

Чувствительность к антибиотикам и связь с серотипами штаммов *Streptococcus pneumoniae* у детей с острым средним отитом и острым синуситом в Беларуси

Давыдов А.В.^{1,2}, Титов Л.П.², Ключко Н.Л.³, Гуринович В.В.³, Лазарев А.В.³

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

² «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», Минск, Республика Беларусь

³ УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница», Минск, Республика Беларусь

Контактный адрес:

Александр Владимирович Давыдов
Эл. почта: alexander.davydov@gmail.com

Ключевые слова: пневмококк, *Streptococcus pneumoniae*, дети, острый средний отит, острый бактериальный риносинусит, резистентность, серотип.

Цель. Изучить фенотипическую резистентность к антибиотикам и ее взаимосвязь с серотипами штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в Беларуси в 2013-2016 гг. от госпитализированных детей с внебольничными инфекциями ЛОР-органов, а также проанализировать возможности применения разных классов антибиотиков для их терапии.

Материалы и методы. Всего было протестировано 115 штаммов, выделенных от детей с острым средним отитом, и 18 штаммов, выделенных от детей с острым риносинуситом. *In vitro* активность антибиотиков в отношении исследованных штаммов определялась методом микроразведений в бульоне. Интерпретация результатов выполнялась с использованием критериев CLSI 2017 и EUCAST 2017.

Результаты. Циркулирующие среди детей с острым средним отитом пневмококки характеризуются очень высокой частотой (50-74%) нечувствительности к большинству бета-лактамов, 14-/15-/16-членным макролидам, линкозамидам, тетрациклинам, ингибиторам синтеза фолиевой кислоты. Частота нечувствительных к бензилпенициллину, пероральному амоксициллину, цефалоспорином III-IV поколения и эртапенему штаммов составляла 37-39%, к амфениколам – 3%. Все изученные штаммы пневмококков были чувствительны к фторхинолонам, ансамицинам, гликопептидам и оксазолидинонам. Штаммы «дикого» типа встречались редко (13%). Штаммы пневмококков с множественной (MDR) и экстремальной (XDR) лекарственной устойчивостью встречались с частотой 71% и 38% соответственно и относились исключительно к вакцинным серотипам, т.е. перекрывались ПКВ13 и ППСВ23 на 100%, но не полностью перекрывались ПКВ10 (84% MDR штаммов и 80% XDR штаммов). У пневмококков, выделенных от детей с острым риносинуситом, отмечена более низкая частота устойчивости к антибиотикам, а также частота MDR и XDR штаммов, что связано с различным распределением серотипов у пациентов разного возраста с разными формами инфекции. Установлено наличие ассоциаций между возрастом пациента до 5 лет, наличием «педиатрического» серотипа и инфицированностью резистентными штаммами пневмококка.

Antimicrobial susceptibility and association with serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in children with acute otitis media and acute sinusitis in Belarus

Davydov A.V.^{1,2}, Titov L.P.², Klyuiko N.L.³, Gurinovich V.V.³, Lazarev A.V.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republic Research Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

³ Children's City Infectious Diseases Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Contacts:

Alexander V. Davydov
E-mail: alexander.davydov@gmail.com

Key words: pneumococcus, *Streptococcus pneumoniae*, children, acute otitis media, acute bacterial rhinosinusitis, resistance, serotype.

Objective. To study antibiotic resistance and its association with serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolated from hospitalized children with community-acquired ENT infections in Belarus during 2013-2016 and to analyze a potential for the use of different antibiotic classes in the treatment of those infections.

Materials and methods. A total of 115 strains isolated from children with acute otitis media and 18 strains isolated from children with acute rhinosinusitis were tested. Antimicrobial susceptibility testing was performed by a broth microdilution method. Antimicrobial susceptibility testing results were interpreted according to the CLSI 2017 and EUCAST 2017 criteria.

Results. Pneumococcal isolates obtained from the children with acute otitis media have the high rates (50-74%) of non-susceptibility to the majority of beta-lactams, 14-/15-/16-membered macrolides, lincosamides, tetracyclines, folate pathway inhibitors. Rates of non-susceptible to benzylpenicillin, amoxicillin, III-IV generation cephalosporins, and ertapenem isolates were 37-39%. All tested pneumococcal isolates were fully susceptible to fluoroquinolones, ansamycins, glycopeptides, and oxazolidinones. Wild-type strains were rare (13%). MDR and XDR strains were found in 71% and 38% of children, respectively, and belonged to vaccine serotypes, i.e. were fully covered by PCV13 and PPSV23, but partly covered by PCV10 (84% MDR and 80% XDR strains). Pneumococcal isolates from children with acute rhinosinusitis had lower antimicrobial resistance rates and incidence rates of MDR and XDR strains. It can be explained by different serotype distribution in different age-group patients with different types of infection. There were found associations between a patient's age <5 years, "pediatric" serotype, and risk for antibiotic resistant pneumococcal infection.

