



# Пневмококки: взгляд сквозь призму истории

Продолжение. Начало в № 8-10, 19.

Сульфаниламиды, как уже указывалось ранее, были одними из первых препаратов, обладавших эффективностью в отношении пневмококков. Механизм их действия связан с нарушением ранних стадий метаболизма фолиевой кислоты, в частности с блокированием фермента дигидроптероатсинтетазы, который участвует в образовании дигидроптероата из парааминобензойной кислоты [574].

Сходным механизмом действия обладает триметоприм, который блокирует активность фермента дигидрофолатредуктазы на более поздних стадиях метаболизма фолиевой кислоты, что, в свою очередь, приводит к нарушению образования тетрагидрофолата [86].

Конечным результатом действия и сульфаниламидов, и триметоприма является нарушение образования тимина, метионина, серина и глицина, вследствие чего нарушается синтез нуклеиновых кислот [86].

Принимая во внимание спектр нежелательных реакций сульфаниламидов, а также их природно низкую активность в отношении многих возбудителей, в настоящее время широко применяется только одна комбинация сульфаметоксазола и триметоприма – ко-тримоксазол. Комбинирование двух препаратов со сходными фармакокинетическими свойствами, а также благоприятными фармакодинамическими параметрами (действие на разные этапы синтеза фолиевой кислоты) являлось оправданным на момент его появления [59]. Однако пневмококки достаточно быстро приобрели резистентность к этому препарату за счет двух основных механизмов: мутации генов, а также трансформации с образованием мозаичной структуры гена *dhf* [75, 86, 404].

По данным Alexander Project [627], частота нечувствительных к ко-тримоксазолу пневмококков составляет 47,5%, из которых 40,8% – штаммы с высоким уровнем резистентности. По данным многоцентровых исследований в Канаде и США, распространенность нечувствительных *S. pneumoniae* составила соответственно 19,0% (14,4% – высокий уровень резистентности) [108] и 51,5% (44,8% – высокий уровень резистентности) [622].

Резистентность к хлорамфениколу, являющемуся в некоторых случаях альтернативой цефалоспорином III поколения для лечения пневмококковых менингитов, кодируется *cat*-геном, расположенным на конъюгативном транспозоне Tn5252 – составной части элемента Tn5253, на котором также находится ген *tet* (M) [126, 657]. Пневмококки могут приобретать этот ген во время конъюгации, что может обуславливать сравнительно быстрое распространение резистентности [574], результатом чего является выработка хлорамфениколацетилтрансферазы, инактивирующей антибиотик [411]. В настоящее время частота встречаемости подобных штаммов варьирует от 3,9% в Канаде [108] до 22,1% в Испании [111]. В Российской Федерации, по данным отдельных исследований, она варьирует от 13 [592] до 36% [298].

Рифампицин – представитель класса рифамицинов – препарат, который иногда используется в комбинации с ванкомицином или цефалоспорином III поколения для лечения пневмококковых менингитов [273, 363, 582]. Мишенью его действия является β-субъединица РНК-полимеразы, связывание с которой приводит к преждевременной остановке транскрипции ДНК [401]. Резистентность к рифампицину формируется под влиянием мутации в гене *rpoB* [425]. Было показано, что мутации, обуславливающие низкий уровень резистентности (МПК в пределах от 0,5-2 мг/л), возникают в так называемом кластере II [444] или участке перед кластером I *rpoB* [401], а высокий (МПК ≥4 мг/л) – в кластерах I и III [425].

В настоящее время резистентность к рифампицину встречается достаточно редко в Европе и США, варьируя в пределах от 0,4 до 1,5% [110, 645]. В период с 1991-1995 гг. в г. Санкт-Петербурге рифампицинрезистентные штаммы встречались с частотой от 2,5 до 12,5% [65], а в Украине в 1995-1998 гг. – 33,8% [42].

Несмотря на то что ванкомицинрезистентных пневмококков до настоящего времени не выявлено, к данному антибиотику может наблюдаться толерантность [419].

Толерантность, которая может развиваться к любому классу антибиотиков, была впервые описана у лабораторного пневмококка в 1970 г. [642], однако сообщения о клинических штаммах, толерантных к пенициллину, появились только в 1985 г. [392, 418]. Феномен толерантности означает, что в присутствии антибиотика штаммы не обладают способностью к размножению (в отличие от резистентных), но при этом сохраняют свою жизнеспособность [419]. Дополнительная опасность подобных пневмококков заключается в их большей способности к приобретению детерминант резистентности и сложности лечения вызванных ими инфекций [238]. Как следствие, существует вполне реальная опасность возникновения ванкомицинрезистентных пневмококков [419].

Клинические штаммы ванкомицинтолерантных пневмококков впервые были выделены в 1999 г. [418]. До настоящего времени описано 4 клинических ванкомицинтолерантных (и пенициллинрезистентных) пневмококка, причем 2 из них выделены из носоглотки, по 1 – из крови и ликвора [340, 418, 423]. В трех исследованиях частота подобных штаммов в ретроспективных коллекциях культур колебалась от 2 до 8% [114, 407, 557].

Клиническое значение толерантных микроорганизмов достаточно велико, так как отсутствие их эрадикации в локусе инфекции может приводить к увеличению сроков и/или неэффективности антибиотикотерапии [238, 306, 340, 418, 646]. В одном из исследований было показано, что летальность при менингитах, вызванных толерантными пневмококками, составила 30% по сравнению с <10% в контрольной группе [557]. Толерантность также приводит к выживанию подобных штаммов после антимикробной терапии, что является фактором, способствующим развитию резистентности [238, 431, 642]. Таким образом, понимание механизмов толерантности к антибиотикам имеет важное клиническое значение, так как непосредственное воздействие на них может привести к общему снижению резистентности [419].

