

АНАЛИЗ АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, STAPHYLOCOCCUS AUREUS, STREPTOCOCCUS HAEMOLYTICUS У ДЕТЕЙ В ОТДЕЛЕНИИ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Мирзаханов С.М.¹, Мирзаханов А.М.²

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала;

²ФГАУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Махачкала, e-mail: mirzahanovsaid@mail.ru

В работе освещены основные этиологические факторы внебольничной пневмонии у детей и представлены результаты исследования антибиотикочувствительности основных бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии: Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus haemolyticus. Антибиотикочувствительность к антимикробным препаратам была исследована у 164 больных. Утренняя мокрота больных, полученная до назначения антибактериальной терапии, являлась лабораторным материалом исследования. Методом исследования является анализ мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о возрастающем количестве резистентных к антибиотикам инфекций. Проведение у пациентов исследования мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам облегчает задачу выбора антибиотика для проведения этиологического лечения пневмонии. Но при поступлении больного в стационар антибиотики назначаются исходя из знаний о резистентности антибактериальных препаратов к основным возбудителям современных внебольничных пневмоний и о способности антибиотика перекрыть практически весь спектр потенциальных возбудителей. Исследование посева мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам может длиться от 5 до 14 дней. Поэтому мониторинг антибиотикоустойчивости и антибиотикочувствительности возбудителей инфекции так важен для своевременного и эффективного начала антибактериальной терапии.

Ключевые слова: streptococcus pneumoniae, staphylococcus aureus, streptococcus haemolyticus, внебольничная пневмония, антибиотики, антибиотикочувствительность, антибиотикорезистентность.

ANALYSIS OF ANTIBIOTIC SENSITIVITY AND ANTIBIOTIC RESISTANCE OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE STAPHYLOCOCCUS AUREUS, STREPTOCOCCUS HAEMOLYTICUS PATHOGENS IN CHILDREN IN THE DEPARTMENT OF PULMONOLOGY

Mirzakhanov S.M.¹ Mirzakhanov A.M.²

¹Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Mahachkala;

²FSAOU IN RNIMU named after N.I.Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Mahachkala, e-mail:mirzahanovsaid@mail.ru

The paper highlighted the main etiological factors of community-acquired pneumonia in children and presented the results of a study of antibiotic sensitivity of the main bacterial pathogens of community-acquired pneumonia: Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus haemolyticus. Antibiotic sensitivity to antimicrobial drugs was studied in 164 patients. The morning sputum of patients received before the appointment of antibacterial therapy was the laboratory material of the study. The method of investigation is the analysis of sputum for microflora and sensitivity to antibiotics. Data from numerous studies indicate an increasing number of antibiotic-resistant infections. Conducting sputum tests in patients for microflora and sensitivity to antibiotics facilitates the task of choosing an antibiotic for the etiological treatment of pneumonia. But when a patient is admitted to the hospital, antibiotics are prescribed based on the knowledge of the resistance of antibacterial drugs to the main pathogens of modern community-acquired pneumonia and the ability of the antibiotic to block the practical full range of potential pathogens. Since the study of sputum culture for microflora and sensitivity to antibiotics can last from 5 to 14 days. Therefore, monitoring of antibiotic resistance and antibiotic sensitivity of infectious agents is so important for the timely and effective initiation of antibacterial therapy.

Keywords: streptococcus pneumoniae, staphylococcus aureus, streptococcus haemolyticus, community-acquired pneumonia, antibiotics, antibiotic sensitivity, antibiotic resistance.

Исследование мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам является важным лабораторным методом исследования, который дает возможность подобрать эффективное и правильное лечение в ситуациях, когда существует устойчивость патогенных микроорганизмов ко многим антибиотикам. Этот метод лабораторного исследования позволяет выявлять наличие в исследуемом материале патогенных микроорганизмов, обнаружить при высоком титре условно-патогенных микроорганизмов и установить чувствительность возбудителей к конкретным группам антибиотикам [1].