Введение

Острый средний отит (ОСО) является одним из самых распространенных в мире заболеваний среди детей, ведущей причиной обращений за медицинской и хирургической помощью и назначения антибиотиков [1]. К трехлетнему возрасту у 80% детей уже наблюдался как минимум один эпизод ОСО, а у детей в возрасте 6-35 месяцев в среднем наблюдается 1,1-1,9 эпизодов заболевания в год [2, 3]. В России заболеваемость ОСО у детей до 5 лет составляет 18,6-22,7% [4]. Нередко заболевание приводит к гнойным осложнениям (мастоидит, менингит), а иногда и к потере слуха [5, 6]. Серьезное бремя данного заболевания требует реализации мер, направленных на его снижение [7]. *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) является основным возбудителем ОСО, обнаруживаемым в 30-60% случаев [8-10].

Острый синусит/риносинусит является очень распространенным заболеванием и одной из основных причин нарушения здоровья, этиологическими агентами которого являются вирусы, бактерии, грибы, аллергены и раздражающие вещества [11, 12]. Острый бактериальный риносинусит (ОБРС) является вариантом острого риносинусита и чаще всего развивается как бактериальное осложнение острой респираторной вирусной инфекции, что происходит у детей в 5-13% случаев [13]. Из-за анатомической близости к глазнице, головному мозгу и опасности тяжелых осложнений (целлюлит, абсцесс, менингит) ОБРС является серьезным заболеванием, особенно у детей [14]. Наиболее частым этиологическим агентом является *S. pneumoniae* (30-44% случаев), обуславливая более тяжелое течение в сравнении с другими возбудителями [11, 14].

Учитывая глобальное распространение резистентных штаммов пневмококка, включая полирезистентные штаммы, правильный выбор антибиотиков для эмпирической и этиотропной терапии имеет большое значение, поскольку наличие антибиотикорезистентности непосредственно влияет на исход течения инфекций ЛОР-органов, что было четко продемонстрировано в отношении ОСО [15, 16] и, весьма вероятно, справедливо в отношении ОБРС [11, 17]. В соответствии с современными подходами к эмпирической терапии пациентов с инфекциями ЛОР-органов, при выборе антибиотика и его дозы должны учитываться локальные данные по антибиотикорезистентности возбудителей [11, 18, 19]. Таким образом, данные по резистентности к антибиотикам штаммов пневмококка в конкретной стране имеют не только эпидемиологическую значимость с точки зрения мониторинга появления и распространения резистентных штаммов, но и клиническую, поскольку могут напрямую использоваться для разработки и коррекции протоколов лечения пневмококковых инфекций.

Целью исследования явилось изучение фенотипической резистентности к антибиотикам и ее взаимосвязи с серотипами штаммов пневмококка, выделенных в Беларуси от детей с ОСО или ОБРС, а также анализ возможностей применения разных классов антибиотиков для терапии пневмококковой инфекции.

Материалы и методы

В общей сложности было протестировано 133 штамма пневмококка, выделенных микробиологическими лабораториями лечебно-профилактических учреждений Беларуси (преимущественно г. Минска) с октября 2013 г. по апрель 2016 г., и переданных в Республиканскую референтную лабораторию по диагностике инвазивных бактериальных заболеваний (Лаборатория клинической и экспериментальной микробиологии РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск). В первую группу включили 115 штаммов, выделенных из жидкости среднего уха, полученной при проведении парацентеза или после перфорации барабанной перепонки, госпитализированных детей (59% – мальчики, 41% – девочки) в возрасте от 2 месяцев до 8 лет (средний возраст – 3,1 лет, медиана – 2,1 лет, межквартильный размах от 9,5 месяцев до 3,0 лет) с внебольничным ОСО. Во вторую группу включили 18 штаммов, выделенных из полученного при пункции содержимого околоносовых пазух (преимущественно верхнечелюстных) госпитализированных детей (50% – мальчики, 50% – девочки) в возрасте 3-17 лет (средний возраст – 11,6 лет, медиана – 12,5 лет, межквартильный размах от 8,75 до 14,5 лет) с внебольничным ОБРС.

