

Динамика резистентности к антибактериальным препаратам штаммов *Streptococcus pneumoniae* за период 2015–2019 гг. в Самаре и возможности ее преодоления

С.С.Собина, М.О.Золотов, А.В.Лямин, Д.Д.Исмагуллин, А.В.Жестков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Информация об авторах

Собина Светлана Сергеевна – студентка VI курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 724-50-22; e-mail: sobina_svetlana@mail.ru

Золотов Максим Олегович – очный аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 718-73-93; email: m.o.zolotov@gmail.com

Лямин Артем Викторович – к. м. н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 260-33-61; email: avlyamin@rambler.ru

Исмагуллин Данир Дамирович – ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 260-33-61; email: danirhakitov@mail.ru

Жестков Александр Викторович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 260-33-61; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Резюме

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевания, вызываемые *Streptococcus pneumoniae*, являются одними из самых опасных, однако полностью предупреждаемых при проведении вакцинопрофилактики болезней. В исследованиях, проведенных в различных регионах Российской Федерации и других странах, выявлены определенные особенности распространенности штаммов пневмококка, резистентных к разным антибактериальным препаратам (АБП), при этом требуется проведение локальных исследований у пациентов различных возрастных групп. **Целью** исследования явилось определение уровня чувствительности *S. pneumoniae*, выделенных от взрослых пациентов, к АБП, и динамика резистентности к АБП в Самаре за 2015–2019 гг. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных микробиологического отдела клинико-диагностической лаборатории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2015–2019). Изучена устойчивость микроорганизма к нескольким группам АБП – макролидам (эритромицин, азитромицин, кларитромицин), цефалоспорином (цефтриаксон, цефотаксим), фторхинолонам (левофлоксацин) и пенициллину. Определение чувствительности проводилось дискосифузионным методом. Статистическая обработка проведена в программе SPSS *Statistic 22.0*. При сравнении групп использовался критерий χ^2 , для сопоставления малых групп ($n < 5$) – точный критерий Фишера. **Результаты.** Начиная с 2017 г., отмечается тенденция к увеличению частоты выделения пневмококка в группе носителей. При этом произошло 3-кратное снижение выделения *S. pneumoniae* от пациентов с ЛОР-патологией. Наибольшая (100%-ная) чувствительность всех штаммов *S. pneumoniae*, выявленных из ЛОР-органов и при носительстве, установлена к цефалоспорином. Отмечается низкий уровень устойчивости пневмококка к левофлоксацину. Общая чувствительность к АБП группы пенициллина составляет 96,4–98,8 %, при этом наиболее часто резистентные штаммы встречались у больных с поражением респираторного тракта. Наибольшая резистентность *S. pneumoniae* выявлена к АБП из группы макролидов с тенденцией к нарастанию от 4,6 (2016) до 14,0 % (2019). **Заключение.** По результатам исследования в Самаре продемонстрирован достаточно низкий уровень устойчивости *S. pneumoniae* к большинству АБП, за исключением группы макролидов. Наибольшее количество нечувствительных к АБП возбудителей выделено у больных с патологией бронхолегочной системы. У таких пациентов необходимо обязательное микробиологическое исследование мокроты с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к АБП и последующей коррекцией терапии при выявлении устойчивых штаммов. Учитывая нарастание устойчивости *S. pneumoniae* у носителей, необходимо проводить вакцинацию пациентов данной группы. **Ключевые слова:** пневмококк, вакцинопрофилактика, резистентность к антибактериальным препаратам, чувствительность к антибактериальным препаратам.

Для цитирования: Собина С.С., Золотов М.О., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Жестков А.В. Динамика резистентности к антибактериальным препаратам штаммов *Streptococcus pneumoniae* за период 2015–2019 гг. в Самаре и возможности ее преодоления. *Пульмонология*. 2020; 30 (2): 219–226. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-219-226

Dynamics of resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains to antibacterial drugs for the period 2015–2019 in Samara: opportunities for overcoming

Svetlana S. Sobina, Maksim O. Zolotov, Artem V. Lyamin, Danir D. Ismatullin, Aleksandr V. Zhestkov

Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Chapaevskaya, 89, Samara, 443099, Russia

Author information

Svetlana S. Sobina, VI year student, Medical Faculty, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (927) 724-50-22; e-mail: sobina_svetlana@mail.ru

Maksim O. Zolotov, graduate student, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (927) 718-73-93; email: m.o.zolotov@gmail.com
Artem V. Lyamin, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 260-33-61; email: avlyamin@rambler.ru
Danir D. Ismatullin, assistant, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 260-33-61; email: danirhakitov@mail.ru
Aleksandr V. Zhestkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (987) 445-14-90; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Abstract