Данные публикуемой статистики все чаще свидетельствуют о неуклонном увеличении количества резистентных к антибиотикам инфекций. Это является одной из главных проблем направления антибактериального лечения, направленного на этиологическую составляющую. В последнее время большое значение стало приобретать обнаружение полирезистентных штаммов пневмококка. Пневмококк в основном чувствителен к антибиотикам пенициллинового ряда и амоксиклаву. В детских дошкольных и школьных учреждениях регистрируется циркуляция штаммов со сниженной чувствительностью к антибактериальным препаратам. Около трети штаммов, устойчивых к антибиотикам пенициллинового ряда, имеют сниженную чувствительность к сумамеду, 4–8% - к цефалоспорином 3-го поколения, до половины штаммов - к амоксиклаву. Предполагается, что механизм пенициллиноустойчивости пневмококка сопряжён с модификацией пенициллинсвязывающих белков. Известно, что пневмококк имеет 6 высокомолекулярных пенициллинсвязывающих белков, изменение 3 из них уменьшает чувствительность *Streptococcus pneumoniae* к пенициллинам. Модификации пенициллинсвязывающих белков возникают вследствие генетических изменений в хромосоме пневмококка. Антибиотикоустойчивость и полирезистентность пневмококка являются одной из главных проблем лечения внебольничной пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*. В связи с этим огромное значение для выбора адекватного антибактериального препарата приобретает необходимость мониторинга антибиотикочувствительности [2].

Официальная статистика последних лет говорит о росте количества заболеваний органов дыхания. В структуре заболеваемости лидируют острые и хронические воспалительные заболевания, среди которых наиболее часто встречающейся патологией является внебольничная пневмония. В России, по данным главных эпидемиологов Минздрава России, за 2020 год было зарегистрировано 2 миллиона 724 тысячи случаев внебольничной пневмонии. Эта проблема особенно актуальна в наши дни. В период пандемии COVID-19 возросло количество случаев вирусной внебольничной пневмонии с возможным последующим присоединением бактериального компонента, которое требует использования антибактериальных препаратов. Лечение внебольничной пневмонии бактериальной

этиологии проводится антибиотиками с учетом данных исследования этиологического фактора заболевания [3].

При выявлении возбудителя и наличии антибиотикограммы этиологическое лечение пневмонии не имеет значительных трудностей. Так как исследование посева мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам может длиться от 5 до 14 дней, антибиотики при поступлении больного в стационар назначаются исходя из предыдущего опыта врача, с опорой обычно на данные о наиболее вероятном спектре возможных возбудителей инфекции у данного больного. А также принимаются во внимание эпидемиологическая обстановка, клиника и симптомы заболевания, знания резистентности современных возбудителей к основным антибактериальным препаратам. Поэтому мониторинг антибиотикоустойчивости и антибиотикочувствительности возбудителей инфекции так важен для своевременного и эффективного начала антибактериальной терапии. Неправильный подбор антибактериальных препаратов удлиняет срок заболеваемости, вызывая уменьшение экономической эффективности, а иногда и повышает показатель смертности [4].

Пневмония - воспаление лёгочной ткани обычно инфекционного происхождения, протекающее с поражением респираторных отделов легких, внутриальвеолярной экссудацией, инфильтрацией легочной ткани клетками воспаления и наличием клинико-рентгенологических признаков воспаления, не связанного с другими причинами [5]. В России наиболее частыми этиологическими возбудителями внебольничной пневмонии являются пневмококк (20-60%), микоплазменная респираторная инфекция, хламидийная респираторная инфекция, легионелла пневмония (суммарно составляет 8-30%), другие виды стрептококков (пиогенный стрептококк, гемолитический стрептококк) (около 20%). Реже *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Branchamella catarrhalis* – в 3-10% случаев соответственно по каждому возбудителю, *Candida* (около 5%). В настоящее время большая доля внебольничной пневмонии приходится на коронавирусную инфекцию, также нередко внебольничная пневмония может быть вызвана респираторными инфекциями, такими как вирус гриппа А, В, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, парагрипп [6-8].

