

Заключение

Таким образом, у больных хроническим гепатитом С с умеренной активностью чаще встречались перипортальные некрозы гепатоцитов, воспалительный инфильтрат в перипортальной зоне, ацидофильные тельца Каунсильмена, деструкция или пролиферация желчных протоков. Только у пациентов с хроническим гепатитом С с умеренной активностью встречалась баллонная дистрофия, регистрировался фиброз с образованием портосептальных септ и фиброз с образованием септ и ложных долек. Большинство сравниваемых морфологических признаков были более выраженными у пациентов с умеренной активностью хронического гепатита С, но достоверно более выраженной была только воспалительная инфильтрация портальных трактов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серов В.В., Севергина Л.О., Попова И.В., Игнатова Т.М. // Рос. журн. гепатол. и гастроэнтерол. — 1995 — № 3. — С. 58—61.
2. Серов В.В., Севергина Л.О. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В и С. / Архив патологии. — 1996. — № 4. — С. 61—64.
3. Хронический вирусный гепатит / Под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной. — М.: Медицина, 2002. — 384 с.: ил.
4. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. Classification of Chronic Hepatitis: Diagnosis, Grading and Staging // Hepatology. — 1994. — Vol. 19. — № 6 — P. 1513—1520.
5. Perrilo R.P. Role of liver biopsy // National Inst. of Health Conference on Hepatitis C. — Bethesda, Maryland, 1997.

Поступила 09.02.2005

УДК 616.9:616.157:616-036.22

**ЧАСТОТА НОСИТЕЛЬСТВА И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ
К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ *S. PNEUMONIAE***

В.В. Скворцова, С.К. Зенькова, Т.И. Дмитраченко, И.В. Жильцов

Витебский государственный медицинский университет

В работе представлены результаты изучения частоты носительства *S. pneumoniae* у детей организованных коллективов Республики Беларусь, которая достигает $74,74 \pm 2,57\%$. Определена чувствительность клинических изолятов *S. pneumoniae* к пенициллину — $77,58 \pm 5,48\%$, амоксициллину, цефотаксиму — по 100%, макролидам и линкосамидам — $91,38 \pm 3,68\%$. Показаны различия в чувствительности изолятов *S. pneumoniae*, выделенных у детей закрытых детских коллективов, которая значительно ниже и составляет к пенициллину $28,29 \pm 3,14\%$, эритромицину — $66,83 \pm 3,29\%$, азитромицину — $65,85 \pm 3,31\%$, кларитромицину — $70,25 \pm 3,19\%$, мидекамицину, клиндамицину — $73,17 \pm 3,09\%$.

Ключевые слова: антибиотики, антимикробная резистентность, *S. pneumoniae*, пневмококк.

**THE FREQUENCY OF CARRIAGE AND RESISTANCE
TO ANTIBACTERIAL THERAPY OF *S. PNEUMONIAE***

V.V. Skvortsova, S.K. Zenkova, T.I. Dmitrachenko, I.V. Zhylytsou

Vitebsk State Medical University, Republic Belarus

At this work we presented the results of studying of *S. pneumoniae* carriage frequency in children from organized collectives of Republic Belarus. These frequency reaches $74,74 \pm 2,57\%$. We have determined the susceptibility of *S. pneumoniae* clinical isolates to penicillin ($77,58 \pm 5,48\%$), amoxycillin and cefotaxime (100% both), macrolides and lincosamides ($91,38 \pm 3,68\%$). We demonstrated some differences in the susceptibility of *S. pneumoniae* isolates received from children of the closed collectives, which is significantly lower and composes $28,29 \pm 3,14\%$ to penicillin, $66,83 \pm 3,29\%$ to erythromycin, $65,85 \pm 3,31\%$ to azytromycin, $70,25 \pm 3,19\%$ to clarytromycin, $73,17 \pm 3,09\%$ to midecamycin and clindamycin.

Key words: antibiotics, resistance to antibacterial preparations, *S. pneumoniae*, Pneumococcus.