According to the World Health Organization (WHO), diseases caused by *Streptococcus pneumoniae* are one of the most dangerous diseases, that can be completely prevented by vaccination. Studies conducted in various regions of the Russian Federation and other countries have revealed certain features in the prevalence of pneumococcus strains, resistant to different antibacterial drugs, which requires local studies among patients of different age groups. **The aim** of the study was to determine the level of sensitivity of *S. pneumoniae*, isolated from adult patients, to antibacterial drugs (ABD) and the dynamics of resistance to ABD in Samara for the period of 2015–2019. **Methods**. A retrospective analysis of data from the microbiological department of clinical diagnostic laboratories of the Clinics of Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia for 2015–2019 was carried out. The microorganism resistance to several groups of ABD was studied – macrolides (erythromycin, azithromycin, clarithromycin), cephalosporins (ceftriaxone, cefotaxime), fluoroquinolones (levofloxacin) and penicillin. The sensitivity was determined by the disk diffusion method. Statistical processing was performed using the SPSS Statistic 22.0 program. When comparing groups, the χ^2 criterion was used; to compare small groups ($n < 5$), the exact Fisher test was used. **Results**. Since 2017, there has been a tendency to increase the frequency of pneumococcus isolation in the carrier group. At the same time, a 3-fold decrease in *S. pneumoniae* excretion from patients with ENT pathology occurred. The highest sensitivity was detected for cephalosporins – 100% sensitivity of all *S. pneumoniae* strains, detected from ENT organs and during carriage. There is a low level of pneumococcus resistance to levofloxacin. The general sensitivity to ABD from penicillin group is 96.4–98.8%, while the most common resistant strains were found in patients with respiratory tract damage. The highest resistance of *S. pneumoniae* was revealed to ABD from the macrolide group with a tendency to increase from 4.6% in 2016 to 14.0% in 2019. **Conclusion**. According to the study results, a rather low level of resistance of *S. pneumoniae* to most ABD groups, with the exception of macrolides, was demonstrated in Samara. The greatest number of ABD-insensitive pathogens was isolated in patients with pathology of the bronchopulmonary system. A mandatory microbiological examination of the sputum of such patients is necessary with a determination of the sensitivity of the isolated microorganisms to ABD and subsequent correction of therapy upon the identification of resistant strains. Given the increasing resistance of *S. pneumoniae* in carriers, it is necessary to vaccinate patients in this group.

Key words: pneumococcus, vaccine prophylaxis, resistance to antibacterial drugs, sensitivity to antibacterial drugs.

For citation: Sobina S.S., Zolotov M.O., Lyamin A.V., Ismatullin D.D., Zhestkov A.V. Dynamics of resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains to antibacterial drugs for the period 2015–2019 in Samara: opportunities for overcoming. *Russian Pulmonology*. 2020; 30 (2): 219–226 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-219-226

Streptococcus pneumoniae – один из самых распространенных возбудителей бактериальных инфекций. Пневмококк может вызывать как неинвазивные (отит, синусит, трахеит, бронхит, пневмония), так и инвазивные (бактериальный менингит, первичная бактериемия у детей, спонтанный бактериальный перитонит, сепсис, перикардит, эндокардит и др.) формы инфекционного процесса или сохраняться на слизистой оболочке верхних дыхательных путей как представитель нормальной микрофлоры. Микроорганизм занимает лидирующие позиции среди возбудителей внебольничной пневмонии (ВП) [1]. По данным А.А. Баранова [2], в 25–35 % случаев всех ВП и 3–5 % случаев госпитальных пневмоний возбудителем является пневмококк.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевания, вызываемые *S. pneumoniae*, являются одними из самых опасных, полностью предупреждаемых вакцинопрофилактикой болезней. До внедрения иммунизации от пневмококковых инфекций ежегодно погибали 1,6 млн человек, > 50 % из которых – дети [3]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (*Centers for Disease Control and Prevention* – CDC), в США ежегодно регистрируется 100–135 тыс. случаев пневмококковой пневмонии и 6 млн случаев среднего отита, вызванного *S. pneumoniae* [4].

До включения в Национальный календарь профилактических прививок вакцинации против пневмококка (2013) заболеваемость ВП детей первого года жизни в Российской Федерации составила 1 216

случаев на 100 тыс. населения, среди детей в возрасте 1–2 лет – 1 444 случая на 100 тыс. Через 1 год после внедрения иммунизации отмечено снижение заболеваемости ВП на 9,3 % у младенцев первого года жизни и на 7,9 % – у детей 1–2 лет (до 1 103–1 331 на 100 тыс. соответственно) [3].

S. pneumoniae – неподвижный грамположительный диплококк. Одним из основных факторов патогенности пневмококка является полисахаридная капсула, которая ограничивает аутолиз возбудителя, препятствует комплемент-зависимому лизису клетки, при этом снижается эффективность антибактериальных препаратов (АБП) [3]. Штаммы, лишенные капсулы, как правило, менее вирулентны и редко вызывают инфекционные заболевания [4]. При хронизации инфекции *S. pneumoniae* может образовывать биопленки в носоглотке, легких и среднем ухе [5, 6]. В то же время бескапсульные формы *S. pneumoniae* являются представителями условно-патогенной микрофлоры человека [3]. При переходе персистирующих форм пневмококка в капсульные обостряется инфекционный процесс (средний отит, синусит, фарингит) и формируется стойкое носительство капсулообразующих штаммов. Различия в строении капсулы штаммов *S. pneumoniae*, в свою очередь, обуславливают широкое разнообразие клинических форм пневмококковых инфекций, а серотипы пневмококка, выделенные у носителей, обладают большей способностью к колонизации слизистых оболочек, имеют более плотную капсулу и устойчивы к лизису нейтрофилами [7]. Кроме того,

у больных с патологией бронхолегочной системы возбудитель оказывает сенсибилизирующее действие, усиливая неспецифическое воспаление в бронхальном древе [8].

Важной особенностью циркуляции пневмококка в популяции является зависимость распространения носительства от возраста и социально-бытовых условий. Например, нарастание уровня носительства пневмококка происходит в 6 мес. и на 3-м году жизни ребенка. Однако наблюдается тенденция к снижению уровня персистенции возбудителя у больных старших возрастных групп [9]. Уровень носительства *S. pneumoniae* в детской популяции различен – от 20–50 до 70–80 % в детских интернатах. У взрослого населения уровень персистенции возбудителя составляет 10–80 % и зависит от эпидемиологических условий [10].

