркутске, Санкт-Петербурге и Томске частота выделения устойчивых штаммов достигла максимума в 2006 г. и составила 18, 15 и 6% соответственно.

Критерии чувствительности EUCAST и CLSI (см. табл. 2) в отношении штаммов *S. pneumoniae*, вызывающих инфекции ЦНС, одинаковы и равны значению точки отсечения ($S \leq 0,06$ мкг/мл). CLSI подчеркивает, что при лечении пневмококкового менингита доза пенициллина должна составлять не менее 18 млн ЕД в сутки. Поскольку практически все штаммы пневмококков, включённые в настоящую работу, были выделены не из ЦНС, применять полученные данные для обоснования эмпирической терапии менингита

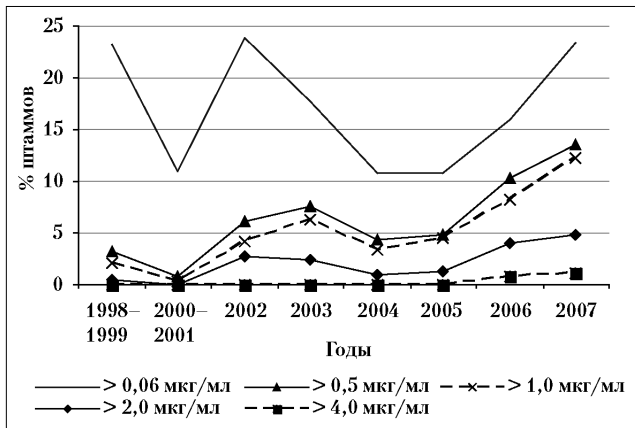


Рис. 2. Динамика распространения устойчивости штаммов *S.pneumoniae* к бензилпенициллину в Москве.

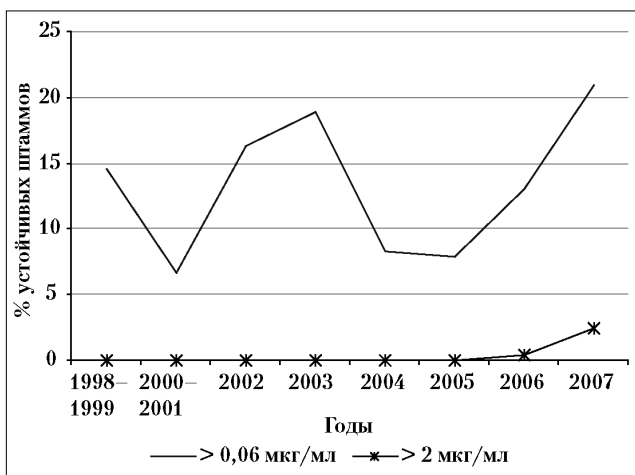


Рис. 4. Динамика распространения устойчивости к амоксициллину в Москве.

не совсем корректно. Тем не менее частота устойчивости от 10 до 23% не позволяет рекомендовать пенициллин в качестве средства эмпирической терапии пневмококковых менингитов.

При использовании пенициллина для лечения пневмококковых инфекций (кроме менингита) EUCAST предлагает использовать видоспецифические критерии: $S \leq 0,06$ мкг/мл, $R > 2,0$ мкг/мл. При этом при пневмонии рекомендуются различные схемы в зависимости от уровня чувствительности бактерий. В отношении штаммов с $MPK \leq 0,5$ мкг/мл рекомендуется суточная доза 4,8 г (7,7 млн ЕД/сут.), при $MPK \leq 1,0$ мкг/мл — 7,2 г — 9,6 г (11,5—15,4 млн ЕД/сут.), а при $MPK \leq 2$ мкг/мл — 14,4 г (23 млн ЕД/сут.). Штаммы с $MPK 4,0$ мкг/мл рассматриваются как устойчивые и применение пенициллина не рекомендуется. При других пневмококковых инфекциях дозы пенициллина не уточняются.

