

# Динамика и клиническая значимость резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибактериальным препаратам

О.Ю.Филимонова<sup>1</sup>, Т.Б.Сафонова<sup>1</sup>, Л.В.Золотарева<sup>1</sup>, Л.А.Любасовская<sup>1</sup>, Т.А.Савинова<sup>2</sup>, В.Ю.Ананьева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Медицинские центры «Андреевские больницы – НЕБОЛИТ», Москва, Российская Федерация

Растущая устойчивость пневмококков к антибиотикам приводит к значительным сложностям в подборе эффективного лечения. Анализ данных о распространении в Российской Федерации резистентности *Streptococcus pneumoniae* к значимым антибактериальным препаратам и сравнение профиля чувствительности данного патогена в динамике показали снижение чувствительности *S. pneumoniae* к «классическим» β-лактамам и макролидам. Высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* характеризуются цефтаролин и респираторные фторхинолоны. Однако появление единичных резистентных штаммов свидетельствует о необходимости дальнейшего мониторинга чувствительности *S. pneumoniae* к данным препаратам. Самую высокую активность в отношении *S. pneumoniae* продемонстрировали ванкомицин и линезолид. Все исследованные штаммы, резистентные к β-лактамам, макролидам, линкозамидам и респираторным фторхинолонам, были чувствительны к данным препаратам.

**Ключевые слова:** *Streptococcus pneumoniae*, пневмококки, определение чувствительности к противомикробным препаратам, резистентность к антибиотикам, минимальная подавляющая концентрация

**Для цитирования:** Филимонова О.Ю., Сафонова Т.Б., Золотарева Л.В., Любасовская Л.А., Савинова Т.А., Ананьева В.Ю. Динамика и клиническая значимость резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибактериальным препаратам. Бактериология. 2023; 8(4): 7–13. DOI: 10.20953/2500-1027-2023-4-7-13

## Dynamics and clinical significance of resistance *Streptococcus pneumoniae* to antibacterial drugs

O.Y.Filimonova<sup>1</sup>, L.A.Lyubasovskaya<sup>1</sup>, T.B.Safonova<sup>1</sup>, L.V.Zolotareva<sup>1</sup>, T.A.Savinova<sup>2</sup>, V.Yu.Ananyeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>Medical centers «Andreevsky Hospitals – NEBOLIT», Moscow, Russian Federation

Growing resistance of pneumococci to antibiotics leads to significant difficulties in selection of effective treatment. Analysis of data about distribution of *Streptococcus pneumoniae* resistance to significant antibacterial preparations in the Russian Federation and comparison of sensitivity profile of microorganism in dynamics showed decrease of *S. pneumoniae* sensitivity to «classical» beta-lactams, macrolides. High activity against *S. pneumoniae* is characterized by ceftarolin and respiratory fluoroquinolones. However, the appearance of single resistant strains indicates the necessity of further monitoring of *S. pneumoniae* resistance to these drugs. Vancomycin and linezolid demonstrated the highest activity against *S. pneumoniae*. All investigated strains resistant to beta-lactams, macrolides, lincosamides and respiratory fluoroquinolones were sensitive to these drugs.

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*, pneumococci, antimicrobial susceptibility testing, antibiotic resistance, minimal inhibitory concentration

**For citation:** Filimonova O.Y., Lyubasovskaya L.A., Safonova T.B., Zolotareva L.V., Savinova T.A., Ananyeva V.Yu. Dynamics and clinical significance of resistance *Streptococcus pneumoniae* to antibacterial drugs. Bacteriology. 2023; 8(4): 7–13. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2023-4-7-13

### Для корреспонденции:

Филимонова Ольга Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры микробиологии им. академика З.В.Ермольевой ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования»

Адрес: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Телефон: (926) 220-4044

E-mail: omega8@bk.ru

Статья поступила 12.05.2023, принята к печати 25.12.2023

### For correspondence:

Olga Yu. Filimonova, PhD, MD, Senior Lecturer of the Z.V.Ermolyeva Department of Microbiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Address: 2/1, building 1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation

Phone: (926) 220-4044

E-mail: omega8@bk.ru

The article was received 12.05.2023, accepted for publication 25.12.2023

**П**невмококковая инфекция признается одной из опасных из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой болезней. По данным Всемирной организации здравоохранения, до внедрения универсальной вакцинации эта инфекция ежегодно приводила к смерти 1,6 млн человек, из которых от 0,7 до 1 млн – дети. Около 40% смертности детей приходится на первые 5 лет жизни [1].

Несмотря на название, *Streptococcus pneumoniae* вызывает многие виды пневмококковых инфекций (ПИ), отличных от пневмонии. Этот возбудитель становится причиной таких болезней, как пневмококковая пневмония (до 70%), воспаление среднего уха (~25%), гнойный пневмококковый менингит (5–15% всех бактериальных менингитов), воспаление внутренней оболочки сердца (~3%), пазух носа, суставов, заражение крови и других клинических форм, вызывающих тяжелые последствия для человека [1].

Распространенность инвазивных ПИ составляет от 10 до 100 случаев на 100 тыс. населения. Вариабельность показателя находится в зависимости от возраста пациентов, их социально-экономических и генетических особенностей, а также различий статистического учета в разных странах [1].