Кроме особенностей популяции-хозяина, в эпидемиологическом процессе пневмококковых инфекций немаловажную роль играет значительное разнообразие антигенных детерминант капсульных штаммов. На основании состава капсулы пневмококка в настоящее время выделяются 96 серотипов микроорганизма. Разные серотипы отличаются вирулентностью, уровнем чувствительности к АБП, а также вариантами клинической картины заболевания, степенью его тяжести и летальностью. Превалирование одного или другого серотипа зависит от возраста заболевшего, применения антибактериальной терапии (АБТ), географического местоположения и др. [3]. По данным исследования серотипового состава пневмококков показано, что более чем в 80 % случаев тяжелые инвазивные формы заболевания вызываются 20 серотипами, а 13 серотипов ответственны за возникновение 70–75 % случаев [5, 11, 12].

Основным способом профилактики пневмококковых инфекций является вакцинация. С этой целью используются 2 вида препаратов – полисахаридная (ППВ) и конъюгированная (ПКВ) пневмококковые вакцины. Полисахаридная 23-валентная пневмококковая вакцина (ППВ-23) состоит из очищенных полисахаридов капсулы *S. pneumoniae*. Она используется в практике > 30 лет и показана детям старше 2 лет и взрослым с повышенным риском развития пневмококковых инфекций. Эффективность иммунизации данной вакциной у детей моложе 2 лет низкая, т. к. полисахариды относятся к тимус-независимым антигенам и могут распознаваться только В-лимфоцитами. Такой вид иммунного ответа формируется у детей старше 2 лет. Кроме того, после вакцинации ППВ-23 не происходит образования клеток иммунологической памяти. Влияния иммунизации полисахаридной вакциной на носительство пневмококка не выявлено [13].

При создании конъюгированных вакцин устранены многие недостатки ППВ. Так, связывание полисахаридов с белками-носителями иммунный ответ переключается с В-зависимого на Т-зависимый. Благодаря конъюгации происходит образование клеток иммунологической памяти, открывается воз-

можность применения такой вакцины у детей младше 2 лет и происходит снижение назофарингеального носительства пневмококка. Однако в настоящее время ПКВ содержит антигены только 13 серотипов пневмококка, что не исключает использование ППВ-23, а в некоторых случаях подчеркивает необходимость использования вакцин обоих типов [14].

Несмотря на эффективную профилактику заболеваний, вызванных пневмококком, проблема лечения таких инфекций остается актуальной. По всему миру выявляется снижение чувствительности патогена к АБП. Впервые резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину выявлена в Австралии (1967). В конце 1980-х гг. устойчивость выделенных штаммов пневмококка к пенициллину достигала 10–20 % [4]. Особенностью пневмококка является значительное количество вариантов формирования резистентности не только к пенициллину, но и к другим группам АБП.

Появление устойчивости возбудителя к β-лактамам происходит за счет модификации мишени, на которую воздействует АБП, – пенициллин-связывающих белков (ПСБ). Мутации в структуре ПСБ приводят к уменьшению аффинности связи ПСБ–АБП и увеличению минимальной подавляющей концентрации препарата. Однако у пневмококка имеется несколько видов ПСБ, поэтому для создания высокого уровня резистентности к β-лактамам необходимо множество мутаций [15]. Также возможна и другая форма модификации генов – передача участков ДНК, содержащих гены резистентности к АБП, от других представителей рода *Streptococcus*, например *S. mitis* [16].

Устойчивость к препаратам группы макролидов связана с наличием в геноме островков *ermA*, *ermB*, *mefA*, а также мутациями в генах, кодирующих белки L4 и L22, и генах A2058 и A2059 домена V консервативного региона 23S rRNA [17]. Мутации в этих участках приводят к нарушению связывания АБП с 50S-субъединицей рибосомы. Кроме того, 14- и 15-членные макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) могут выводиться из бактериальной клетки путем эффлюкса [15].

Существует несколько механизмов формирования устойчивости к фторхинолонам. Первый из них – модификация мишени. Мутации в генах топоизомеразы и ДНК-гиразы приводят к изменению структуры ферментов и нарушению связи АБП–фермент. Кроме того, возможен эффлюкс препарата из клетки. Также устойчивость к АБП может быть обусловлена плазмидами. Хотя такая устойчивость и не сопровождается высоким уровнем резистентности, но в совокупности с другими механизмами повышает общий уровень нечувствительности возбудителя к фторхинолонам [15].

В настоящее время динамика резистентности *S. pneumoniae* к АБП изучается в разных регионах РФ. Так, в Казани проведено исследование штаммов *S. pneumoniae*, циркулирующих у детей дошкольного возраста (2009–2015). Продемонстрировано, что чув-

ствительность микроорганизма к АБП из группы β -лактамов различается от 96,0 до 90,8 %. Показана достаточно высокая активность макролидов при лечении пневмококковых инфекций [17].

В российском многоцентровом исследовании ПеГАС выявлено, что резистентность пневмококка к пенициллину за десятилетний период (1999–2009) составила 8,1–11,2 %. При этом отмечено повышение уровня устойчивости – от < 10 % (1999–2005) до 11,2 % (2006–2009) [18–20]. Однако по данным исследования ЦЕРБЕРУС (2008–2012) и исследования ПеГАС (2010–2013) подтвержден высокий уровень чувствительности возбудителя к пенициллину в РФ – 98,0 и 95,3 % штаммов соответственно [20]. Отмечено, что в некоторых странах резистентность к пенициллину превышает 60 %, что связано с полирезистентностью [20–23].