CLSI в своих рекомендациях не дифференцирует пневмонию и другие пневмококковые инфекции (кроме менингита). При этом дозы, рекомендуемые CLSI, ниже доз, рекомендуемых

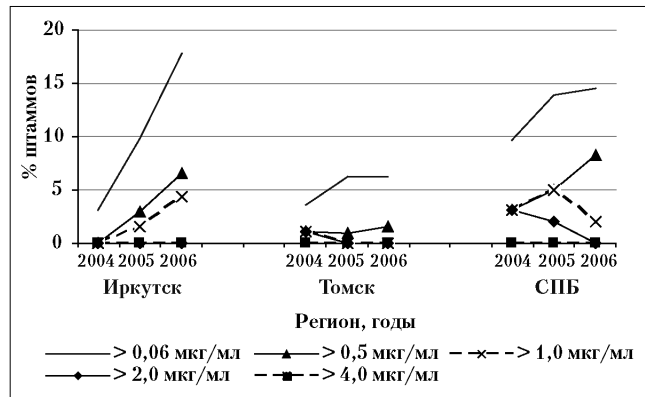


Рис. 3. Динамика распространения устойчивости штаммов *S.pneumoniae* к бензилпенициллину в других регионах.

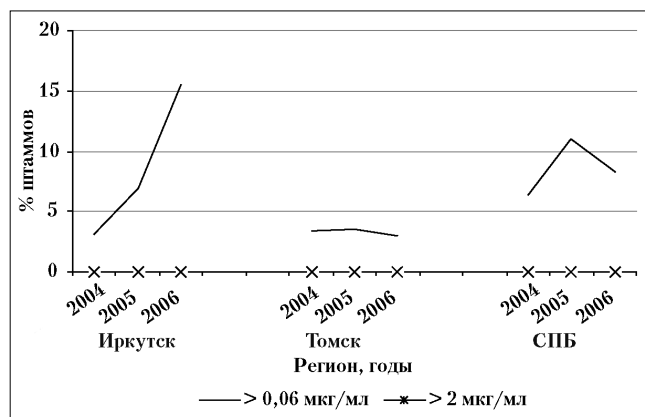


Рис. 5. Динамика распространения устойчивости к амоксициллину в других регионах.

мных EUCAST. Так, в отношении штаммов с $MPK \leq 2$ мкг/мл пенициллин может быть использован в дозе 12 млн ЕД/сут. CLSI допускает применение пенициллина даже в отношении штаммов с $MPK = 4,0$ мкг/мл, при этом доза антибиотика должна составлять 18—24 млн ЕД/сут.

К сожалению, ни EUCAST, ни CLSI не приводят в своих документах данных, обосновывающих рекомендации. В этой связи представляется целесообразным ориентироваться на более жесткие рекомендации EUCAST. Согласно типовой инструкции, принятой в РФ, пенициллин при тяжёлых инфекциях рекомендовано применять в дозе 10—20 млн ЕД/сут. Очевидно, что доза 20 млн ЕД/сут может рассматриваться как адекватная для терапии пневмоний при MPK возбудителя $\leq 2,0$ мкг/мл. Согласно полученным данным частота распространения штаммов с $MPK > 2,0$ мкг/мл в Москве в 2007 г. достигла 5%, в других регионах такие штаммы либо не встречаются, либо встречаются крайне редко. При использовании для эмпирической терапии более низких доз пенициллина вероятность неудачи может реально возрасти. Так, доза 11—15 млн ЕД в сутки адекват-

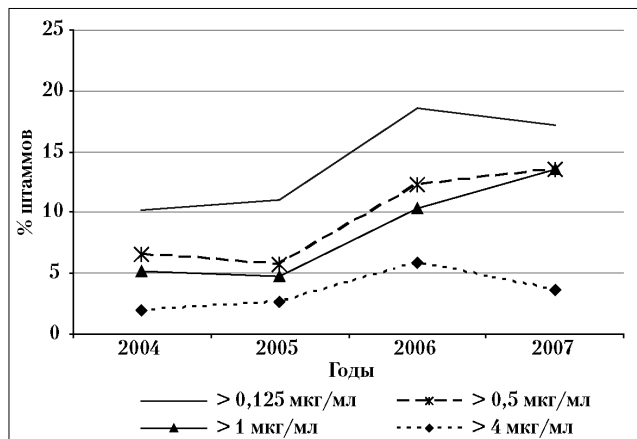


Рис. 6. Динамика распространения устойчивости штаммов *S.pneumoniae* к цефуроксиму в Москве.

на только при инфекциях, вызванных штаммами с МПК $\leq 1,0$ мкг/мл. В то же время в Москве в 2007 г. 12% штаммов демонстрировали более высокий уровень МПК.

