

Материал поступил в редакцию: 25-07-2014  
Материал принят к печати: 29-07-2014  
УДК 579.862.2.044:615.33

# Results of Prospective Analysis of the Antibiotic Susceptibility of Streptococcus Pneumoniae Strains Isolated From Patients with Progressive Respiratory Infections

**Bisenova N., Yergalieva A.**

*National Scientific Medical Research Center, Astana city, Kazakhstan*

**The aim of this study** was to analyse the antibiotic susceptibility of Streptococcus pneumoniae strains isolated from patients with progressive respiratory infections.

**Methods.** Sputum of hospitalized patients diagnosed with progressive respiratory infection during 2009-2013 was included to the prospective bacteriological study. Initial seeding material conducted a quantitative method on nutrient medium according to guidelines. The identification of isolates and antibiotic susceptibility testing were performed by microbiological analyzer Microtax, MiniApi, Vitek 2-Compact. The etiological factor was defined at a concentration of  $10^6$  and above. The results were subjected to statistical analysis. We determined averages, an averages error (m), Students test, a confidence interval (p). The probability of null hypothesis did not exceed 0.05 ( $p < 0.05$ ).

**Results.** Streptococcus pneumoniae was the most frequently isolated from sputum with progressive respiratory infection. Antibiotic susceptibility testing showed that Streptococcus pneumoniae had 100% susceptibility to vancomycin. The susceptibility to beta-lactams ranged from 56.6% to penicillin up to 80.1% to cefuroxime. The most activity from quinolones was levofloxacin – 82.6% susceptibility strains of Streptococcus pneumoniae. Macrolides showed susceptibility rate below 50%.

**Conclusions.** 1) Streptococcus pneumoniae had 100% susceptibility to vancomycin. 2) The susceptibility of Streptococcus pneumoniae was above 80% to levofloxacin, cefuroxime, ceftriaxone.

**Key words:** progressive respiratory infections, sputum, Streptococcus pneumoniae strains, antibiotic susceptibility testing.

J Clin Med Kaz 2014; 2(32): 33-37

Автор для корреспонденции: Бисенова Неля Михайловна, д.б.н., руководитель микробиологической лаборатории Национального научного медицинского центра, раб.тел. -57-43-72, моб.тел. – 8-701-405-39-96, e-mail: nelyabis@mail.ru

**ЖЕДЕЛ ДАМЫП КЕЛЕ ЖАТҚАН РЕСПИРАТОРЛЫ АУРУЛАРҒА ШАЛДЫҚҚАН НАУҚАСТАРДЫҢ ҚАҚЫРЫҒЫНАН БӨЛІНІП АЛЫНҒАН STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE СЕЗІМТАЛДЫЛЫҒЫН АНЫҚТАУ ҚОРЫТЫНДЫСЫ**

Бисенова Н.М., Ергалиева А.С.

Ұлттық ғылыми медициналық орталық, Астана, Қазақстан

**Зерттеудің мақсаты.** Әртүрлі дәрежеде дамып келе жатқан респираторлы ауруларға шалдыққан науқастардан бөлініп алынған Streptococcus pneumoniae дақылдарының антибиотиктерге сезімталдылық көрсеткіші.

**Зерттеу әдістері.** 2009-2013 жылдар аралығында терапия бөлімінде стационарлық емдеуде бақылған респираторлы ауруларға шалдыққан науқастарға бактериологиялық зерттеу жүргізілді. Бұл зерттеуге науқастардан бөлінген қақырық алынды. Клиникалық материалдың қоретік

орталарға біріншілікте егуі сандық әдіс арқылы нормативтік құжатқа сәйкес іске асты. Микроорганизмдердің бөлініп алынған таза дақылдарын «Microtax», «MiniApi» және «Vitek2 – Compact» микробиологиялық компьютерлік анализаторларда әрі қарай идентификацияланып, антибиотиктерге сезімталдылығы анықталды.