Реидентификацию изолятов проводили в соответствии с лабораторным руководством ВОЗ и CDC (Центры США по контролю и профилактике заболеваний) [20] путем микроскопии окрашенных по Граму мазков, оценки морфологии колоний и гемолитической активности, отрицательной пробы на каталазу, чувствительности к оптохину, растворимости солями желчных кислот, обнаружения гена аутолизина (*lytA*), гена регуляции синтеза капсулы (*cpsA*), а также специфичных для отдельных серотипов фрагментов генов капсульного локуса с целью серогенотипирования по описанной ранее методике [21, 22]. Определение фенотипической чувствительности к антибиотикам выполнялось методом микроразведений в бульоне в соответствии со стандартом CLSI (Институт клинических и лабораторных стандартов США) M07-A10:2015 и международным стандартом ISO 20776-1:2006, рекомендованным EUCAST (Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам) [23]. В качестве контрольных использовались штаммы *S. pneumoniae* из международной коллекции (ATCC 49619) и полученные в рамках программы контроля качества проекта CAESAR (Сеть по эпидемиологическому надзору за антибиотикорезистентностью в странах Центральной Азии и Восточной Европы).

Микробиологическая чувствительность/резистентность штаммов определялась путем сравнения фактических значений МПК антибиотиков с эпидемиологическими точками отсечения (epidemiological cut-off value, ECOFFV) базы данных EUCAST, которые представляют собой показатели МПК, разделяющие популяцию бактерий на штаммы «дикого» типа (чувствительные *in vitro*) и штаммы с наличием механизмов приобретенной, в том числе мутационной, резистентности (устойчивые *in vitro*) [24-26]. Для определения клинической чувствительности/резистентности штаммов полученные значения

МПК интерпретировали с использованием критериев и пороговых значений CLSI 2017, а также EUCAST 2017 (для ампициллина).

Штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) определялись как нечувствительные к 3-м и более классам антибиотиков [27-29]. Экстремально резистентные штаммы (XDR) определялись как нечувствительные к 5 и более классам антибиотиков: бета-лактамам, макролидам, линкозамидам, тетрациклином, фторхинолонам, ингибиторам синтеза фолиевой кислоты [28, 30].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica, версия 10 (StatSoft Inc., США). Показатели МПК₅₀ и МПК₉₀ рассчитывали с использованием метода простого упорядоченного массива данных [31]. Для анализа достоверности различий в долях качественных признаков в группах выполнялась проверка статистических гипотез о равенстве относительных частот бинарных признаков. Для оценки влияния факторов на вероятность инфицирования штаммами с различными профилями антибиотикорезистентности рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95%-ым доверительным интервалом. Для оценки статистической значимости различий в шансах наступления того или иного исхода в группах применялся точный критерий Фишера. Результаты тестов признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Микробиологическая резистентность штаммов пневмококка

Анализ распределения значений МПК антибиотиков исследованных штаммов (Таблица 1) свидетельствует о том, что среди пневмококков, циркулирующих у госпитализированных детей с инфекциями ЛОР-органов (ОСО, ОБРС), весьма часто встречаются микробиологически устойчивые штаммы с механизмами приобретенной резистентности к антибиотикам разных классов (68,4-74,4% – бета-лактамы, 67,7% – эритромицин, 56,4% – клиндамицин, 54,9% – ко-тримоксазол и 47,4-48,9% – тетрациклины), но редко в отношении хлорамфеникола (1,5%). Показатели МПК₅₀ и МПК₉₀ всех антибиотиков весьма высоки (за исключением хлорамфеникола), а их сравнение с полученными ранее данными для менингеальных и респираторных штаммов свидетельствуют о еще более широком распространении в данной популяции детерминант резистентности к бета-лактамам (МПК₅₀/МПК₉₀ 0,5-4 и 1-16 мг/л), макролидам (МПК₅₀/МПК₉₀ ≥ 512 мг/л), линкозамидам (МПК₅₀/МПК₉₀ 128/256 мг/л), но о более низком распространении к тетрациклином (МПК₅₀/МПК₉₀ 0,25/2 мг/л), амфениколам (МПК₅₀/МПК₉₀ 4 мг/л) и эквивалентном распространении – к ингибиторам синтеза фолиевой кислоты (МПК₅₀/МПК₉₀ 2/16 мг/л) [32, 33]. Распределение значений МПК всех фторхинолонов, рифампицина, ванкомицина и линезолида соответствует таковому для штаммов «дикого» типа, т.е. в пределах исследованной популяции все штаммы демонстрируют микробиологическую чувствительность и отсутствие механизмов приобретенной резистентности к данным препаратам.