Резистентность *S.pneumoniae* к амоксициллину и её клиническая значимость. Данные о динамике распространения устойчивости к амоксициллину среди штаммов *S.pneumoniae* приведены на рис. 4 и 5.

Для аминопенициллинов (ампициллина и амоксициллина) значение точки отсечения EUCAST составляет 0,06 мкг/мл. Как следует из рис. 4 и 5, динамика распространения устойчивых штаммов («недикого» типа) как в Москве, так и в других регионах практически идентична динамике устойчивости к пенициллину, причём подъёмы и падения частоты устойчивости отмечались в одни и те же периоды времени. Незначительные различия касались лишь относительных значений, частота устойчивости к амоксициллину в каждый период времени была на 3–5% ниже, чем к пенициллину.

Основными показаниями для применения амоксициллина являются инфекции дыхательных путей (нетяжёлая пневмония, отиты и синуситы). Непосредственное сравнение рекомендаций EUCAST и CLSI по применению этого антибиотика невозможно, так как EUCAST не приводит видоспецифических критериев чувствительности *S.pneumoniae* к амоксициллину и предлагает экстраполировать данные, полученные при определении чувствительности к пенициллину (см. табл. 2). В то же время фармакодинамические критерии чувствительности к амоксициллину, предлагаемые EUCAST ($S \leq 2,0$ мкг/мл, $R > 8,0$ мкг/мл), близки к критериям чувствительности пневмококков к этому антибиотику, предлагаемым CLSI ($S \leq 2,0$ мкг/мл, $R \geq 8,0$ мкг/мл).

Поскольку за весь период наблюдения только в Москве в 2006 и 2007 гг. были выделены единичные штаммы с МПК амоксициллина 4,0 мкг/мл, есть все основания полагать, что антибиотик будет высокоэффективен при применении внутрь в

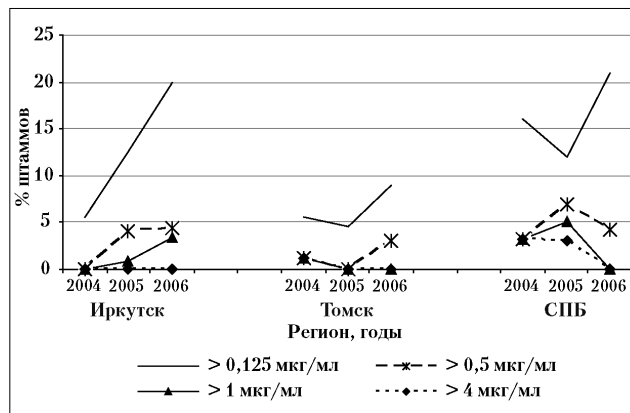


Рис. 7. Динамика распространения устойчивости штаммов *S.pneumoniae* к цефуроксиму в других регионах.

стандартных дозах (1,5–2,0 г в сутки). Всё сказанное в полной степени относится и к комбинированному препарату амоксициллину/клавуланату.

Резистентность *S.pneumoniae* к цефуроксиму и её клиническая значимость. Результаты оценки динамики распространения устойчивости к цефуроксиму среди штаммы *S.pneumoniae* представлены на рис. 6 и 7.

Точка отсечения EUCAST для цефуроксима определена на уровне 0,12 мкг/мл. В течение периода наблюдения в Москве отмечался рост частоты выделения микробиологически устойчивых штаммов, в 2007 г. этот показатель превысил 16%. Одновременно наблюдался рост частоты выделения штаммов с более высоким уровнем устойчивости, в 2007 г. для 14% штаммов МПК составляли более 1,0 мкг/мл. В других регионах также была отмечена тенденция к росту частоты распространения микробиологически устойчивых штаммов. В Санкт-Петербурге и Иркутске частота распространения таких штаммов достигла 20%, в Томске — 9%. Частота выделения штаммов с более высоким уровнем устойчивости не превышала 5%.