Лечение внегоспитальных ПИ верхних и нижних дыхательных путей легкой и среднетяжелой степени тяжести при отсутствии осложнений проводят амбулаторно. Антибиотиками выбора являются пероральные формы амоксициллина, в т.ч. в комбинации с ингибиторами β-лактамаз при подозрении на смешанную этиологию пневмонии и поражений ЛОР-органов, а также цефалоспорины 2-го и 3-го поколений: цефуроксим, цефотаксим и цефтриаксон. Макролиды в комбинации с β-лактамами также рекомендуются для эмпирического лечения внегоспитальной пневмонии [2].

Растущая устойчивость пневмококков к антибиотикам приводит к значительным сложностям в подборе эффективного лечения.

**Целью** данной работы является анализ данных о распространении в Российской Федерации резистентности *S. pneumoniae* к значимым антибактериальным препаратам, сравнение профилей чувствительности этого патогена в 2004–2005 и 2014–2017 гг., интерпретация результатов с точки зрения их значимости для обоснования эффективной эмпирической терапии ПИ.

## Материалы и методы

В работу включены результаты трех исследований, выполненных в 2004–2005 и 2014–2017 гг.

В период 2004–2005 гг. исследованы клинически значимые штаммы, выделенные в лабораториях лечебных учреждений Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля, Томска, Иркутска ( $n = 582$  в 2004 г. и  $n = 594$  в 2005 г.) [3,4].

В 2014–2017 гг. исследованы клинически значимые штаммы ( $n = 519$ ), выделенные в лабораториях лечебных учреждений 18 городов (ПеГАС) [5].

Оценка динамики антибиотикорезистентности учитывала, что до 2014 г. при определении чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) использовались стандарты Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [6].

С 2014 г. в России применяются национальные клинические рекомендации по определению чувствительности ми-

кроорганизмов к АМП, которые базируются на стандартах Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) [7].

Переход на новые стандарты определения чувствительности привел к некоторым изменениям методологии определения чувствительности *S. pneumoniae*, а также изменению пороговых значений для оценки клинической категории чувствительности для ряда антибиотиков. В данном исследовании для более объективной оценки роста антибиотикорезистентности оценивали динамику распределения чувствительных, умеренно чувствительных и устойчивых штаммов *S. pneumoniae* по минимальной подавляющей концентрации (МПК) для каждого АМП.

Полученные данные сравнивали с «эпидемиологической точкой отсечения» – постоянным видовым признаком бактерий, не зависящим от изменяющихся обстоятельств и показывающим наибольшее значение МПК микроорганизма, не имеющего фенотипически выявляемых приобретенных механизмов резистентности к препарату. На основании эпидемиологической точки отсечения выявляется принадлежность микроорганизма к «дикому» (не имеющему мутационных или других приобретенных механизмов устойчивости к конкретному антибиотику) или «недикому» типу (обладающему мутационными или другими приобретенными механизмами устойчивости к конкретному антибиотику) [7].

## Результаты исследования и их обсуждение

### Динамика чувствительности к пенициллину

Распределение МПК пенициллина к *S. pneumoniae* (%) представлено на рис. 1. «Эпидемиологическая точка отсечения» – МПК  $\leq 0,06$  мг/л.

На основании визуальной оценки можно заключить, что характер распределения МПК в отношении «дикой» популяции изученных штаммов принципиально сходен.

Из представленных данных видно, что доля штаммов, чувствительных при увеличенной экспозиции, в 2014–2017 гг. значительно увеличилась. Если в 2004 и 2005 гг. доля чувствительных к пенициллину штаммов составляла 92,6 и 90,2% соответственно, то в 2014–2017 гг. снизилась до 65,1%. МПК<sub>50</sub> выросла на 1 разведение, но находится в чувствительном диапазоне, а МПК<sub>90</sub> – в 5 раз, с 0,06 до 2 мг/л, что не может не вызывать тревоги. Значение МПК<sub>90</sub>, расположенное на границе диапазонов чувствительности при увеличенной экспозиции и резистентности, свидетельствуют о снижении чувствительности пневмококков к данному препарату.

### Динамика чувствительности к ампициллину

«Эпидемиологическая точка отсечения» – МПК  $\leq 0,06$  мг/л. Похожая ситуация складывается и с МПК ампициллина, однако значение МПК<sub>90</sub> находится в диапазоне резистентности (рис. 2).

Если в 2004–2005 гг. доля чувствительных к ампициллину штаммов составляла 97 и 95% соответственно, то в 2014–2017 гг. снизилась до 75%.

### Динамика чувствительности к цефтриаксону

«Эпидемиологическая точка отсечения» – МПК  $\leq 0,06$  мг/л. Ситуация с чувствительностью к цефалоспорином также из-

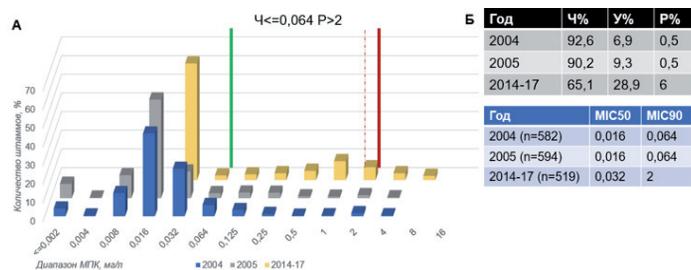


Рис. 1. Распределение МПК пенициллина для штаммов *S. pneumoniae*, %.

А – гистограмма, Б – таблица со значениями по категориям чувствительности.