Этиологиялық факторға микроорганизмдердің тек қана 1мл қақырықта  $10^6$  КОЕ және одан жоғары бөлінген түрлері жатқызылды.

Алынған нәтижелер статистикалық тұрғыда өңделді. Яғни, сенімді ара қашықтықтың деңгейі (p), Стьюденттің t – өлшемі, орташа қателік (m) және орташа аумақтығы анықталды. Нәтиже тиянақты болып есептелді, егер нөл-гипотезасы мүмкіндігі 0,05 тен аспаса ( $p < 0,05$ ).

**Нәтижесі.** Жүргізілген зерттеулер бойынша жедел респираторлы аурулардың негізгі қоздырғышы болып *Streptococcus pneumoniae* табылды. Осы себептен нақты аймақта берілген патологиясы бар науқастардан бөлінген пневмококктардың антибиотиктерге сезімталдылық динамикасы байсалды түрде талқыға түсті.

Жүргізілген зерттеулер бойынша *Streptococcus pneumoniae* дақылының ванкомицинге абсолютті 100% сезімталдылық көрсетті. Пневмококктардың сезімталдылық деңгейі бета-лактамы антибиотиктерге оның ішінде; пенициллинге 56,6%, цефуроксимге 80,1% аралығында ауытқыды. Фторхинолондардың оның ішінде левофлоксацин орташа есеппен 82,6% жаңа бөлінген *Streptococcus pneumoniae* дақылына айқын белсенділік көрсетіндегі анықталды. Ал макролид антибиотиктеріне пайыздық көрсеткіш бойынша пневмококктардың белсенділігі 50% төмен екендігі анықталды.

#### Қорытынды:

*Streptococcus pneumoniae* дақылының ванкомицинге абсолютті 100% сезімталдылық көрсетті.

Левофлоксацин, цефуроксим, цефтриаксон зерттелген *Streptococcus pneumoniae* дақылына 80% тен жоғары антибактериалды белсенділік танытты.

**Маңызды сөздер:** дамыған респираторлы аурулар, қақырық, қоздырғыштар, пневмококктар, антибиотиктерге сезімталдылық.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ШТАММОВ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ МОКРОТЫ БОЛЬНЫХ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Бисенова Н.М., Ергалиева А.С.

Национальный научный медицинский центр, Астана, Казахстан

**Цель исследования.** Анализ чувствительности к антибиотикам штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у пациентов с прогрессирующими респираторными заболеваниями.

**Методы.** В течение с 2009 по 2013 годы проведено проспективное бактериологическое исследование больных с прогрессирующими респираторными заболеваниями, находившихся на стационарном лечении в отделениях терапевтического профиля. Бактериологическому исследованию подвергалась мокрота данных больных. Первичный посев клинического материала проводили количественным методом на питательные среды в соответствии с нормативными документами. Идентификацию и антибиотикочувствительность выделенных чистых культур микроорганизмов проводили на микробиологических компьютерных анализаторах «Microtax», «MiniAPI» и «Vitek 2 – Compact».

За этиологический фактор принимались только те виды микроорганизмов, которые выделялись из мокроты в количестве  $10^6$  КОЕ в 1 мл и выше.

Полученные результаты подвергали статистической обработке. Определяли средние величины, ошибку средней (m), t-критерий Стьюдента, уровень доверительного интервала (p). Результаты считали достоверными, если вероятность нуль-гипотезы не превышала 0,05 ( $p < 0,05$ ).

**Результаты.** Проведенных исследований показали, что основным бактериальным возбудителем прогрессирующих респираторных заболеваний являлся *Streptococcus pneumoniae*.

В связи с этим представлялось актуальным изучение динамики чувствительности к антибиотикам пневмококков, выделенных у пациентов с данной патологией в конкретном регионе.