Кроме того, на территории РФ выявлено повышение резистентности к цефалоспорином III поколения. Так, чувствительность в 1999–2009 гг. составила 98–99 %, в то время как в 2010–2013 гг. – 91,9 % [22, 24]. Однако, например, в Азии устойчивость к этой группе АБП достигает 74,1 % [23].

В исследовании ПеГАС (2006–2009) изучалась чувствительность *S. pneumoniae* к АБП из группы макролидов. Резистентность к эритромицину составила 4,6 %, к клиндамицину – 4,5 % [21]. При этом в динамике отмечается рост устойчивости к макролидам и линкозамидам. В исследовании ЦЕРБЕРУС (2008–2012) показано, что в России устойчивость возбудителя к эритромицину составляет 8,4 %. Кроме того, замечена взаимосвязь резистентности пневмококка к макролидам и клиндамицину. Это может быть связано с MLSB-фенотипом устойчивости. Отмечается, что в 2010–2013 гг. чувствительность к различным макролидам и линкозамидам составляла 72,6–81,8 % [25].

Наименьший уровень резистентности в РФ выявлен к респираторным фторхинолонам (левофлоксацин и моксифлоксацин). В разные годы обнаружены единичные устойчивые штаммы пневмококка [19]. Однако на Тайване частота выделения устойчивых штаммов увеличивается от 1,6 (2011) до 4,6 % (2014), хотя во второй половине 2015 г. показано обратное снижение резистентности до 1,5 % [24].

Таким образом, в исследованиях, проведенных в различных регионах Российской Федерации и других странах, выявлены определенные особенности распространенности штаммов пневмококка, резистентных к тем или иным АБП, однако при этом требуется проведение локальных исследований с участием пациентов различных возрастных групп.

Целью данного исследования явилось определение уровня чувствительности *S. pneumoniae*, выделенных от взрослых пациентов, к АБП и динамики резистентности к АБП в Самаре (2015–2019).

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных микробиологического отдела клинико-диагностической

лаборатории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2015–2019). После изучения всех случаев высева *S. pneumoniae* полученные результаты разделены на 3 группы в зависимости от локуса выделения пневмококка – бронхолегочная система, ЛОР-органы и возбудители, выявленные при носительстве. Пациенты, страдающие ВП, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, определены в 1-ю группу. Больные с диагнозами острый гнойный отит, синуситы и острый фарингит отнесены в группу лиц с поражением ЛОР-органов. В 3-ю группу включены пациенты, у которых пневмококк выделен при обследовании, не связанном с клиническими формами, включенными в предыдущие группы.

Забор биоматериала осуществлялся в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» (2005). После пробоподготовки материала проводился посев на твердые питательные среды (универсальные хромогенные среды, шоколадный, кровяной агары, агар Сабуро). Культивирование проводилось в микроаэрофильных условиях при температуре 37 °С в течение 48 ч. Выросшие колонии микроорганизмов идентифицировались методом MALDI-ToF масс-спектрометрии, кроме того, использовались дополнительные тесты с оптохином и желчью. За период исследования выделены и идентифицированы 717 штаммов *S. pneumoniae*. Серотипирование выделенных микроорганизмов не проводилось.

Изучена устойчивость микроорганизма к нескольким группам АБП – макролидам (эритромицин, азитромицин, кларитромицин), цефалоспорином (цефтриаксон, цефотаксим), фторхинолонам (левофлоксацин) и пенициллину. Определение чувствительности проводилось дискодиффузионным методом согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», версия 2015-02.

Статистическая обработка проводилась в программе SPSS *Statistic 22.0*. При сравнении групп использовался критерий χ^2 , для сопоставления малых групп ($n < 5$) – точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

В 2015–2019 гг. количество выделенных штаммов пневмококка различалось. Так, в 2015, 2016, 2018 и 2019 гг. высеяно 166, 138, 166, 186 штаммов пневмококка соответственно, в то время как в 2017 г. – 61 штамм. Частота выделения пневмококка в зависимости от локуса выделения по годам представлена на рис. 1.

С 2017 г. отмечается тенденция к увеличению частоты выделения пневмококка в группе носителей. При этом произошло 3-кратное снижение выделения *S. pneumoniae* от пациентов с ЛОР-патологией.

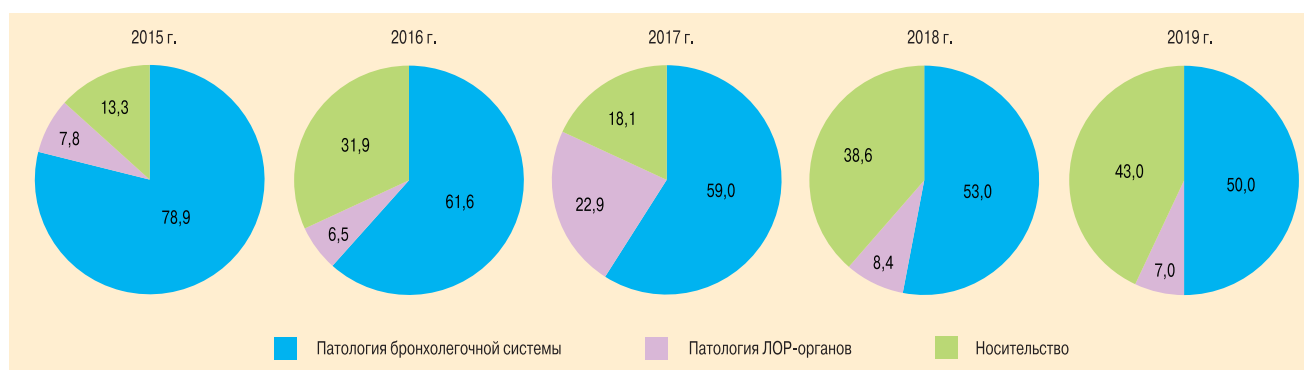


Рис. 1. Частота выделения пневмококка в разные годы; %
Figure 1. The frequency of pneumococcus detection in different years; %

Кроме того, с 2015 г. отмечается стабильное снижение выделения пневмококка при патологии бронхолегочной системы с фиксацией на уровне 50–53 % к концу периода наблюдения.