Fig. 1. Distribution of penicillin MPC for *S. pneumoniae* strains, %.  
 A – histogram, B – table with values by sensitivity categories.

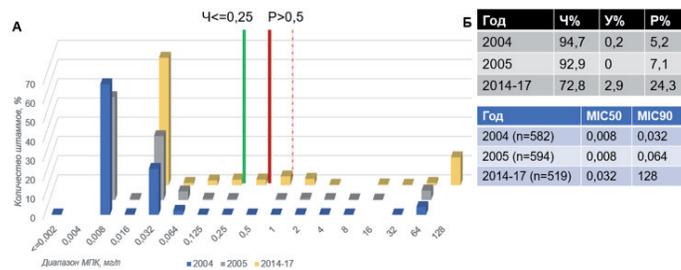


Рис. 5. Распределение МПК эритромицина для штаммов *S. pneumoniae*, %.

А – гистограмма, Б – таблица со значениями по категориям чувствительности.

Fig. 5. Distribution of erythromycin MIC to *S. pneumoniae* strains, %.  
 A – histogram, B – table with values by sensitivity categories.

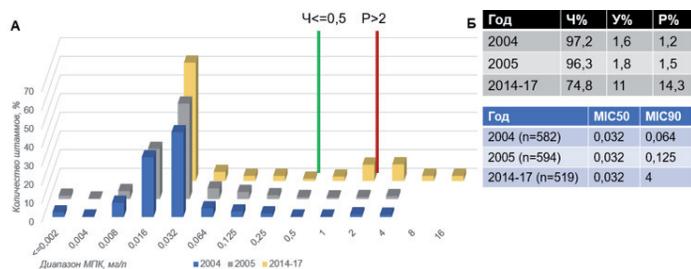


Рис. 2. Распределение МПК ампициллина для штаммов *S. pneumoniae*, %.

А – гистограмма, Б – таблица со значениями по категориям чувствительности.

Fig. 2. Distribution of ampicillin MIC to *S. pneumoniae* strains, %.  
 A – histogram, B – table with values by sensitivity categories.

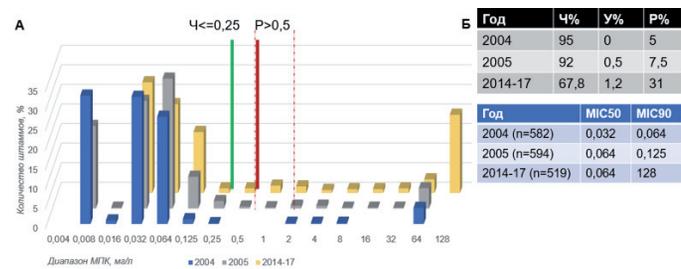


Рис. 6. Распределение МПК азитромицина для штаммов *S. pneumoniae*, %.

А – гистограмма, Б – таблица со значениями по категориям чувствительности.

Fig. 6. Distribution of azithromycin MIC to *S. pneumoniae* strains, %.  
 A – histogram, B – table with values by sensitivity categories.

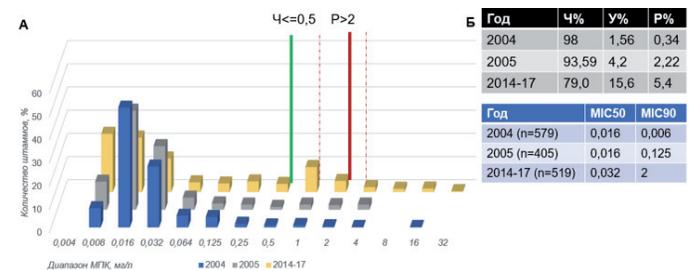


Рис. 3. Распределение МПК цефтриаксона для штаммов *S. pneumoniae*, %.

А – гистограмма, Б – таблица со значениями по категориям чувствительности.

Fig. 3. Distribution of ceftriaxone MIC to *S. pneumoniae* strains, %.  
 A – histogram, B – table with values by sensitivity categories.

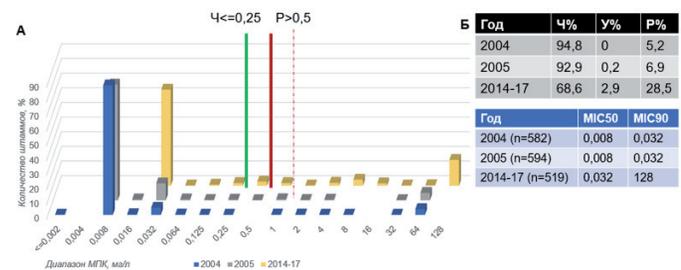


Рис. 7. Распределение МПК кларитромицина для штаммов *S. pneumoniae*, %.

А – гистограмма, Б – таблица со значениями по категориям чувствительности.

Fig. 7. Distribution of clarithromycin MIC to *S. pneumoniae* strains, %.  
 A – histogram, B – table with values by sensitivity categories.

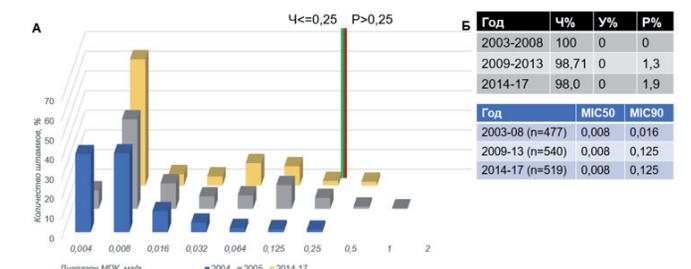


Рис. 4. Распределение МПК цефтаролина для штаммов *S. pneumoniae*, %.