Поскольку наличие микробиологической резистент-

ности не всегда ассоциировано с клинической устойчивостью (т.е. риском неблагоприятного исхода терапии), представленные выше результаты интересны, прежде всего, с точки зрения мониторинга эпидемиологии и эволюции штаммов с механизмами приобретенной резистентности (возникновение, рост/снижение распространенности и др.) [24, 26].

Клиническая резистентность штаммов пневмококка у детей с ОСО

На Рисунке 1 представлены результаты оценки клинической резистентности к антибиотикам 115 штаммов пневмококка, выделенных от госпитализированных детей с ОСО. Среди них обнаружено 9 штаммов (7,8%) с высоким уровнем резистентности к бензилпенициллину (МПК 8 мг/л), 1 штамм (0,9%), резистентный к цефепиму (МПК 8 мг/л), и 4 штамма (3,5%), резистентных к эртапенему (МПК ≥ 4 мг/л). Учитывая наличие устойчивости ко всем бета-лактамам антибиотикам, терапия вызванных такими штаммами инфекций неэффективна бета-лактамами в принципе, особенно с использованием стандартных доз. Следует отметить, что штаммы с высоким уровнем резистентности к бензилпенициллину и цефепиму, а также резистентные к эртапенему как не выделялись в стране ранее, так и не были обнаружены нами при исследовании штаммов от пациентов с менингитом и пневмонией [32, 33]. При применении менингеальных пороговых значений для бензилпенициллина (МПК $\geq 0,125$ мг/л) уровень резистентности к нему составляет 73,9%, что является рекордным значением для региона среди всех исследованных нами форм пневмококковой инфекции (менингит, пневмония, синусит), а также крайне редко наблюдалось

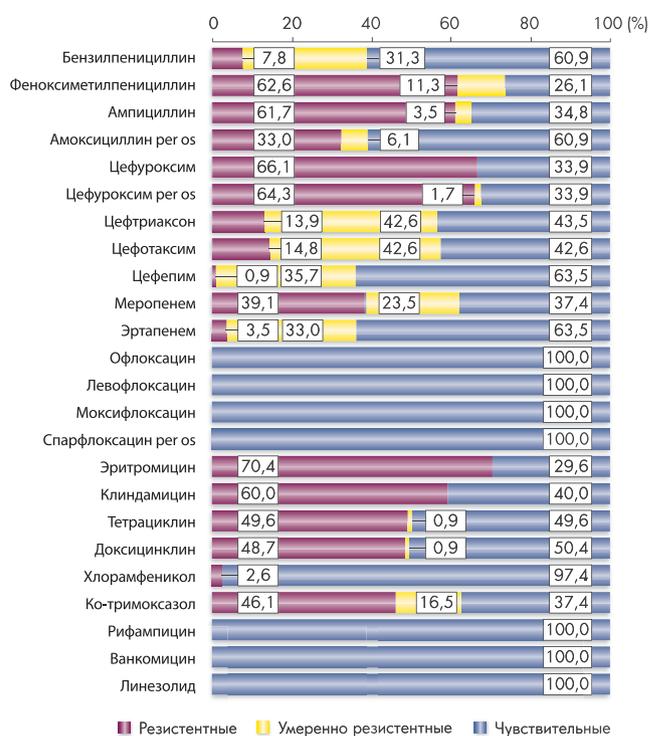


Рисунок 1. Резистентность к антибиотикам штаммов пневмококка, выделенных от детей с ОСО

Таблица 1. Распределение значений МПК антибиотиков разных классов для штаммов, выделенных от детей с ОСО и ОБРС (n=133)