После распределения на группы по локусам обнаружения микроорганизма и наличию клинической симптоматики проведен анализ чувствительности возбудителя к АБП. Определялась чувствительность выделенных пневмококков к пенициллину, цефалоспорином, фторхинолонам и макролидам в целом, а также отдельно для каждой клинической группы.

Наибольшая чувствительность выявлена к цефалоспорином (табл. 1). Так, за выбранный период у больных с поражением респираторного тракта обнаружено только 2 штамма, резистентных к этой группе АБП, – в 2015 и 2016 гг. В 2017–2019 гг. штаммов, устойчивых к цефалоспорином, в т. ч. из нижних дыхательных путей, не выявлено. Кроме того, все штаммы *S. pneumoniae*, выделенные из ЛОР-органов,

при носительстве имели 100%-ную чувствительность к АБП этой группы.

Также отмечается высокая чувствительность пневмококка к левофлоксацину (табл. 2). Устойчивые к данному АБП штаммы выявлены в 2016 и 2019 гг. у больных с поражением органов дыхания (3 и 2 штамма соответственно) и у 1 носителя – в 2016 г.

Схожие результаты обнаружены также в группе пенициллина (табл. 3). Общая чувствительность к АБП находится в диапазоне 96,4–98,8 %, при этом наиболее часто резистентные штаммы встречались у больных с поражением респираторного тракта. За 5 лет наблюдений при патологии ЛОР-органов выявлен только 1 штамм (2017), устойчивый к пенициллину.

Наибольшая резистентность *S. pneumoniae* выявлена к АБП из группы макролидов (табл. 4). Общий уровень резистентности колебался от 4,6 % (2016) до 14,0 % (2019). В отличие от пенициллина и цефалоспоринов, в представленной группе встречались

Таблица 1
Уровень чувствительности *Streptococcus pneumoniae* к цефалоспорином; %
Table 1
The level of sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* to cephalosporins; %

| Год | Патология бронхолегочной системы | Патология ЛОР-органов | Носительство |
|------|----------------------------------|-----------------------|--------------|
| 2015 | 99,2 | 100 | 100 |
| 2016 | 98,8 | 100 | 100 |
| 2017 | 100 | 100 | 100 |
| 2018 | 100 | 100 | 100 |
| 2019 | 100 | 100 | 100 |

Таблица 2
Чувствительность пневмококка к левофлоксацину; %
Table 2
Sensitivity of pneumococcus to levofloxacin; %

| Год | Патология бронхолегочной системы | Патология ЛОР-органов | Носительство |
|------|----------------------------------|-----------------------|--------------|
| 2015 | 100 | 100 | 100 |
| 2016 | 96,5 | 100 | 97,7 |
| 2017 | 100 | 100 | 100 |
| 2018 | 100 | 100 | 100 |
| 2019 | 97,9 | 100 | 100 |

Таблица 3
Чувствительность пневмококка к пенициллину; %
Table 3
Sensitivity of pneumococcus to penicillin; %

| Год | Патология бронхолегочной системы | Патология ЛОР-органов | Носительство |
|------|----------------------------------|-----------------------|--------------|
| 2015 | 95,4 | 100 | 100 |
| 2016 | 96,5 | 100 | 100 |
| 2017 | 100 | 90,2 | 100 |
| 2018 | 97,7 | 100 | 100 |
| 2019 | 94,6 | 100 | 100 |

Таблица 4
Чувствительность пневмококка к макролидам; %
Table 4
Sensitivity of pneumococcus to macrolides; %

| Год | Патология бронхолегочной системы | Патология ЛОР-органов | Носительство |
|------|----------------------------------|-----------------------|--------------|
| 2015 | 93,9 | 76,9 | 90,9 |
| 2016 | 92,9 | 100 | 100 |
| 2017 | 91,7 | 90,9 | 92,9 |
| 2018 | 88,6 | 92,9 | 93,8 |
| 2019 | 80,6 | 92,3 | 91,3 |

резистентные штаммы и среди носителей, и у пациентов с клиническими формами инфекционного процесса, обусловленного пневмококком. Доля чувствительных к макролидным АБП пневмококков была самой низкой (80,6 %) у больных с патологией нижних дыхательных путей в 2019 г. При сравнении общей чувствительности выделенных штаммов к этой группе АБП выявлено статистически значимое увеличение резистентности пневмококка в 2019 г. по сравнению с 2016 г. ($p < 0,05$). При этом следует отметить, что штаммы пневмококка, выделенные при носительстве и ЛОР-патологии, сохраняли высокий уровень чувствительности к макролидным АБП без тенденции к увеличению резистентных штаммов.

При сравнении резистентности пневмококка к АБП вне зависимости от локуса выделения и наличия клинической симптоматики выявлены низкие уровни устойчивости патогена (< 4 %) для пеницилина, левофлоксацина и цефалоспоринов (рис. 2). Однако самая низкая из всех изученных групп АБП чувствительность отмечена к макролидам, при этом в 2019 г. устойчивость микроорганизма достигла 14 %.

К нарастанию резистентности микроорганизма может приводить как нарушение режима приема АБП пациентом, так и слишком короткие курсы приема лекарственных средств. При этом вакцинация способствует уменьшению распространения патогена в человеческой популяции в целом, что особенно важно для снижения количества устойчивых штаммов пневмококка.