А – гистограмма, Б – таблица со значениями по категориям чувствительности.

Fig. 4. Distribution of ceftaroline MIC to *S. pneumoniae* strains, %.  
 A – histogram, B – table with values by sensitivity categories.

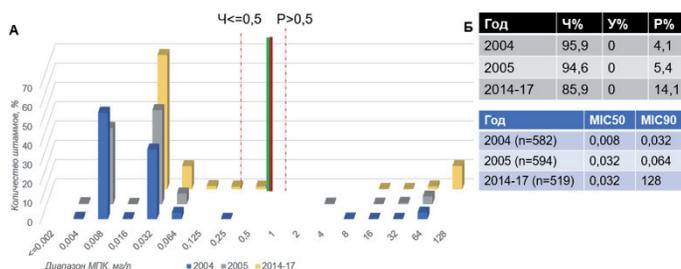


Рис. 8. Распределение МПК клиндамицина для штаммов *S. pneumoniae*, %.

А – гистограмма, Б – таблица со значениями по категориям чувствительности.

Fig. 8. Distribution of MIC of clindamycin to *S. pneumoniae* strains, %.  
 A – histogram, B – table with values by sensitivity categories.

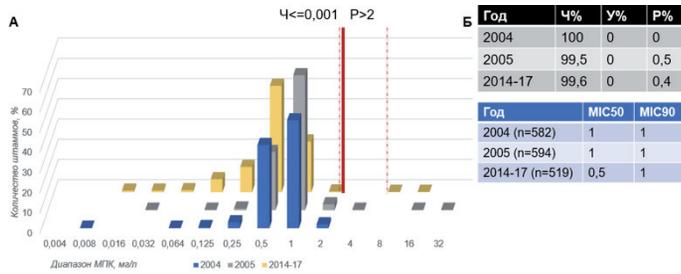


Рис. 9. Распределение МПК левофлоксацина для штаммов *S. pneumoniae*, %.

А – гистограмма, Б – таблица со значениями по категориям чувствительности.

Fig. 9. Distribution of levofloxacin MIC to *S. pneumoniae* strains, %.  
 A – histogram, B – table with values by sensitivity categories.

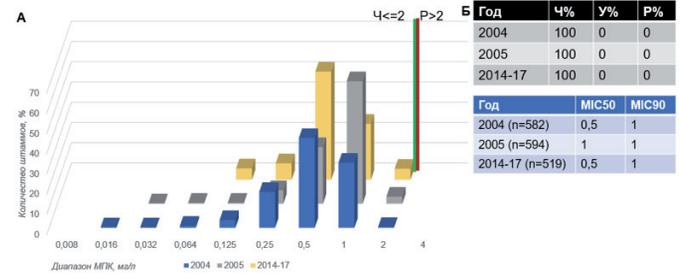


Рис. 12. Распределение МПК линезолида для штаммов *S. pneumoniae*, %.

А – гистограмма, Б – таблица со значениями по категориям чувствительности.

Fig. 12. Distribution of linezolid MIC to *S. pneumoniae* strains, %.  
 A – histogram, B – table with values by sensitivity categories.

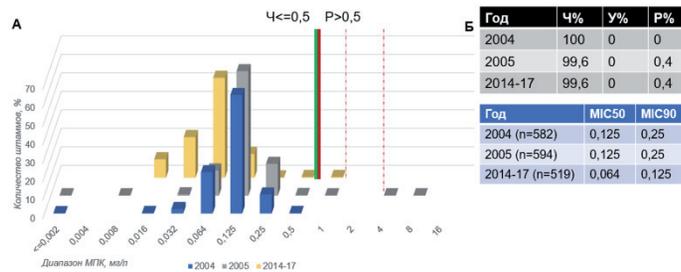


Рис. 10. Распределение МПК моксифлоксацина для штаммов *S. pneumoniae*, %.

А – гистограмма, Б – таблица со значениями по категориям чувствительности.

Fig. 10. Distribution of moxifloxacin MIC to *S. pneumoniae* strains, %.  
 A – histogram, B – table with values by sensitivity categories.

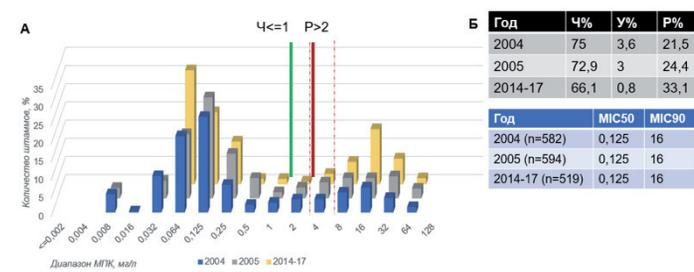


Рис. 13. Распределение МПК тетрациклина для штаммов *S. pneumoniae*, %.

А – гистограмма, Б – таблица со значениями по категориям чувствительности.

Fig. 13. Distribution of tetracycline MIC to *S. pneumoniae* strains, %.  
 A – histogram, B – table with values by sensitivity categories.