Клинические критерии для двух лекарственных форм цефуроксима (пероральной и парентеральной) различаются (см. табл. 2). Для парентеральной лекарственной формы критерии EUCAST и CLSI практически совпадают. Основываясь на полученных данных, следует отметить, что в Москве эмпирическое применение парентеральной лекарственной формы цефуроксима (прежде всего при внебольничной пневмонии) может быть сопряжено со значимой частотой неудач лечения (до 14%). В других регионах вероятность неудач лечения существенно ниже — не более 5%. Для энтеральной лекарственной формы критерии EUCAST гораздо более жёсткие, чем критерии CLSI. Ориентируясь на критерии EUCAST, неудачи лечения в Москве можно ожидать в 14% случаев, в других регионах — в 3–6%. В целом, следует отметить, что частота клинической устойчивости к цефуроксиму

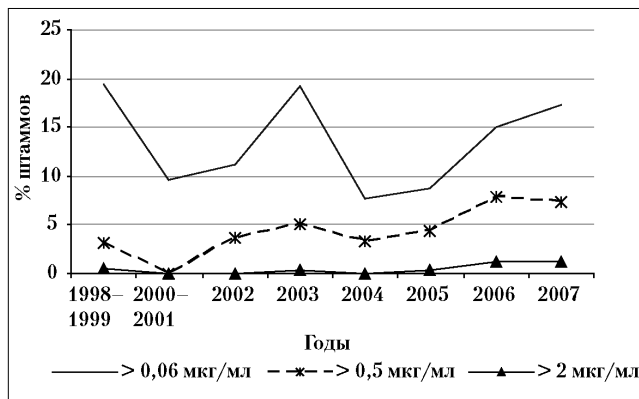


Рис. 8. Динамика распространения устойчивости штаммов *S.pneumoniae* к цефотаксиму в Москве.

существенно превышает этот показатель для других бета-лактамов.

Резистентность *S.pneumoniae* к цефотаксиму и её клиническая значимость. Данные о динамике распространения устойчивости к цефотаксиму среди штаммов *S.pneumoniae* приведены на рис. 8 и 9.

Динамика распространения в Москве штаммов пневмококков, микробиологически устойчивых к цефотаксиму, была практически аналогична динамике распространения устойчивости к пенициллину — пики и падения отмечались практически в те же периоды времени, с колебаниями от 8 до 20%. В Санкт-Петербурге и Иркутске максимальная частота микробиологической устойчивости (около 15%) была отмечена в 2006 г., в Томске этот показатель не превышал 5%.

В рекомендациях EUCAST клинические критерии чувствительности одинаковы для штаммов, выделенных из ликвора и других источников, критерии CLSI для респираторных штаммов менее жёсткие (см. табл. 2). В Москве в течение периода наблюдения отмечали тенденцию к росту частоты выделения штаммов с клинически промежуточной устойчивостью (МПК > 0,5 мкг/мл) по критериям EUCAST и CLSI. В 2006 г. этот показатель достиг 6,5%. В Иркутске и Томске выделяли лишь единичные штаммы с таким уровнем устойчивости, в Санкт-Петербурге в 2005 г. их частота достигала 4,5%. Ни EUCAST, ни CLSI не регламентируют дозы цефотаксима, необходимые для лечения инфекций ЦНС или дыхательных путей, вызываемых штаммами с промежуточным уровнем чувствительности (МПК равна 1,0–2,0 мкг/мл), CLSI лишь указывает на необходимость применения при менингите максимальных доз цефотаксима.

Единичные клинически устойчивые по критериям EUCAST штаммы пневмококков с МПК > 2,0 мкг/мл обнаруживали только в Москве (мее чем в 2% случаев). Критерии CLSI для штаммов, выделенных из ликвора, несколько более жёсткие: устойчивыми считаются штаммы уже при МПК, равной 2,0 мкг/мл. Такие штаммы вы-

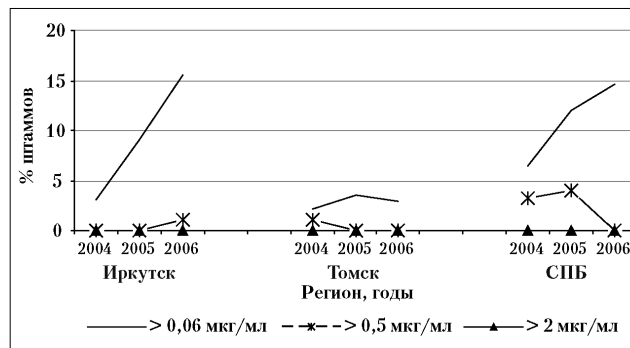


Рис. 9. Динамика распространения устойчивости штаммов *S.pneumoniae* к цефотаксиму в других регионах.