Как возбудитель инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, а также инвазивных инфекций, *S. pneumoniae* продолжает занимать лидирующие позиции [1]. Рост резистентности микроорганизма к АБП отмечается повсеместно. Все это свидетельствует об актуальности проблемы пневмококковых инфекций и необходимости наблюдения за уровнем устойчивости возбудителя к АБП в различных регионах РФ с целью выявления региональных особенностей резистентности к АБП [20].

Согласно полученным результатам, в Самаре продемонстрирован достаточно низкий уровень устойчивости *S. pneumoniae* к большинству групп АБП, за исключением макролидов. Обращает на себя внимание, что наибольшее количество нечувствительных к АБП возбудителей выделено у больных с патологией бронхолегочной системы. Это группа больных нуждается в наибольшем внимании врачей-клиницистов при подборе эмпирической АБТ и дальнейшей вакцинации против пневмококка. У таких пациентов необходимо обязательное микробиологическое исследование мокроты с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к АБП и последующей коррекцией терапии при выявлении устойчивых штаммов.

При патологии ЛОР-органов возможно эмпирическое назначение препаратов из всех исследованных групп АБП. Однако несмотря на высокую чувствительность возбудителя, необходимо учесть небольшую выборку в данной группе в настоящем

исследовании, поэтому требуется дальнейшее изучение устойчивости микроорганизма у большего числа больных.

Согласно данным о штаммах, полученных от носителей, продемонстрирован низкий уровень резистентности к различным группам АБП. Обращает на себя внимание тенденция к увеличению числа носителей микроорганизма (с 13,3 % из всех выделенных штаммов в 2015 г. до 43,0 % – в 2019 г.), что может привести к увеличению числа пациентов с инвазивными и неинвазивными формами пневмококковой инфекции.

Кроме того, учитывая нарастание устойчивости *S. pneumoniae* у носителей, необходимо проводить вакцинацию пациентов данной группы. При использовании конъюгированной вакцины не только снижается риск возникновения пневмококковых инфекций, но и уменьшается персистенция возбудителя в популяции. Иммунизация ПКВ-13 способствует формированию клеток иммунологической памяти, при этом исключается необходимость ревакцинации. Нельзя не отметить влияние вакцины на снижение носительства пневмококка как у привитых, так и в популяции в целом [13].

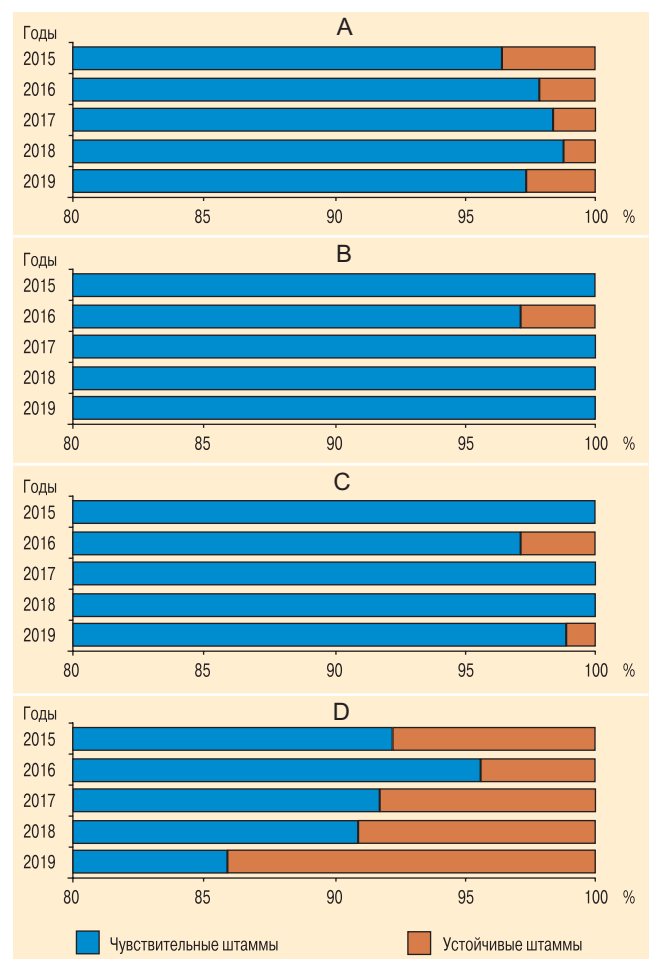


Рис. 2. Динамика чувствительности *Streptococcus pneumoniae* к антибактериальным препаратам в разные годы, %: А – пенициллин; В – цефалоспорины; С – левофлоксацин; D – макролидам

Figure 2. The dynamics of the sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* to antibacterial drugs in different years, %: A, Penicillin; B, Cephalosporins; C, Levofloxacin; D, Macrolides

Заключение

Таким образом, для эмпирической терапии пациентов с инфекциями ЛОР-органов, предполагаемым возбудителем которых является пневмококк, возможно использование любых препаратов из изученных в настоящей работе групп. Однако у пациентов с бронхолегочной патологией АБТ предпочтительно начинать с полусинтетических β -лактамов или респираторных фторхинолонов с обязательным проведением микробиологического исследования мокроты и при необходимости проводить коррекцию терапии после определения антибиотикограммы.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». ООО «Пфайзер Инновации» не несет ответственности за содержание статьи. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Пфайзер Инновации».

Acknowledgments

This publication is supported by Pfizer Innovations LLC. Pfizer Innovations LLC is not responsible for its content. The publication reflects the author's opinion that could differ from the official position of Pfizer Innovations LLC.