Введение

Из всех бактерий, заселяющих верхние дыхательные пути, *Streptococcus pneumoniae* является ведущей причиной внебольничных пневмоний как среди больных легкой, так и тяжелой пневмонией (около 20%). Среди возбудителей пневмонии на долю *S. pneumoniae* приходится около двух третей всех случаев заболевания [1]. Первым шагом в лечении пневмоний является решение вопроса о выборе антибактериальной терапии. Выбор антибактериальных средств при установленной этиологии пневмонии должен определяться с учетом наиболее эффективных в отношении той или иной флоры антибиотиков [5]. В большинстве случаев выбор антибактериальной терапии осуществляется эмпирически, так как возбудитель пневмонии выделить не удается. Несмотря на появление на рынке современных антибактериальных препаратов, в последние годы отмечается устойчивая тенденция к увеличению смертности от пневмоний [4]. Подобная ситуация объясняется быстрым формированием среди возбудителей пневмоний резистентности к антибактериальным препаратам в связи с массовым их применением в клинической практике. В связи с этим следует учитывать региональные особенности приобретенной резистентности к антибиотикам. Во многом она обусловлена традициями антибактериальной терапии, доступностью препаратов и шаблонностью их применения [3]. Наиболее остро стоит проблема резистентности возбудителей пневмоний к основным, наиболее часто используемым антибактериальным препаратам. Настораживает распространение пенициллинорезистентных штаммов пневмококков и стрептококков [2, 6, 7, 8, 10]. Частота выделения пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae* в различных регионах колеблется от 4 до 48% [7], что зависит от географического региона, возрастного состава популяции (чаще у детей), локализации инфекции (чаще в назофарингеальной зоне) и клинического окружения (чаще в стационаре) [9].

В связи с этим одной из самых популярных тем для исследований в современной клинической микробиологии является резистентность пневмококка к антимикробным препаратам.

Материалы и методы

Исследование проведено в 4 закрытых

детских коллективах городов Гродно и Витебска. Забор мазков из носоглотки проводили с помощью одноразовых тампонов, изогнутых под углом 130 градусов. Посев производили непосредственно в палате на кровяной агар. Всего забор мазков произвели у 285 детей изолированных коллективов в возрасте от 1 года до 7 лет. Группу контроля составили 244 домашних детей и детей, посещающих детские учреждения, которые на момент исследования были госпитализированы в детские стационары городов: Минска, Витебска и Гродно.

Для выделения пневмококков использовался кровяной агар на основе Columbia Agar Base (BBL, США) с добавлением 5% дефибринированной человеческой крови. Чувствительность пневмококка определяли к 11 антимикробным препаратам: пенициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефотаксим, эритромицин, азитромицин, кларитромицин, клиндамицин, тетрациклин, хлорамфеникол, ко-тримоксазол. Для определения чувствительности использовали метод микроразведений в бульоне. Интерпретация результатов и контроль качества осуществлялись в соответствии со стандартами NCCLS.

Данные, полученные в результате проведенных исследований, обрабатывались статистически и оценивались на основе общепринятых критериев.

Результаты и обсуждение

Как показал проведенный анализ, частота выделения пневмококков у детей закрытых детских коллективов составила $74,74 \pm 2,57\%$. При этом имелись различия в частоте выделения пневмококков в двух регионах: от $52,94 \pm 4,94\%$ в г. Гродно до $86,88 \pm 2,49\%$ в г. Витебске. Частота выделения пневмококков у детей, находившихся на лечении в детских стационарах трех регионов республики по поводу различной соматической патологии, была значительно ниже и составила $38,13 \pm 3,43\%$; с незначительными колебаниями от $38,3 \pm 4,36\%$ в Минске до $37,5 \pm 5,57\%$ в Гродно.

Выделение пневмококка у детей различного возраста в закрытых коллективах и домашних детей очень отличается, что, вероятно, связано с более частым формированием носительства пневмококка при тесном и длительном контакте. Так, носительство пневмококка в изолированных коллективах формируется уже к 2 годам и имеет лишь

незначительные колебания в последующем: 80,7% — у детей до 2 лет, 78,1% — от 2 до 5 лет и 83,3% — от 5 до 7 лет. В неизолированных же коллективах носительство пневмококка формируется постепенно, достигая максимума к 7 годам (61,9%).