Исследование чувствительности и устойчивости к антибактериальным препаратам возбудителей *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus*, выделенных при бактериологическом исследовании посевов мокроты у детей в отделении пульмонологии. Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи: определить наличие в исследуемом материале возбудителей *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus*.

Исследовать чувствительность *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* к антибиотикам: амоксиклав, амикацин, сумамед, цефазолин, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефуросим.

Изучить и проанализировать полученные результаты с помощью статистических методов исследования и подвести итоги проделанной работы.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в период с августа 2020 по октябрь 2021 года, за этот период было проанализировано 164 истории болезней пациентов, поступивших в пульмонологическое отделение РДПЦ г. Махачкалы.

У 164 больных было произведено исследование на обнаружение возбудителя пневмонии и его чувствительности к антибактериальным препаратам. Больные, получающие антибиотики до поступления в стационар, не учитывались в исследовании. У 126 больных состояние средней степени тяжести и у 38 – тяжелой степени. Среди подвергшихся анализу больных женский пол составил 87 (53%) человек, средний возраст – $9,6 \pm 0,32$ года, мужской пол – 77 (47%), средний возраст – $9,7 \pm 0,3$ года.

Утренняя мокрота больных, полученная до назначения антибактериальной терапии, являлась лабораторным материалом исследования. Ее исследование проводили бактериологически согласно Приказу № 535 о методах микробиологических исследований в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений.

Распознавание микроорганизмов проводилось с помощью количественного метода посева мокроты на чашки Петри с 5%-ным кровяным агаром, среды Эндо, ЖСА, Сабуро. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определялась диско-диффузионным методом с помощью стандартных дисков в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04. При проведении исследования мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам использовали диски к следующим антибиотикам: пенициллиновая группа (амоксиклав), цефалоспорины I-II-III поколения (цефазолин, цефуросим, цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим), аминогликозиды (амикацин) и макролиды (сумамед).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы MS Office Excel, с расчетом экстенсивных показателей. За уровень статистической значимости различий принималась величина $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Чувствительность *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* к антибиотикам: амоксиклав, амикацин, сумамед, цефазолин, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефуросим, %

Антибиотики	<i>Staphilococcus aureus</i>	<i>Streptococcus haemolyticus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Амоксиклав	82,6±5,3	93,1±3,8	99,6±0,4
Амикацин	93,8± 3,4	92±3,9	73,2±5,2
Сумамед	85,7±5	73,8±6,6	84,5±4,3
Цефазолин	79,5±5,8	81,8±5,8	83,8±4,3
Цефотаксим	81,6±5,5	88,6±4,8	92,9±3
Цефтазидим	60,2±6,9	82,9±5,6	85,9±,4,1
Цефтриаксон	96±2,8	95,4±3,2	97,1±1,9
Цефуросим	87,7±4,7	86,1±5,2	90,1±3,5