Проведенное исследование показало, что абсолютную 100% чувствительность культуры *Streptococcus pneumoniae* имели к ванкомицину. Уровень чувствительности пневмококков к бета-лактамам колебался от 58,6% процентов к пенициллину до 81,1% к цефуроксиму. Из фторхинолонов наибольшую активность в отношении свежесделанных штаммов *Streptococcus pneumoniae* показал левофлоксацин – в среднем 84,2% чувствительных штаммов. Макролидные антибиотики имели процентный показатель активности в отношении пневмококков ниже 50%.

#### Выводы:

Абсолютную 100% чувствительность культуры *Streptococcus pneumoniae* имели к ванкомицину.

Левофлоксацин, цефуроксим, цефтриаксон проявляли антибактериальную активность более чем на 80% изученных штаммов *Streptococcus pneumoniae*.

**Ключевые слова:** прогрессирующие респираторные заболевания, мокрота, штаммы, пневмококки, антибиотикочувствительность.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема прогрессирующих респираторных заболеваний остается актуальной и в настоящее время, несмотря на прогресс современной пульмонологии.

Антибактериальная терапия прогрессирующих респираторных заболеваний предусматривает выбор препаратов, активных в отношении наиболее вероятных возбудителей с учетом региональных и локальных данных по распространенности устойчивости микробов к различным классам антибиотиков [1-3].

В последнее время увеличивается резистентность штаммов пневмококка к пенициллину. Устойчивость возбудителя к β-лактамам связана с модификацией мишени действия антибиотиков. В тоже время, респираторные хинолоны, такие как левофлоксацин и моксифлоксацин, остаются активными против пенициллин-резистентных пневмококков. Также указанные препараты сохраняют активность и против макролидус-

тойчивых пневмококков [4-7].

Устойчивость ключевых респираторных возбудителей существенно варьирует от страны к стране и отдельных регионах, поэтому при выборе препаратов наиболее целесообразно руководствоваться локальными данными по резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Например, в России среди штаммов пневмококка, включённых в исследование ПеГАС в 2006 - 2009 годах, резистентность к пенициллину составила 9,1%. Все выделенные штаммы *Streptococcus pneumoniae* были чувствительны к амоксициллину/клавуланату, левофлоксацину. Частота резистентности к кларитромицину составила 5,7%, азитромицину 6,4%. Наиболее высокий уровень устойчивости был отмечен к тетрациклину (21,5%) и ко-тримоксазолу (16,6%). Данное исследование свидетельствует о сохранении высокой активности

$\beta$ -лактамов и макролидов в отношении пневмококков и диктует необходимость ограничения использования у пациентов с респираторными инфекциями в России тетрациклина и ко-тримоксазола [8].

Из-за особенностей фармакокинетических и фармакодинамических параметров, а также хорошего профиля безопасности большой популярностью в клинической практике пользуются макролиды. Они являются альтернативой бета-лактамам при лечении нетяжелых пневмококковых инфекций и, в частности, у пациентов с аллергией на выше названные препараты. Но расту-

щий объем потребления макролидов вызвал широкое распространение штаммов с высоким уровнем резистентности к макролидам во всем мире [1,2].

Так, по данным исследования PROTEKT и SAUCE-4, резистентность пневмококков к эритромицину в США составила 29,3% в Испании – 81,3% и в Японии – 81,9% [4-6].

Таким образом, эмпирическая антибактериальная должна базироваться на данных о факторах развития резистентности к антибиотикам в различных регионах.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ чувствительности к антибиотикам штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у пациентов

с прогрессирующими респираторными инфекциями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В течение с 2009 по 2013 годы проведено проспективное бактериологическое исследование больных с прогрессирующими респираторными заболеваниями, находившихся на стационарном лечении в отделениях терапевтического профиля. Бактериологическому исследованию подвергалась мокрота данных больных. Первичный посев клинического материала проводили количественным методом на питательные среды в соответствии с нормативными документами [9]. Идентификацию и антибиотикочувствительность выделенных чистых культур микроорганизмов проводили на микробиологических компьютерных анализаторах «Microtax», «MiniAPI» и «Vitek 2 – Compact».