Литература

- Yoshikawa T.T., Marrie T.J. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31 (4): 1066–1078. DOI: 10.1086/318124.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н.А. и др. Роль Streptococcus pneumoniae в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011–2012 гг. *Педиатрическая фармакология.* 2013; 10 (5): 6–12. DOI: 10.15690/pf.v10i5.816.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2018; 15 (3): 200–211. DOI: 10.15690/pf.v15i3.1899.
- Никитюк Н.Ф., Немировская Т.И., Обухов Ю.И., Горяев А.А. Пневмококковые инфекции: современное состояние заболеваемости и вакцинопрофилактики. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2014; 2 (50): 4–12.
- Grabowska K., Högberg L., Penttinen P. et al. Occurrence of invasive pneumococcal disease and number of excess cases due to influenza. *BMC Infect. Dis.* 2006; 6: 58. DOI: 10.1186/1471-2334-6-58.
- Werno A.M., Murdoch D.R. Medical microbiology: laboratory diagnosis of invasive pneumococcal disease. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (6): 926–932. DOI: 10.1086/528798.
- Weinberger D.M., Trzciński K., Lu Y.J. et al. Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence. *PLoS Pathog.* 2009; 5 (6): e1000476. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000476.
- Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. и др. Вакцинация пациентов с бронхиальной астмой. В кн.: Костинов М.П., Чучалин А.Г., ред. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. Изд. 2-е, дополн. М.: МДВ; 2018.
- Kaur R., Czup K., Casey J.R., Pichichero M.E. Correlation of nasopharyngeal cultures prior to and at onset of acute otitis media with middle ear fluid cultures. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 640. DOI: 10.1186/s12879-014-0640-y.
- Намазова-Баранова Л.С., Федосеев М.В., Вишнёва Е.А. и др. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире. *Педиатрическая фармакология.* 2018; 15 (1): 58–74. DOI: 10.15690/pf.v15i1.1844.
- Albrich W.C., Madhi S.A., Adrian P.V. et al. Use of a rapid test of pneumococcal colonization density to diagnose pneumococcal pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (5): 601–609. DOI: 10.1093/cid/cir859.
- Harboe Z.B., Thomsen R.W., Riis A. et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *PLoS Med.* 2009; 6 (5): e1000081. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000081.
- Харит С.М., Перова Л.М. Современные подходы к профилактике пневмококковой инфекции. *Медицинский совет.* 2015; (16): 64–67. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-16-64-67.
- Протасов А.Д., Костинов М.П., Жестков А.В. и др. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2016; 88 (5): 62–69. DOI: 10.17116/terarkh201688562-69.
- Cherazard R., Epstein M., Doan T.L. et al. Antimicrobial resistant Streptococcus pneumoniae: prevalence, mechanisms, and clinical implications. *Am. J. Ther.* 2017; 24 (3): e361–369. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000551.
- Урбан Ю.Н., Воропаева Е.А., Афанасьев С.С. и др. Молекулярно-генетическая, фенотипическая и филогенетическая характеристика штаммов Streptococcus pneumoniae в оценке их эпидемиологической роли. *Астраханский медицинский журнал.* 2014; 9 (1): 83–93.
- Косенко И.М. Антибактериальная терапия внебольничных респираторных и ЛОР-инфекций: новые возможности в преодолении резистентности. *Фарматека.* 2011; 18 (231): 15–20.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. 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): 329–341.
- Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Хохлова Т.А., Рогова О.А. Рациональная антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей. *Медицинский совет.* 2014; (1): 62–67.
- Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Блинова С.М. Динамика антибиотикорезистентности у Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, вызывающих ЛОР-патологию и внебольничные бронхолегочные заболевания у детей на Среднем Урале. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017; 19 (2): 168–175.
- Zhang Y., Zhang F., Wang H. et al. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis isolated from community-acquired respiratory tract infections in China: Results from the CAR-TIPS Antimicrobial Surveillance Program. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2016; 5: 36–41. DOI: 10.1016/j.jgar.2016.03.002.
- Tudose C., Bumbăcea D., Bogdan M. [Antibiotic resistance of S. pneumoniae and H. influenzae strains isolated from patients with community acquired respiratory tract infections. BACTRO multicenter, multidisciplinary study]. *Pneumologia.* 2011; 60 (1): 30–35 (in Romanian).
- Pillar C.M., Thornsberry C., Sahn D.F. Susceptibility of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae collected across Europe and Asia to levofloxacin and other respiratory agents; results from GLOBAL surveillance (1997–2007). *Penetration.* 2010; 14–22. Available at: <https://www>

[researchgate.net/publication/242542954_Susceptibility_of_Streptococcus_pneumoniae_and_Haemophilus_influenzae_Collected_Across_Europe_and_Asia_to_Levofloxacin_and_Other_Respiratory_Agents_Results_from_GLOBAL_Surveillance_1997-2007](https://www.researchgate.net/publication/242542954_Susceptibility_of_Streptococcus_pneumoniae_and_Haemophilus_influenzae_Collected_Across_Europe_and_Asia_to_Levofloxacin_and_Other_Respiratory_Agents_Results_from_GLOBAL_Surveillance_1997-2007) [Accessed: February 20, 2020].

24. Chen H.H., Li H.C., Su L.H., Chiu C.H. Fluoroquinolone-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* isolates from a medical center in the pneumococcal conjugate vaccine era. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2017; 50 (6): 839–845. DOI: 10.1016/j.jmii.2016.05.003.