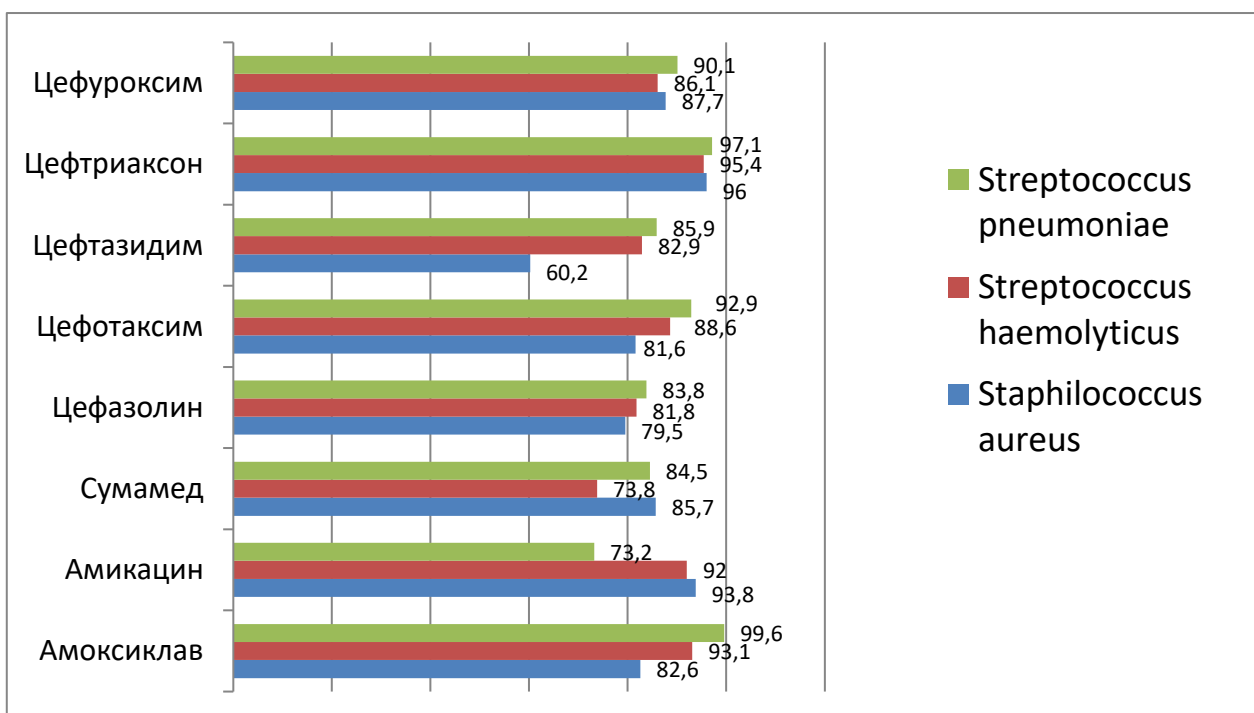
Приведенные данные свидетельствуют, что к наиболее эффективным по отношению к пневмококку относятся такие антибиотики, как амоксиклав (99,6±0,4%), цефтриаксон (97,1±1,9%), цефотаксим (92,9±3%), цефуросим (90,1±3,5%), цефазолин (83,5±4,3%), сумамед (84,5±4,3%) и цефтазидим (85,9±,4,1%), амикацин (73,2±5,2%).

В нашем исследовании наибольшую чувствительность золотистый стафилококк имеет к цефтриаксону (96±2,8%); амикацину (93,8±3,4%); цефуросиму (87,7±4,7%); сумамеду (85,7±5%); цефотаксиму (81,6±5,5%); цефазолину (79,5±5,8%); амоксиклаву (82,6±5,3%); цефтазидиму (60,2±6,9%).

Streptococcus haemolyticus наибольшую чувствительность проявляет к цефтриаксону (95,4±3,2%); амикацину (92±3,9%); цефуросиму (86,1±5,2%); цефотаксиму (88,6±4,8%); амоксиклаву (93,1±3,8%), цефтазидиму (82,9±5,6%); цефазолину (81,8±5,8%); сумамеду (73,8±6,6%).

Исходя из этого:

1. Наибольшую чувствительность *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* показали к цефтриаксону, наличие различий в эффективности между микроорганизмами не обнаружено.
2. Амикацин обладает высокой эффективностью действия по отношению к золотистому стафилококку и гемолитическому стрептококку, но малоэффективен в отношении *Streptococcus pneumoniae*.
3. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae* высокочувствительны к цефуроксиму, существенных различий в активности действия не обнаружено.
4. Данные исследования показали, что гемолитический стрептококк и пневмококк более чувствительны к цефотаксиму, чем золотистый стафилококк.
5. Также проведенное исследование свидетельствует о том, что золотистый стафилококк и пневмококк более чувствительны к сумамеду, чем к гемолитическому стрептококку.
6. Амоксиклав более эффективен в использовании против пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae* и гемолитическим стрептококком, чем против золотистого стафилококка.
7. Полученные данные о действии на *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus haemolyticus* цефазолина свидетельствуют о хорошей эффективности против этих возбудителей.
8. Исследование показало устойчивость золотистого стафилококка к действию цефтазидима (60,2%), но гемолитический стрептококк и *Streptococcus pneumoniae* чувствительны к действию цефтазидима (82,9% и 85,9% соответственно).