За этиологический фактор принимались только те виды микроорганизмов, которые выделялись из мокроты в количестве  $10^6$  КОЕ в 1 мл и выше.

Полученные результаты подвергали статисти-

ческой обработке. Определяли: средние величины, ошибку средней ( $m$ ),  $t$ -критерий Стьюдента, уровень доверительного интервала ( $p$ ). Результаты считали достоверными, если вероятность нуль-гипотезы не превышала 0,05 ( $p < 0,05$ ).

**Результаты.** Исследование этиологической структуры мокроты больных с прогрессирующими респираторными заболеваниями в течение пяти лет (2009-2013 годы) показало, что в нашем регионе основным возбудителем респираторных инфекций является *Streptococcus pneumoniae* -  $40,2 \pm 1,6\%$  [10,11].

В связи с этим представлялся интересным мониторинг антибиотикограмм основного бактериального возбудителя данной патологии. Динамика антибиотикочувствительности штаммов *Streptococcus pneumoniae* за наблюдаемый промежуток времени представлена в таблице 1.

**Таблица 1 - Антибиотикочувствительность штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных из мокроты больных с прогрессирующими респираторными заболеваниями за 2009-2013 годы**

Вид антибиотика	Годы					
	2009	2010	2011	2012	2013	Среднее
	M $\pm$ m%	M $\pm$ m%	M $\pm$ m%	M $\pm$ m%	M $\pm$ m%	M $\pm$ m%
<b>Бета-лактамы</b>						
Ампициллин	80,2 $\pm$ 4,5	72,4 $\pm$ 8,3	84,6 $\pm$ 7,0	64,0 $\pm$ 6,7	50 $\pm$ 3,3	81,4 $\pm$ 2,8
Бензилпенициллин	61,8 $\pm$ 5,5	50 $\pm$ 8,8	63,3 $\pm$ 8,7	62,1 $\pm$ 5,9	46,1 $\pm$ 9,7	58,6 $\pm$ 3,2
Цефалексин	73,6 $\pm$ 5,0	58,6 $\pm$ 9,1	63,6 $\pm$ 14,5	52,1 $\pm$ 7,3	43,4 $\pm$ 10,3	61,6 $\pm$ 3,5
Цефотаксим	89,4 $\pm$ 3,5	62,5 $\pm$ 8,5	80 $\pm$ 7,3	90,6 $\pm$ 3,6	55,5 $\pm$ 9,5	80,7 $\pm$ 2,6
Цефтриаксон	78,9 $\pm$ 4,6	62,5 $\pm$ 8,8	86,6 $\pm$ 6,2	87,5 $\pm$ 4,7	69,5 $\pm$ 9,6	79,1 $\pm$ 2,8
Цефтазидим	69,6 $\pm$ 8,0	58,0 $\pm$ 8,8	55,5 $\pm$ 9,5	51,5 $\pm$ 6,2	44 $\pm$ 9,9	55,5 $\pm$ 3,7
Цефуросксим	75,7 $\pm$ 7,4	83,8 $\pm$ 6,6	80 $\pm$ 7,3	85,2 $\pm$ 4,5	76 $\pm$ 8,5	81,1 $\pm$ 2,9
<b>Хинолоны</b>						
Ципрофлоксацин	63,6 $\pm$ 8,3	75 $\pm$ 7,6	76,1 $\pm$ 9,3	62,0 $\pm$ 6,3	41,6 $\pm$ 10	63,6 $\pm$ 3,7
Офлоксацин	82,8 $\pm$ 4,3	85,7 $\pm$ 6,6	94,4 $\pm$ 5,4	63,6 $\pm$ 7,2	56,5 $\pm$ 10,3	76,7 $\pm$ 3,0
Левифлоксацин	91,7 $\pm$ 3,2	86,2 $\pm$ 6,4	92,3 $\pm$ 7,3	79,1 $\pm$ 8,2	64 $\pm$ 9,6	84,7 $\pm$ 2,8
<b>Макролиды</b>						
Кларитромицин	77,6 $\pm$ 4,7	50 $\pm$ 9,1	53,8 $\pm$ 9,7	43,4 $\pm$ 7,3	34,7 $\pm$ 9,9	52,7 $\pm$ 3,5
Азитромицин	72 $\pm$ 5,1	39,2 $\pm$ 9,2	51,8 $\pm$ 9,6	35,4 $\pm$ 6,0	26,9 $\pm$ 8,6	49,5 $\pm$ 3,3
Эритромицин	66,2 $\pm$ 5,4	31,2 $\pm$ 8,1	51,7 $\pm$ 9,2	36,0 $\pm$ 6,0	26,6 $\pm$ 8,0	47,1 $\pm$ 3,2