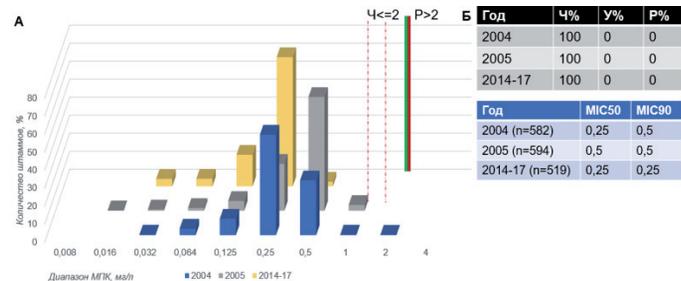


Рис. 11. Распределение МПК ванкомицина для штаммов *S. pneumoniae*, %.

А – гистограмма, Б – таблица со значениями по категориям чувствительности.

Fig. 11. Distribution of vancomycin MIC to *S. pneumoniae* strains, %.  
 A – histogram, B – table with values by sensitivity categories.

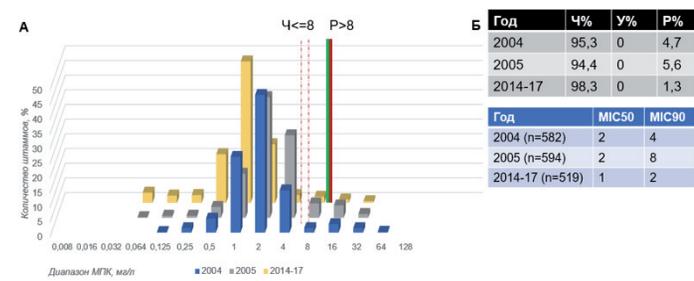


Рис. 14. Распределение МПК хлорамфеникола для штаммов *S. pneumoniae*, %.

А – гистограмма, Б – таблица со значениями по категориям чувствительности.

Fig. 14. Distribution of chloramphenicol MIC to *S. pneumoniae* strains, %.  
 A – histogram, B – table with values by sensitivity categories.

менилась (рис. 3). Видно, что доля штаммов, чувствительных к цефтриаксону при увеличенной экспозиции, в 2014–2017 гг. значительно увеличилась (с 1,56% в 2004 г. до 15,6% в 2014–2017 гг.). Если доля чувствительных к цефтриаксону штаммов в 2004 г. составляла 98%, то в 2005 г. она снизилась до 93,59%, а в 2014–2017 гг. – до 79%. Наблюдается аналогичная с пенициллином картина по изменению МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub>: МПК<sub>50</sub> выросла на 1 разведение, но находится в чувствительном диапазоне, а МПК<sub>90</sub> – в 5 раз, с 0,06 до 2 мг/л, что не может не вызывать тревоги.

Эти данные свидетельствуют о снижении чувствительности пневмококков к данному препарату.

### Динамика чувствительности к цефтаролину

Одним из цефалоспоринов, который показал хорошую активность в отношении пневмококков в исследовании ПеГАС 2014–2017 гг., был цефтаролин. Однако, если проследить динамику распространения резистентности к данному препарату, то увидим, что когда цефтаролин стал применяться в 2003–2004 гг., все штаммы были чувствительны. Но уже через 5 лет появились сведения о резистентных штаммах, доля которых составила 1,3% и к 2014–2017 гг. увеличилась до 1,9% (рис. 4). Сведения об «эпидемиологической точке отсечения» цефтаролина в базе EUCAST отсутствуют. МПК<sub>50</sub> за время использования препарата пока остается на одном уровне и составляет 0,008 мг/л. МПК<sub>90</sub>

выросла на 1 разведение, но находится в чувствительном диапазоне (0,125 мг/л). Появление резистентных штаммов указывает на необходимость дальнейшего мониторинга резистентности *S. pneumoniae*.

#### Динамика чувствительности к эритромицину

«Эпидемиологическая точка отсечения» – МПК  $\leq 0,125$  мг/л. Если в 2004–2005 гг. доля чувствительных к эритромицину штаммов составляла 95 и 93% соответственно, то в 2014–2017 гг. снизилась до 73% (рис. 5).

Отмечается рост количества штаммов с высокой резистентностью (128 МПК). Хотя МПК<sub>50</sub> (0,03) находится в чувствительном диапазоне, по сравнению с 2004–2005 гг. она увеличилась на 2 разведения. Значение МПК<sub>90</sub>, расположенное в зоне высокой резистентности, свидетельствует о неуклонном снижении чувствительности пневмококков к данному препарату. Отмечается снижение чувствительности пневмококков и к другим представителям 14- и 15-членных макролидов (рис. 6, 7).

#### Динамика чувствительности к клиндамицину

«Эпидемиологическая точка отсечения» – МПК  $\leq 0,25$  мг/л. Представитель линкозамидов клиндамицин характеризовался более высокой активностью по сравнению с макролидами. Доля чувствительных изолятов составила 85,9% в 2014–2017 гг., что на 10% ниже, чем в 2004–2005 гг. Однако значение МПК<sub>90</sub> было равно 128 мг/л и соответствовало диапазону устойчивости (рис. 8).

#### Динамика чувствительности к левофлоксацину, моксифлоксацину

«Эпидемиологическая точка отсечения» – МПК  $\leq 2$  мг/л и МПК  $\leq 0,5$  мг/л соответственно. На основании визуальной оценки можно заключить, что характер распределения МПК в отношении «дикой» популяции изученных штаммов принципиально сходен. Динамика распределения МПК за периоды наблюдения, значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> не изменились и располагаются в чувствительном диапазоне, что свидетельствует о сохранении высокой активности данных препаратов в отношении *S. pneumoniae*. Появление единичных резистентных штаммов свидетельствует о необходимости мониторинга резистентности *S. pneumoniae* к данному классу АМП (рис. 9, 10).