Поступила 09.04.20

References

1. Yoshikawa T.T., Marrie T.J. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31 (4): 1066–1078. DOI: 10.1086/318124.
2. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Mayanskiy N.A. et al. [The role of *Streptococcus pneumoniae* in the structure of bacterial infections in children hospitalized to inpatient hospitals in Moscow in 2011–2012]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2013; 10 (5): 6–12. DOI: 10.15690/pf.v10i5.816 (in Russian).
3. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Briko N.I. et al. [Vaccine prevention of pneumococcal infection in children]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2018; 15 (3): 200–211. DOI: 10.15690/pf.v15i3.1899 (in Russian).
4. Nikityuk N.F., Nemirovskaya T.I., Obuhov Yu.I., Goryaev A.A. [Pneumococcal infections: current prevalence and state of prophylactic vaccination]. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie.* 2014; 2 (50): 4–12 (in Russian).
5. Grabowska K., Högberg L., Penttinen P. et al. Occurrence of invasive pneumococcal disease and number of excess cases due to influenza. *BMC Infect. Dis.* 2006; 6: 58. DOI: 10.1186/1471-2334-6-58.
6. Werno A.M., Murdoch D.R. Medical microbiology: laboratory diagnosis of invasive pneumococcal disease. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (6): 926–932. DOI: 10.1086/528798.
7. Weinberger D.M., Trzciński K., Lu Y.J. et al. Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence. *PLoS Pathog.* 2009; 5 (6): e1000476. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000476.
8. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P. et al. [Vaccination of patients with asthma]. In: Kostinov M.P., Chuchalin A.G., eds. [Guidelines for Clinical Immunology in Respiratory Medicine]. The 2nd edition, revised. Moscow: MDV; 2018 (in Russian).
9. Kaur R., Czup K., Casey J.R., Pichichero M.E. Correlation of nasopharyngeal cultures prior to and at onset of acute otitis media with middle ear fluid cultures. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 640. DOI: 10.1186/s12879-014-0640-y.
10. Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., Vishnyova E.A. et al. [Theoretical background and real results: a data review on vaccine prevention of pneumococcal infection in the world]. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2018; 15 (1): 58–74. DOI: 10.15690/pf.v15i1.1844 (in Russian).
11. Albrich W.C., Madhi S.A., Adrian P.V. et al. Use of a rapid test of pneumococcal colonization density to diagnose pneumococcal pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (5): 601–609. DOI: 10.1093/cid/cir859.
12. Harboe Z.B., Thomsen R.W., Riis A. et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *PLoS Med.* 2009; 6 (5): e1000081. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000081.
13. Kharit S.M., Perova L.M. [Modern approaches to the prevention of pneumococcal infection]. *Meditsinskiy sovet.* 2015; (16): 64–67. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-16-64-67 (in Russian).
14. Protasov A.D., Kostinov M.P., Zhestkov A.V. et al. [Choice of optimal vaccination tactic against pneumococcal infection from immunological and clinical standpoints in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016; 88 (5): 62–69. DOI: 10.17116/terarkh201688562-69 (in Russian).
15. Cherazard R., Epstein M., Doan T.L. et al. Antimicrobial resistant *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, mechanisms, and clinical implications. *Am. J. Ther.* 2017; 24 (3): e361–369. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000551.
16. Urban Yu.N., Voropaeva E.A., Afanas'ev S.S. et al. [Molecular, genetic, phenotypic and phylogenetic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* strains in assessing their epidemiological role]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2014; 9 (1): 83–93 (in Russian).
17. Kosenko I.M. [Antibacterial therapy of community-acquired respiratory and ENT-infections: new potential for overcoming resistance]. *Farmateka.* 2011; 18 (231): 15–20 (in Russian).
18. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I. et al. [Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* resistance to antibiotics in Russia for the period 1999–2009 (results of a multicenter prospective study of PeGAS)]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2010; 12 (4): 329–341 (in Russian).
19. Tatchenko V.K., Bakradze M.D., Khokhlova T.A., Rogova O.A. [Rational antibiotic therapy of respiratory tract infections]. *Meditsinskiy sovet.* 2014; (1): 62–67 (in Russian).
20. Boronina L.G., Samatova E.V., Blinova S.M. [Changes in antimicrobial resistance in clinical pediatric isolates of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis* in Middle Urals area]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2017; 19 (2): 168–175 (in Russian).
21. Zhang Y., Zhang F., Wang H. et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from community-acquired respiratory tract infections in China: Results from the CAR-TIPS Antimicrobial Surveillance Program. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2016; 5: 36–41. DOI: 10.1016/j.jgar.2016.03.002.
22. Tudose C., Bumbăcea D., Bogdan M. [Antibiotic resistance of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* strains isolated from patients with community acquired respiratory tract infections. BACTRO multicenter, multidisciplinary study]. *Pneumologia.* 2011; 60 (1): 30–35 (in Romanian).
23. Pillar C.M., Thornsberry C., Sahn D.F. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected across Europe and Asia to levofloxacin and other respiratory agents; results from GLOBAL surveillance (1997–2007). Penetration. 2010; 14–22. Available at: https://www.researchgate.net/publication/242542954_Susceptibility_of_Streptococcus_pneumoniae_and_Haemophilus_influenzae_Collected_Across_Europe_and_Asia_to_Levofloxacin_and_Other_Respiratory_Agents_Results_from_GLOBAL_Surveillance_1997-2007 [Accessed: February 20, 2020].
24. Chen H.H., Li H.C., Su L.H., Chiu C.H. Fluoroquinolone-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* isolates from a medical center in the pneumococcal conjugate vaccine era. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2017; 50 (6): 839–845. DOI: 10.1016/j.jmii.2016.05.003.

Received: April 09, 2020