Вначале предполагалось, что феномен толерантности связан с потерей пневмококками экспрессии аутолизина [642], однако позднее было показано, что клинические штаммы толерантных пневмококков обладали нормальным количеством аутолизина с неизменной биологической активностью [419]. На основании этих результатов был сделан вывод о том, что толерантность возникает в связи с нарушениями в системе запуска аутолизина.

Исследования показали, что первым кластером генов, связанным с толерантностью у клинических штаммов, является *vex/pep<sup>27</sup>/vncS/R* [238]. *VncS/R* – это двухкомпонентная регуляторная система, используемая для передачи сигнала запуска через бактериальную мембрану с помощью гистидинкиназы *VncS*. *VncR*, в свою очередь, является регулятором экспрессии гена, а *PeP<sup>27</sup>* – пептидом, состоящим из 27 аминокислот, который экскретируется во внеклеточное пространство с помощью переносчика *Vex* [176, 419, 465, 492]. В настоящее время считается, что накопление внеклеточного *PeP<sup>27</sup>* определяется системой *VncS/R*, что приводит к активации аутолизина [594], вследствие чего мутация в любом из компонентов обуславливает развитие толерантности.

Принимая во внимание вышеуказанное, можно сделать заключение о том, что пневмококки обладают уникальными возможностями выработки резистентности к различным классам антимикробных препаратов, что подтверждается современными эпидемиологическими данными. Существенные географические различия в распространенности, уровнях и механизмах снижения чувствительности диктуют необходимость проведения исследований динамики этого феномена

на национальном, региональном и локальном уровнях в каждой стране. Именно на основании этих данных можно разработать рекомендации по эмпирической терапии пневмококковых инфекций в каждом регионе.

Быстрый и продолжающийся рост резистентности пневмококков во многих странах мира свидетельствует о потенциальной возможности ее распространения между определенными регионами и/или странами [209]. Анализ эволюции устойчивости *S. pneumoniae* показывает, что подобный феномен обусловлен двумя факторами:

- импортированием (завозом) небольшого количества резистентных клонов, которые имеют экологические преимущества перед локальными штаммами в регионах с частым необоснованным использованием антимикробных препаратов [189, 255, 336];
- *in vivo* селекцией локальных штаммов с измененными ПСБ [601, 677] путем трансформации от близкородственных видов, гомологичной рекомбинации или приобретением точечных мутаций ПСБ [230, 374].

Важно отметить, что высокий уровень резистентности к пенициллину (МПК ≥2 мг/л) и полирезистентность встречаются у штаммов, относящихся к сравнительно небольшому количеству серотипов, хотя пневмококки с умеренным уровнем резистентности могут иметь различные серогруппы [414].

Первые пенициллинрезистентные и полирезистентные штаммы, выделенные у госпитализированных детей в ЮАР, принадлежали к серотипам 6А, 6В и 19А [237, 480], а в США – к серотипам 19А [96] и 6В [440]. В Испании высокорезистентные штаммы в основном относятся к серогруппе 23, хотя в начале 1980-х гг. в г. Барселоне встречались серогруппы 6, 15 и нетипируемые пневмококки [95].

При анализе двух вспышек полирезистентных пневмококковых инфекций в 1987 г. в Великобритании была выявлена принадлежность штаммов к серотипу 23 [422, 428, 490]. В 1997 г. в США 92% всех пневмококков с МПК пенициллина ≥2 мг/л относились к серогруппам 23, 6, 19, 9 и 14 [422], что свидетельствует о преимущественной клональной циркуляции.

Важной особенностью резистентных клонов является их способность к распространению в различные страны и континенты. В 1991 г. Р. Муноз и соавт. впервые показали межконтинентальное распространение из Испании в Огайо (США) клона *S. pneumoniae* серотипа 23F, резистентного к пенициллину, тетрациклину, хлорамфениколу [336]. Впоследствии сообщения о циркуляции данного штамма были получены из Великобритании [318], Франции [382], Германии [496], Хорватии [495], Мексики [524], Бразилии [282], Колумбии [524], Чили [539], Кореи [605, 606]. Распространение этого клона в условиях каждого региона с различной структурой применения антимикробных препаратов и вследствие различного селективного давления привело к появлению его новых вариантов, что, к примеру, наблюдалось в США с резистентностью к эритромицину или цефалоспорином III поколения [326].

Другой полирезистентный испанский клон серотипа 6В впервые был обнаружен в Исландии в 1993 г. [255], а позднее распространился в США, другие европейские и азиатские страны [109, 282, 497].

Третий испанский клон серотипа 9V, резистентный к пенициллину и ко-тримоксазолу, также выделяется в различных странах [282]. Его особенностью является наличие идентичных серотипу 23F генов *pbp1a*, *pbp2b* и *pbp2x*, что свидетельствует об их горизонтальном приобретении в результате трансформации [318].

В 1990-х гг. частота выделения штаммов, принадлежащих к клонам 23F и 6В, в Испании несколько снизилась с появлением новых полирезистентных клонов серотипов 14 и 19F (вариант 23F), которые также сегодня встречаются в различных странах мира [421, 524, 580].

В настоящее время, по данным Пневмококковой молекулярной эпидемиологической сети (PMEN),

Продолжение на стр. 36.



Доктор медицинских наук, профессор Р.С. Козлов