#### Динамика чувствительности к ванкомицину, линезолиду

«Эпидемиологическая точка отсечения» – МПК  $\leq 1$  мг/л и МПК  $\leq 4$  мг/л соответственно. На основании визуальной оценки можно заключить, что характер распределения МПК в отношении «дикой» популяции изученных штаммов принципиально сходен. Динамика распределения МПК за периоды наблюдения, значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> не изменились и располагаются в чувствительном диапазоне, что свидетельствует о сохранении высокой активности данных препаратов в отношении *S. pneumoniae*. Все исследованные штаммы, резистентные к  $\beta$ -лактамам, макролидам, линкозамидам и респираторным фторхинолонам, были чувствительны к данным препаратам (рис. 11, 12).

#### Динамика чувствительности к тетрациклину

«Эпидемиологическая точка отсечения» – МПК  $\leq 1$  мг/л. На основании визуальной оценки можно заключить, что характер распределения МПК в отношении «дикой» популяции изученных штаммов принципиально сходен. На протяжении всех лет в России сохраняется высокий уровень резистентности пневмококков к тетрациклину (рис. 13).

#### Динамика чувствительности к хлорамфениколу

«Эпидемиологическая точка отсечения» – МПК  $\leq 8$  мг/л. К хлорамфениколу были чувствительны 98,2% штаммов в 2014–2017 гг., что выше по сравнению с периодом 2004–2005 гг. Значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> снизились на 1–2 разведения и соответствуют диапазону чувствительности, в отличие от 2004–2005 гг. Скорее всего, это связано с тем, что неблагоприятный профиль безопасности ограничивает применение данного препарата для терапии пневмококковых менингитов, за исключением случаев, когда нет альтернативы (рис. 14).

Полученные данные согласуются с результатами исследований ПеГАС (2004–2005 гг.), SOAR (2014–2016 гг.) [8, 9]. При анализе информации «Карты антибиотикорезистентности России» за 2014–2017 гг. также отмечены существенные изменения в чувствительности пневмококков по сравнению с более ранними периодами времени 2004–2005 гг. [10]. В 2004–2005 гг. наиболее активными препаратами в отношении *S. pneumoniae* были  $\beta$ -лактамы, макролиды, линкозамины, левофлоксацин, моксифлоксацин, хлорамфеникол и ванкомицин. Высокая резистентность наблюдалась к тетрациклину, котримоксазолу.

В 2004–2005 гг. проблема пенициллин-резистентных пневмококков была не так актуальна для России, процент устойчивых штаммов достигал 7–9%. В этот же период времени отмечен рост резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину: в США – 21,2% [11], в Испании – 22,9% [12], в Японии – 44,5% [13].

В 2004–2005 гг. в РФ наблюдалась относительно низкая частота резистентности *S. pneumoniae* к макролидам – 2–7%. А в то же время уровень устойчивых штаммов к этой группе антибактериальных препаратов достигал в США 29,3%, в Испании – 81,3%, в Японии – 81,9% [11–13].

В 2014–2016 гг. ситуация в РФ изменилась в худшую сторону: чувствительными к пенициллину по критериям EUCAST были только 65% штаммов *S. pneumoniae*. По данным международного исследования TEST (2015–2017 гг.), уровень чувствительности к пенициллину в мире варьировал от 29,9% в Азии до 67,6% в Европе и в среднем составил 61,7% [14]. Для сравнения, результаты международного исследования SOAR (2014–2016 гг.) показали уровень чувствительности к пенициллину в Чехии – 99,5% [15], в Греции – 88,9% [16], в Болгарии – 86,6% [17], в Румынии – 22,2% [17], доля чувствительных к пенициллину штаммов в России составила 67% [9].

Уровень нечувствительных пневмококков к макролидам в РФ в период 2014–2015 гг. составил 28–31%. По данным исследования SOAR (2014–2016 гг.), резистентность *S. pneumoniae* к эритромицину в Чехии составила 10% [15], в Болгарии – 24,4% [17], в Греции – 50,5% [16], в Румынии – 72,1% [17].

## Заключение

Таким образом, анализ данных о распространении в Российской Федерации резистентности *S. pneumoniae* к значимым антибактериальным препаратам и сравнение профиля чувствительности микроорганизма в 2004–2005 гг. и 2014–2017 гг. показали:

**β-лактамы АМП.** Доля чувствительных штаммов снизилась (пенициллин – с 90 до 65%, ампициллин – с 97 до 75%, цефтриаксон – с 96 до 79%). Возросла доля пневмококковых штаммов, чувствительных при увеличенной экспозиции к β-лактамам АМП (пенициллин – с 8 до 29%; ампициллин – с 1,7 до 11%, цефтриаксон – с 4 до 15%).

МПК<sub>90</sub> у пенициллина и цефтриаксона значительно выросла – в 5 раз, с 0,06 до 2 мг/л, и находится на границе диапазонов чувствительности при увеличенной экспозиции и резистентности, что не может не вызывать тревоги.

Значение МПК<sub>90</sub> ампициллина находится в диапазоне резистентности.