Продолжение таблицы 1

Вид антибиотика	Годы					
	2009	2010	2011	2012	2013	Среднее
	M±m%	M±m%	M±m%	M±m%	M±m%	M±m%
Рокситромицин	52,0±5,8	51,8±9,6	65,3±9,3	41,6±7,1	34,7±9,9	49,2±3,5
Линкозамиды						
Линкомицин	79,1±4,7	72,4±8,3	65,3±9,3	51,7±6,6	56,6±10,3	68,4±3,2
Клиндомицин	80,2±4,5	71,8±7,9	60,8±10,1	56,0±6,4	67,8±8,8	68,8±3,1
Гликопептиды						
Ванкомицин	100	100	100	100	100	100
Другие препараты						
Рифампицин	91,3±3,3	92,8±4,8	100	97,2±2,7	95,6±4,2	94,5±1,6

Из таблицы 1 видно, что абсолютную 100% чувствительность культуры *Streptococcus pneumoniae* имели к ванкомицину, что согласуется с данными российских и зарубежных исследователей.

Уровень чувствительности пневмококков к бета-лактамам колебался от 58,6% процентов к пенициллину до 81,1% к цефуроксиму. Высокую активность в отношении пневмококка демонстрировали цефалоспорины III поколения – цефуроксим – 81,1%, а также цефтриаксон – 79,1%, чувствительность к которым колебалась в наблюдаемые годы соответственно от 75,7% до 85,2% и 62,5% до 87,5%. Наши данные по чувствительности *Streptococcus pneumoniae*.

К бензилпенициллину и ампициллину было чув-

ствительно соответственно 58,6% и 81,4% выделенных пневмококков.

Из фторхинолонов наибольшую активность в отношении свежевыделенных штаммов *Streptococcus pneumoniae* показал левофлоксацин – в среднем 84,7% чувствительных штаммов. Офлоксацин по результатам наших наблюдений оказывал антибактериальную активность на 76,7% изолятов пневмококка.

Макролидные антибиотики по нашим наблюдениям имели процентный показатель активности в отношении пневмококков ниже 50%. Наиболее низкий уровень чувствительности изолятов *Streptococcus pneumoniae* наблюдался к эритромицину – 47,1% и азитромицину – 49,5%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные о 100% чувствительности культуры *Streptococcus pneumoniae* к ванкомицину согласуются с данными российских и зарубежных исследователей [4,7,8].

По данным российского исследования ПеГАС в 2006 - 2009 годы чувствительные к цефтриаксону штаммы пневмококка составили 99% результаты наших исследований показывают 79,1% уровень чувствительности к цефтриаксону [8].