Сравнительная характеристика чувствительности возбудителей внебольничной пневмонии к антибактериальным препаратам

Выводы

Резюмируя проведенное нами исследование чувствительности и устойчивости к антибактериальным препаратам возбудителей *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus*, можно сделать следующие выводы: подтвердить клинические рекомендации антибактериальной терапии пациентов с внутрибольничной пневмонией и рекомендовать к применению амоксиклав как стартовый препарат, являющийся высокоэффективным средством для детей любого возраста с внебольничной пневмонией (предположительно бактериальной этиологии) нетяжелого течения против *Streptococcus pneumoniae* (99,6%), золотистого стафилококка (82,6%), *Streptococcus haemolyticus* (93,1%), *Haemophilus influenzae*, а также препараты цефалоспоринов 3-го поколения. Указанная терапия перекрывает практически весь спектр потенциальных возбудителей.

Staphylococcus aureus, как известно, отличается высокой метициллинрезистентностью, что определяет неэффективность терапии бета-лактамами антибиотиками, но в проведенном исследовании чувствительность *Staphylococcus aureus* сохранялась на 82,6% к амоксиклаву.

Использование в педиатрии как стартового препарата лечения внебольничной пневмонии цефазолина нецелесообразно, так как цефазолин действует только на кокковую флору, обладает низкой активностью против гемофильной палочки, моракселлы, разрушаются под действием бета-лактомаз.

Не рекомендовано использовать и цефалоспорины 2-го поколения как стартовые антибиотики, так как к этой группе антибиотиков устойчивы клостридии, псевдомонады, кампилобактер, листерии, метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* и *S. epidermidis*.

Использование амикацина в качестве стартовой терапии или монотерапии также недопустимо без данных об этиологии возбудителя, так как пневмококки почти полностью резистентны к амикацину и другим аминогликозидам.

Обладающий высокой активностью действия по отношению к пневмококку сумамед следует рекомендовать в комбинации с препаратами цефалоспоринов 3-го поколения и амоксиклавом, так как чувствительность к *Streptococcus haemolyticus* 73,8%.

Полученные данные следует учитывать при эмпирическом выборе стартовой антибактериальной терапии внутрибольничной пневмонии. Проведение регулярного микробиологического мониторинга является необходимым условием для оптимизации выбора антимикробных препаратов в педиатрии.

Список литературы

1. Синопальников А.Г., Козлов Р.С., Тюрин И.Е. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей; М., 2010. 90 с.
2. Царькова С.А., Ковтун О.П., Чередниченко А.М. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. Екатеринбург: УГМУ, 2015. С. 47-49.
3. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019) // Научно-практический журнал «Пульмонология». 2021. № 5. С. 551-561.
4. Авдеев С.Н., Белоцерковский Б.З., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Проценко Д.Н., Рачина С.А., Синопальников А.И., Яковлев С.В., Ярошецкий А.И. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021. № 3. С. 27-46. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-3-27-46.
5. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учебное пособие. М.: Издательство Перо, 2017. 24с.
6. Фролова Я.Н. , Морозова М.А. , Диденко И.В. Видовой спектр и чувствительность к противогрибковым препаратам дрожжей рода *candida*, выделенных из разных источников // Гигиена и санитария. 2018. № 3. С. 204-205.
7. Лазарева М.А. Этиологическая роль *Streptococcus pneumoniae* при респираторных инфекциях, его носительство и чувствительность к антибиотикам у детей младшего возраста: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2015. 143 с.
8. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А. и др. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (Parirus), «Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013. № 15 (4). С. 246-260.