деляли в течение периода наблюдения в Москве и С.-Петербурге с частотой до 3%. Данные о низкой частоте распространения среди штаммов *S.pneumoniae* клинически значимой устойчивости к цефотаксиму позволяют рассматривать этот антибиотик как надёжное средство эмпирической терапии пневмококковых инфекций различной локализации. Данные, полученные для цефотаксима, со значительной долей вероятности могут быть экстраполированы на цефтриаксон.

Обсуждение результатов

Рост резистентности к антибиотикам среди возбудителей инфекционных болезней человека вызывает вполне обоснованную обеспокоенность как в профессиональном сообществе, так и среди широкой общественности. Основной движущей силой формирования резистентности является селективный прессинг антибиотиков. Так, в пределах Европейского союза выявлена достоверная связь между объёмом потребления антибиотиков и уровнем антибактериальной резистентности основных патогенов [22]. Сокращение необоснованного потребления антибиотиков (прежде всего при вирусных инфекциях), безусловно, является одним из важнейших направлений деятельности по сдерживанию распространения резистентности. Однако не менее важной является оптимизация назначения антибиотиков в тех случаях, когда они действительно показаны.

К одной из крайне неблагоприятных тенденций последнего времени следует отнести использование для эмпирической терапии инфекций антибактериальных препаратов максимально широкого спектра действия, без учёта наиболее вероятной этиологии. Применительно к инфекциям дыхательных путей речь идёт о расширении показаний к применению макролидов и респираторных фторхинолонов при сокращении использования бета-лактамов. При этом достаточно часто указывают на широкое распространение среди пневмококков устойчивости к бета-лактамам. Од-

нако фармакодинамические исследования последних лет привели к пересмотру представлений о клиническом значении резистентности и разработке новых критериев чувствительности *S. pneumoniae* к бета-лактамам.

Использование новых критериев CLSI и EUCAST при анализе данных о динамике распространения среди пневмококков резистентности к бета-лактамам в Москве и некоторых других регионах Российской Федерации позволило по-новому оценить место этих антибиотиков в лечении пневмококковых инфекций. Прежде всего, следует отметить, что при применении в суточной дозе 20 млн ЕД бензилпенициллин является абсолютно адекватным препаратом для лечения пневмококковой пневмонии, при этом частота клинической устойчивости бактерий не превышает 5%. Клиническая устойчивость к амоксицилину, а также его ингибиторозащищённой форме — амоксицилину/клавуланату и цефотаксиму находится на ещё более низком уровне — менее 3 и 2% соответственно. Частота клинической устойчивости к цефуроксиму оказалась значительно выше — до 14%. В качестве общей особенности также следует отметить, что указанные уровни резистентности к бета-лактамам антибиотикам отмечались только в Москве, в других регионах Российской Федерации они были существенно ниже. Так, например, за пределами Москвы устойчивости к амоксицилину выявлено не было. К сожалению, между критериями CLSI и EUCAST несмотря на тенденцию к сближению, до сих пор существуют определенные различия. Критерии EUCAST, как правило, более жёсткие. Все выше приведённые данные о распространении клинической устойчивости получены при использовании наиболее жёстких критериев.

Таким образом, можно утверждать, что эффективное лечение пневмококковых инфекций (кроме менингита) может быть обеспечено двумя препаратами: бензилпенициллином — при необходимости парентерального введения и амоксицилином (либо амоксицилином/клавуланатом) — при возможности применения внутрь. В качестве парентерального средства могут использоваться цефотаксим или цефтриаксон, однако их преимущества в сравнении с пенициллином минимальны. Цефуроксим (в лекарственных формах как для приёма внутрь, так и парентеральной) уступает другим бета-лактамам.

Использовать полученные данные для обоснования рекомендации по лечению пневмокок-

кового менингита можно лишь с крайней осторожностью, поскольку практически все штаммы, включённые в исследование, были выделены при респираторных инфекциях. Однако применение пенициллина для лечения этой патологии вряд ли оправдано, так как уровень клинически значимой устойчивости даже среди респираторных изолятов высок (более 23%). Применение цефотаксима более оправдано, так как уровень клинической устойчивости к нему не превышает 1—2%.