Как показали проведенные исследования, применение антибактериальных препаратов в течение 3 месяцев, предшествующих обследованию, не препятствовало носительству пневмококка и мало влияло на частоту его выделения у детей закрытых коллективов. Частота выделения пневмококка у детей, принимавших пенициллин или бисептол, составила 100%, цефалоспорины I поколения — 95,45%, ампиокс — 80%, гентамицин — 75%, цефалоспорины III поколения — 60%, ампициллин (амоксициллин) — 66,67%. При этом средний показатель частоты носительства пневмококка для детей закрытых коллективов составляет 74,74%.

При заборе назофарингеальных мазков у детей, госпитализированных в стационар и получавших антибиотики во время проведения исследований, результаты были принципиально иными. Частота выделения пневмококка у этой категории детей составила 38,13%, при этом она незначительно снижалась на фоне лечения гентамицином и составила 28,67%, была существенно ниже при использовании ампиокса — 16,67%, цефалоспоринов I поколения — 6,25%. Использование пенициллина, цефалоспоринов III поколения, макролидов, линкомицина полностью препятствовало выделению пневмококка.

При определении чувствительности пневмококка была обнаружена низкая чувствительность к некоторым стандартно применяемым для лечения инфекций дыхательных путей антибиотикам, таким как ко-тримоксазол, тетрациклин, пенициллин.

Как показал анализ, имеются существенные различия в уровне чувствительности к пенициллину клинических изолятов пневмококка и изолятов, выделенных у детей закрытых коллективов. Так, уровень чувствительности изолятов пневмококка, выделенных из фарингеальных мазков детей закрытых детских коллективов, составляет $28,29 \pm 3,14\%$, в то время как уровень чувствительности для клинических изолятов — $77,58 \pm 5,48\%$ (табл. 1, 2). Наиболее активными *in vitro* препаратами оказались амоксициллин,

амоксициллин/клавуланат, цефотаксим, чувствительность к которым составляет соответственно 99,51%; 100%; 100%.

Чувствительность к ко-тримоксазолу и тетрациклину одинаково низкая как у изолятов закрытых коллективов, так и у клинических изолятов, составляя для ко-тримоксазола $18,05 \pm 2,69$ и $34,48 \pm 6,24\%$, для тетрациклина $21,95 \pm 2,89\%$ и $46,55 \pm 6,55\%$ соответственно. К хлорамфениколу отмечается более высокая чувствительность у изолятов закрытых коллективов $97,56 \pm 1,08\%$, у клинических же изолятов она несколько ниже — $89,65 \pm 3,99\%$, что, вероятно, определяется низкой частотой его использования в детских домах.

Чувствительность пневмококка к макролидам и линкосамидам в среднем по Беларуси также недостаточно высокая, что определяется, в первую очередь, низкой чувствительностью изолятов пневмококка закрытых коллективов, которая составляет для азитромицина $65,8 \pm 3,31\%$, эритромицина — $66,83 \pm 3,29\%$, кларитромицина — $70,25 \pm 3,19\%$, мидекамицина и клиндамицина — по $73,17 \pm 3,04\%$ (табл. 1). Однако среди клинических изолятов пневмококка сохраняется высокая чувствительность к азитромицину, эритромицину, кларитромицину, мидекамицину и клиндамицину, которая составляет $91,38 \pm 3,68\%$ (табл. 2).

При сравнении полученных результатов с результатами аналогичных исследований, проведенных в России [2], были обнаружены существенные различия в уровнях чувствительности пневмококка к таким препаратам, как пенициллин, ко-тримоксазол, макролиды. Этот факт указывает на нецелесообразность автоматического использования рекомендаций по лечению инфекций дыхательных путей, изданных в России. Для разработки методов рациональной терапии необходимо опираться, прежде всего, на региональные данные по чувствительности респираторных патогенов.