Наши данные по чувствительности *Streptococcus pneumoniae* к пенициллину (58,6% чувствительных штаммов) согласуются с данными исследования SOAR в странах Африки и Ближнего Востока, где было выявлено 61,5% пенициллинчувствительных штаммов [4-6]. По данным российского исследования ПеГАС в 2006 - 2009 гг. чувствительные к пенициллину штаммы составили 88,8% [8]. Результаты надзора за антимикробной резистентностью в Европе в 2012 году показывают что, частота выделения *Streptococcus pneumoniae*, резистентных к пенициллину, колеблется от менее 1% в Эстонии; 1-5% в Бельгии, Нидерландах, Ирландии, Великобритании, Чехии; 5-10% в Германии, Австрии, Норвегия, Дании; 10-25% в Франции, Италии, Венгрии до 10-25% в Испании, Румынии, Болгарии [12].

Из фторхинолонов наибольшую активность в отношении свежевыделенных штаммов *Streptococcus*

*pneumoniae* показал левофлоксацин – в среднем 84,7% чувствительных штаммов. По данным исследования ПеГАС в 2006 - 2009 гг. чувствительность пневмококков к левофлоксацину на территории России составила 100% [8]. Офлоксацин по результатам наших наблюдений оказывал антибактериальную активность на 76,7% изолятов пневмококка. По данным надзора за антимикробной резистентностью в Европе в 2012 году, частота выделения *Streptococcus pneumoniae*, резистентных к фторхинолонам составила 5,2% [12].

Наши данные показали низкий уровень чувствительности изолятов *Streptococcus pneumoniae* к эритромицину – 47,1% и азитромицину - 49,5%. По результатам российского исследования ПеГАС в 2006 - 2009 гг. чувствительные к эритромицину штаммы составили 95,4%, а к азитромицину - 92,7% [8].

Таким образом, наши динамичные наблюдения за антибиотикочувствительностью *Streptococcus pneumoniae*, выделенных из мокроты больных с прогрессирующими респираторными заболеваниями в течение пяти лет позволяют сделать следующие **выводы:**

Абсолютную 100% чувствительность культуры *Streptococcus pneumoniae* имели к ванкомицину.

Левофлоксацин, цефуроксим, цефтриаксон проявляли антибактериальную активность более чем на 80% изученных штаммов *Streptococcus pneumoniae*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. // Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. Атмосфера. Москва.2003. – 96с.
2. Авдеев С.Н. Антибактериальная терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2010. – №2. – С. 95-10.
3. Зубков М.Н. Современные проблемы резистентности пневмотропных патогенов // Пульмонология. – 2007. – №5. – С.5-13.
4. Данные первого Конгресса стран СНГ по рациональной антибиотикотерапии Inspiration // Антибиотикотерапия. – 2011.–№15-16. –С.268-269.
5. Jenkins S., Brown S., Farrell D. et al. Trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1-4 // *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* – 2008. – N.11. –P.7-11.
6. Inoue M., Kaneko K., et.al. Antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan during PROTEKT years (1999-2004) // *Microb Drug Resist.* – 2008. –N.14. – P.109-117.
7. Perez Trallero E., Martin Yerrero J., Mazon A., et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007) // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2008. – N. 54. – P.2953-2959.
8. Козлов Р.С. Динамика антибиотикорезистентности *Streptococcus pneumoniae* в России (по данным многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС 2006-2009гг) // *Клин микробиол антимикроб химиотер.* – 2010. – №4. – С.329-341.
9. Кречикова О.И., Козлов Р.С., Богданович Т.М., Стецюк О.У., Суворов М.М. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae*. Методические рекомендации для микробиологов. М, 2000.
10. Бисенова Н.М., Ергалиева А.С. Этиологическая структура мокроты больных с обострением ХОБЛ // Сборник трудов XXIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Казань. 2013. – С.198-199.
11. Бисенова Н.М., Ергалиева А.С. Микробный пейзаж мокроты больных с респираторными инфекциями // Сборник трудов научно-практ. конференции «Микробиология: её роль в медицине, науке, медицинском образовании», посвященной 80 – летию проф. А.Л. Котовой. Алматы. 2012. – С.36-39.
12. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Surveillance report // *Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network.* Stockholm. 2012.– P.51-59.