Применение антибиотиков относительно узкого спектра действия, каковыми являются бензилпенициллин и амоксициллин, безусловно, предпочтительнее как с позиции отдельного пациента, так и с позиции общества в целом. Для отдельного пациента их применение связано с меньшим риском нежелательных реакций, для общества в целом — с меньшим риском селекции резистентности. Вполне естественно, что применение антибиотиков узкого спектра во многом зависит от эффективности микробиологической диагностики.

Разумеется, позиционирование бета-лактамов как средств выбора при лечении пневмококковых инфекциях не исключает целесообразность применения во многих случаях в качестве средств эмпирической терапии макролидов и респираторных фторхинолонов, либо различных комбинаций антибиотиков. Речь идёт о случаях непереносимости бета-лактамов, либо наличия факторов риска этиологической роли граммотрицательных бактерий.

Следует также отметить, что наличие новых клинически ориентированных критериев чувствительности пневмококков к бета-лактамам антибиотикам не исключает необходимости наблюдения за распространением микробиологически устойчивых штаммов, сохраняющих клиническую чувствительность, а также изучения механизмов антибиотикоустойчивости.

Практическое применение описанных подходов к интерпретации результатов оценки антибиотико-чувствительности сопряжено с определёнными трудностями, поскольку основной документ, регламентирующий оценку антибиотико-чувствительности в Российской Федерации («Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам»), в значительной степени устарел и не учитывает достижения современной клинической микробиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Austrian R. *Pneumococcus* and the Brooklyn connection. *Am J Med* 1999; 107: 1A: 2S—6S.
2. Metlay J. P., Hofmann J., Cetron M. S. et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 3: 520—528.

3. Hansman D. B. A resistant *pneumococcus*. *Lancet* 1967; 290: 264—265.
4. Low D. E. Changing trends in antimicrobial-resistant pneumococci: it's not all bad news. *Clin Infect Dis* 2005; 41: Suppl 4: S228—233.
5. Richter S. S., Heilmann K. P., Dohrn C. L. et al. Changing epidemiology of antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 2004—2005. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 3: 23—33.

6. Sabuncu E., David J., Bernede-Bauduin C. et al. Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002–2007. *PLoS Med* 2009; 6: 6: e1000084.
7. Грдиница С. А., Сидоренко С. В., Федорчук В. В. и др. Динамика распространения антибиотикорезистентности среди *Streptococcus pneumoniae* в Москве в период с 1998 по 2003 г. *Антибиотики и химиотер* 2004; 49: 4: 25–34.
8. Tait-Kamradt A. G., Cronan M., Dougherty T. J. Comparative genome analysis of high-level penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 2009; 15: 2: 69–75.
9. Stanhope M. J., Lefebure T., Walsh S. L. et al. Positive selection in penicillin-binding proteins 1a, 2b, and 2x from *Streptococcus pneumoniae* and its correlation with amoxicillin resistance development. *Infect Genet Evol* 2008; 8: 3: 331–339.
10. Hakenbeck R., Konig A., Kern I. et al. Acquisition of five high-Mr penicillin-binding protein variants during transfer of high-level beta-lactam resistance from *Streptococcus mitis* to *Streptococcus pneumoniae*. *J Bacteriol* 1998; 180: 7: 1831–1840.
11. Pallares R., Linares J., Vadillo M. et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333: 8: 474–480.
12. Leggett J. E., Fantin B., Ebert S. et al. Comparative antibiotic dose-effect relations at several dosing intervals in murine pneumonitis and thigh-infection models. *J Infect Dis* 1989; 159: 2: 281–292.
13. Drusano G. L. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 4: 289–300.
14. Craig W. A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1: 1–10.
15. Craig W. A., Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 3: 255–259.
16. Craig W. A. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22: 1–2: 89–96.
17. Leggett J. E., Ebert S., Fantin B., Craig W. A. Comparative dose-effect relations at several dosing intervals for beta-lactam, aminoglycoside and quinolone antibiotics against gram-negative bacilli in murine thigh-infection and pneumonitis models. *Scand J Infect Dis* 1990; 74: Suppl: 179–184.
18. Turnidge J., Kahlmeter G., Kronvall G. Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 5: 418–425.
19. Turnidge J., Paterson D. L. Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 3: 391–408.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing: Nineteenth Inform Suppl Doc M100-S19. CLSI, Wayne, PA. 2009.
21. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Метод указ МУК 4 2 2004; 1890-04.
22. van de Sande-Bruinsma N., Grundmann H., Verloo D. et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 11: 1722–1730.