Цефтаролин показал хорошую активность к пневмококкам. Однако появление резистентных штаммов указывает на необходимость дальнейшего мониторинга резистентности *S. pneumoniae*.

**Макролиды.** Прослеживается неуклонное снижение чувствительности пневмококков к макролидам. Отмечается рост количества штаммов с высокой резистентностью (128 МПК). Значение МПК<sub>90</sub>, расположенное в зоне высокой резистентности, свидетельствует о неуклонном снижении чувствительности пневмококков к данной группе препаратов.

Монотерапия макролидами будет недостаточно эффективна при лечении инфекций, вызванных резистентными к пенициллину пневмококками.

**Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)** характеризуются высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*. Динамика распределения МПК за периоды наблюдения, значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> не изменились и располагаются в чувствительном диапазоне, что свидетельствует о сохранении высокой активности данных препаратов в отношении *S. pneumoniae*. Появление единичных резистентных штаммов свидетельствует о необходимости мониторинга резистентности *S. pneumoniae* к данному классу АМП.

Ванкомицин и линезолид продемонстрировали самую высокую активность в отношении всех исследованных штаммов. Динамика распределения МПК за периоды наблюдения, значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> не изменились и располагаются в чувствительном диапазоне, что свидетельствует о сохранении высокой активности данных препаратов в отношении *S. pneumoniae*. Все исследованные штаммы, резистентные к β-лактамам, макролидам, линкозамидам и респираторным фторхинолонам, были чувствительны к данным препаратам.

Следует отметить, что определение чувствительности *S. pneumoniae* к антибиотикам имеет определенные методологические особенности и не всегда выполнимо в практических микробиологических лабораториях. Получение достоверных данных по антибиотикорезистентности этих микроорганизмов возможно в рамках многоцентровых исследований с централизованным определением чувствительности выделенных возбудителей референтным методом (методом микроразведений). Кроме того, антибиотикорезистентность

существенно различается в разных странах и географических регионах, что во многом зависит от практики применения антибиотиков, вакцинации, климатических и миграционных факторов.

Поэтому мониторинг устойчивости клинических штаммов *S. pneumoniae* к противомикробным препаратам является основой для создания и оптимизации рекомендаций по эмпирической терапии. Анализ динамики распространения резистентных изолятов *S. pneumoniae* позволяет выбрать оптимальное лечение и улучшение исходов ведения больных с пневмококковой инфекцией.

## Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

## Financial support

No financial support has been provided for this work.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

## Литература

1. Чучалин АГ, Брико НИ, Авдеев СН, Белевский АС, Биличенко ТН, Демко ИВ, и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019;29(1):19-34.
2. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых – 2021-2022-2023 (25.08.2021). Утверждены Минздравом РФ. ID: 654. Дата размещения 25.08.2021 на сайте МЗ. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/654\\_1?ysclid=lovvdkaхо75775612](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/654_1?ysclid=lovvdkaхо75775612)
3. Савинова ТА, Сидоренко СВ, Буданов СВ, Грудинина СА. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae* и ее клиническая значимость. Антибиотики и химиотерапия. 2010;55(1-2):12-20.
4. Филимонова ОЮ. Распространение и молекулярные механизмы резистентности к макролидным антибактериальным препаратам микроорганизмов рода *Streptococcus* в Российской Федерации. Тема диссертации и автореферата по ВАК РФ 03.02.03, 2010. Режим доступа: <https://www.disscat.com/content/rasprostranenie-i-molekulyarnye-mekhanizmy-rezistentnosti-k-makrolidnym-antibakterialnym-p?ysclid=lovvtayioz942106595>
5. Иванчик НВ, Чагарян АН, Сухорукова МВ, Козлов РС, Дехнич АВ, Кречикова ОИ, и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования ПегАС 2014–2017. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(3):230-237. DOI: 10.36488/cmasc.2019.3.230-237
6. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S19. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009;72-75.
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver.9.0, 2019. Available at: [www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v9.0](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v9.0)
8. Козлов РС, Сивая ОВ, Кречикова ОИ, Иванчик НВ. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Результаты многоцентрового проспективного исследования ПегАС. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010;12(4):329-241.
9. Torumkuney D, Mayanskiy N, Edelstein M, Sidorenko S, Kozhevnikov R, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. J Antimicrob Chemother 2018;73(Suppl 5):v14-v21. DOI:10.1093/jac/dky065