Полученные результаты указывают на то, что для клинических изолятов пневмококка, циркулирующих в Республике Беларусь, характерно формирование резистентности к макролидам за счет метилирования РНК. Такой механизм резистентности характерен для большинства стран Западной Европы и является причиной клинической неэффективности данного препарата. В то же

время в России более распространенным механизмом является активное выведение препаратов из микробной клетки, что мало влияет на изменение клинической эффективности. Такой механизм наряду с указанным выше имеет место и у изолятов пневмококка, выделенных у детей закрытых коллективов Республики Беларусь, что подтверждается различиями в чувствительности пневмококка к 14-, 15-, 16-членным макролидам и клиндамицину.

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить необычайно высокий уровень распространения носительства пневмококков среди детей организованных коллективов в двух исследуемых регионах Республики Беларусь. Как показали полученные результаты, для штаммов, циркулирующих в закрытых организованных коллективах, характерна высокая резистентность к ко-тримоксазолу и тетрациклину и низкий уровень чувствительности к пенициллину. Согласно результатам определения чувствительности *S. pneumoniae* к антибиотикам, препаратами выбора при лечении инфекций дыхательных путей следует считать аминопенициллины и макролиды. В то же время имеется тенденция к снижению чувствительности штаммов *S. pneumoniae* к макролидам, что указывает на целесообразность ограничения их использования и назначения макролидов преимущественно в случае наличия у больного аллергии к пенициллинам.

Выводы

1. В Республике Беларусь выявлен необычайно высокий уровень распространения носительства пневмококков среди детей организованных коллективов, составляющий $74,74 \pm 2,57\%$.

2. Клинические изоляты *S. pneumoniae* сохраняют высокую чувствительность к большинству антибактериальных препаратов, используемых для лечения инфекций дыхательных путей, в частности, чувствительность к пенициллину составляет $77,58 \pm 5,48\%$, к амоксициллину, цефотаксиму — по 100%, к макролидам и линкосамидам — $91,38 \pm 3,68\%$.

3. Для изолятов *S. pneumoniae*, выделенных у детей закрытых детских коллективов,

характерна более низкая по сравнению с клиническими изолятами чувствительность к пенициллину, которая составляет $28,29 \pm 3,14\%$, к эритромицину — $66,83 \pm 3,29\%$, к азитромицину — $65,85 \pm 3,31\%$, к кларитромицину — $70,25 \pm 3,19\%$, к мидекамицину, клиндамицину — $73,17 \pm 3,09\%$.

4. Препаратами выбора при лечении инфекций дыхательных путей в Республике Беларусь следует считать аминопенициллины. Использование и назначение макролидов целесообразно ограничить и назначать их только при наличии аллергии к пенициллинам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Внебольничная пневмония // *Consilium-medicum*, 2003. — № 2. — С. 13—15.
2. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. и кол. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-1) // *Клин. Микробиол. Антимикр. Химиотер.*, 2002. — № 3. — С. 267—277.
3. Ноников В.Е. Внебольничные пневмонии // *Consilium-medicum*, 2000. — № 10. — С. 10—12.
4. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых // *Уч.-метод. пос. для врачей.* — М., 1999. — С. 32.
5. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия пневмоний // *Пульмонология*, 1997. — №1. — С. 56—60.
6. Dominguez M.A., Pallares R. Antibiotic resistance in respiratory pathogens // *Curr Opin Pulm Med*, 1998. — № 4. — P. 173—179.
7. Goldstein F.W., Acar J.F. Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae*: results of a 1992—1993 Western Europe and USA collaborative surveillance study: The Alexander Project Collaborative Group // *J Antimicrob Chemother*, 1996. — № 38. — P. 71—84.
8. Huchon G, Woodhead M. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections // *Eur Respir Rev*, 1998. — № 8. — P. 391—426.
9. Ortqvist A. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections in adults // *Eur Respir J*, 2002. — № 20. — P. 40—53.
10. Shackcloth J., Williams L., Farrell, D. J. *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from a paediatric population in Great Britain and Ireland: the in vitro activity of telithromycin versus comparators // *J. Infection*, 2004. — № 48. — P. 229—235.