10. Карта антибиотикорезистентности России, сайт. Обновляется ежегодно. Режим доступа: <https://amrmap.ru/> (дата обращения: 13.01.2023). Текст: электронный.
11. Jenkins SG, Brown SD, Farrell DJ. Trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1-4. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2008;11:7-11. DOI: 10.1186/1476-0711-7-1
12. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al.; Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jul;54(7):2953-9. DOI: 10.1128/AAC.01548-09
13. Inoue M, Farrell DJ, Kaneko K, Akizawa K, Fujita S, Kaku M, et al. Antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan during PROTEKT years 1-5 (1999-2004). *Microb Drug Resist*. 2008 Jun;14(2):109-17. DOI: 10.1089/mdr.2008.0806
14. Zhang Z, Chen M, Yu Y, Pan S, Liu Y. Antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected globally between 2015 and 2017 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). *Infect Drug Resist*. 2019;12:1209-1220. DOI: 10.2147/IDR.S203121
15. Torumkuney D, Zemlickova H, Maruscak M, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in the Czech Republic. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Apr 1;73(suppl\_5):v22-v27. DOI: 10.1093/jac/dky067
16. Torumkuney D, Paparaskevas J, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Greece. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Apr 1;73(suppl\_5):v36-v42. DOI: 10.1093/jac/dky068
17. Torumkuney D, Nica M, Nistor I, Vatcheva-Dobrevska R, Petrovic V, Stoica A, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Bulgaria, Romania, Serbia and Croatia. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Apr 1;73(suppl\_5):v2-v13. DOI: 10.1093/jac/dky066
8. Kozlov RS, Sivaya OV, Krechikova OI, Ivanchik NV. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* resistance to antibiotics in Russia for the period 1999–2009. Results of a multicenter prospective study of PeGAS. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2010;12(4):329-241. (In Russian).
9. Torumkuney D, Mayanskiy N, Edelstein M, Sidorenko S, Kozhevnikov R, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(Suppl 5):v14-v21. DOI:10.1093/jac/dky065
10. Карта антибиотикорезистентности России, сайт. Обновляется ежегодно. Available at: <https://amrmap.ru/> (date of application: 13.01.2023). Текст: электронный. (In Russian).
11. Jenkins SG, Brown SD, Farrell DJ. Trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1-4. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2008;11:7-11. DOI: 10.1186/1476-0711-7-1
12. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al.; Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jul;54(7):2953-9. DOI: 10.1128/AAC.01548-09
13. Inoue M, Farrell DJ, Kaneko K, Akizawa K, Fujita S, Kaku M, et al. Antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan during PROTEKT years 1-5 (1999-2004). *Microb Drug Resist*. 2008 Jun;14(2):109-17. DOI: 10.1089/mdr.2008.0806
14. Zhang Z, Chen M, Yu Y, Pan S, Liu Y. Antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected globally between 2015 and 2017 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). *Infect Drug Resist*. 2019;12:1209-1220. DOI: 10.2147/IDR.S203121
15. Torumkuney D, Zemlickova H, Maruscak M, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in the Czech Republic. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Apr 1;73(suppl\_5):v22-v27. DOI: 10.1093/jac/dky067
16. Torumkuney D, Paparaskevas J, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Greece. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Apr 1;73(suppl\_5):v36-v42. DOI: 10.1093/jac/dky068
17. Torumkuney D, Nica M, Nistor I, Vatcheva-Dobrevska R, Petrovic V, Stoica A, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Bulgaria, Romania, Serbia and Croatia. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Apr 1;73(suppl\_5):v2-v13. DOI: 10.1093/jac/dky066

## References

1. Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, Belevsky AS, Bilichenko TN, Demko IV, et al. Federal clinical recommendations for vaccine prevention of pneumococcal infection in adults. *Pulmonology*. 2019;29(1):19-34. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34 (In Russian).
2. Clinical recommendations. Community-acquired pneumonia in adults – 2021-2022-2023 (08/25/2021). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. ID: 654. Posted on August 25, 2021 on the website of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654\\_1?ysclid=lovvdka xo75775612](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/654_1?ysclid=lovvdka xo75775612) (In Russian).
3. Savinova TA, Sidorenko SV, Budanov SV, Grudinina SA. Dynamics of the spread of resistance to betalactam antibiotics among *Streptococcus pneumoniae* and its clinical significance. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2010;55(1-2):12-20. (In Russian).
4. Filimonova OYu. Distribution and molecular mechanisms of resistance to macrolide antibacterial drugs in microorganisms of the genus *Streptococcus* in the Russian Federation. The topic of the dissertation and abstract on the Higher Attestation Commission of the Russian Federation 02/03/03, 2010. Available at: <https://www.disserscat.com/content/rasprostraneniye-i-molekulyarnye-mekhanizmy-rezistentnosti-k-makrolidnym-antibakterialnym-p?ysclid=lovvtayioz942106595> (In Russian).
5. Ivanchik NV, Chagaryan AN, Sukhorukova MV, Kozlov RS, Dekhnich AV, Krechikova OI, et al. Antibiotic resistance of clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* in Russia: results of the multicenter epidemiological study PeGAS 2014–2017. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2019;21(3):230-237. DOI: 10.36488/cmca.2019.3.230-237 (In Russian).
6. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S19. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009;72-75.
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver.9.0, 2019. Available at: [www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v9.0](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v9.0)

## Информация о соавторах:

Сафонова Татьяна Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии им. академика З.В.Ермоловой ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования»

Золотарева Лилия Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии им. академика З.В.Ермоловой ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования»

Любасовская Людмила Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии им. академика З.В.Ермоловой ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования»

Савинова Татьяна Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования»

Ананьева Виктория Юрьевна, врач-оториноларинголог, ООО Медицинский центр «Андреевские больницы – НЕБОЛИТ», Сеть семейных клиник

## Information about co-authors:

Tatyana B. Safonova, MD, PhD., Associate Professor of the of the Z.V.Ermolyeva Department of Microbiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Liliya V. Zolotareva, MD, PhD, DSc, Professor of the Z.V.Yermolyeva Department of Microbiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Lyudmila A. Lyubasovskaya, PhD, MD, Assistant Professor of the Z.V.Yermolyeva Department of Microbiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Tatyana A. Savinova, PhD in Biological Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Pirogov Russian National Research Medical University

Victoria Yu. Ananyeva, otorhinolaryngologist, Medical Centers «Andreevsky Hospitals – NEBOLIT» LLC, Network of family clinics