Антибиотик	Значение МПК (мг/л) и количество штаммов																			
	≤0,004	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥512	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Пенициллин	7	10	17	5	3	8	2	3	28	40	10								2	4
Ампициллин		1	26	12	2	3	8	4	27	11	39								4	16
Амоксициллин	1	23	15	3	6	4	3	10	18	7	42	1							2	8
Цефуроксим		10	21	2	7	5	6	2	14	23	40	3							4	16
Цефтриаксон	1	8	23	5	15	2	8	53	14	4									2	4
Цефотаксим	4	8	21	6	6	7	1	8	54	14	4								2	4
Цефепим	2	14	17	6	4	7	5	31	46	1									1	2
Меропенем	3	31	5	10	3	3	28	45	4	1									0,5	1
Эртапенем		34	4	11	3	4	31	42	3	1									1	2
Офлоксацин					1	55	76	1											2	2
Левофлоксацин					41	91	1												1	1
Моксифлоксацин					7	120	6												0,125	0,125
Спарфлоксацин					7	112	14												0,25	0,5
Эритромицин	1	8	33	1				5	2	3	1	1						78	≥512	≥512
Клиндамицин		10	38	6	2	2							2	1	40	32			128	256
Тетрациклин				3	23	42			1	1	3	35	22	3					0,25	32
Доксициклин		1	20	44	4	1	2	28	29	4									0,25	4
Хлорамфеникол					1	33	96	1	2										4	4
Ко-тримоксазол					1	39	12	8	14	3	17	35	4						2	16
Рифампицин		7	120	6															0,06	0,06
Ванкомицин					3	117	13												0,5	0,5
Линезолид					26	105	2												1	1
	≤0,004	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	≥512	МПК ₅₀	МПК ₉₀

Примечание. Эпидемиологические точки отсечения отмечены утолщенной границей.

в других регионах мира (только в Азии и Африке) [34-36]. В целом, несмотря на очень высокие уровни нечувствительности к бета-лактамам, для некоторых антибиотиков большая часть штаммов всё же относится к категории «умеренно резистентные», а не «резистентные» – 31,3% и 7,8% для бензилпенициллина, 42,6% и 13,9-14,8% для цефалоспоринов III поколения, 33,0% и 3,5% для эртапенема и 35,7% и 0,9% для цефепима.

Среди данных штаммов, 70,4% (81/115) оказались устойчивы к эритромицину, а значит и ко всем 14- и 15-членным макролидам (klarитромицину, рокситромицину, диритромицину и азитромицину), в то время как резистентность к клиндамицину (и, соответственно, к 16-членным макролидам) составила 60,0%. Таким образом, MLS_B-фенотип, характеризующийся резистентностью высокого уровня ко всем макролидам (14-, 15- и 16-членным), линкозамидам, стрептограмину В и опосредованный преимущественно наличием *erm*(B) гена 23S рибосомальной РНК-метилазы, модифицирующей мишень действия данных антибиотиков, наблюдался у 60% исследованных штаммов (69/115), в то время как M-фенотип (резистентность низкого уровня к 14- и 15-членным макролидам, но не к 16-членным макролидам, линкозамидам и стрептограмину В за счет наличия генов *mef*, кодирующих эффлюксные насосы, которые активно выводят препараты из клетки) встречался с частотой 10,4% (12/115 штаммов) [37, 38]. Соотношение данных фенотипов у резистентных к эритромицину штаммов составило 85% для MLS_B к 15% для M-фенотипа.

Оценивая профили антибиотикорезистентности пневмококков от пациентов с ОСО видно, что штаммы «дикого» типа с природной чувствительностью ко всем исследованным антибиотикам встречались с низкой частотой – 13,0% (15/115), а доля чувствительных к пенициллину и макролидам штаммов составляла 27,0% (31/115). Большинство штаммов со сниженной чувствительностью к бета-лактамам (МПК пенициллина $\geq 0,125$ мг/л) демонстрируют клиническую нечувствительность и к другим классам антибиотиков: 90,6% (77/85) к макролидам, 77,6% (66/85) к линкозамидам, 74,1% (63/85) к ко-тримоксазолу и 62,3% (53/85) к тетрациклину. MDR штаммы встречались с частотой 71,3% (82/115), а XDR штаммы составили 53,7% (44/82) среди MDR штаммов и 38,3% (44/115) в целом.

Следует отметить, что основной причиной столь широкого распространения резистентных штаммов может быть только избыточное применение антибиотиков для лечения, а также использование неподходящих препаратов, неадекватных режимов дозирования и длительных курсов [5, 16, 18]. Так, в 2009 г. в г. Минске отмечалось широкое и не соответствующее протоколам лечения использование цефалоспоринов III поколения на догоспитальном этапе у пациентов с инфекциями ЛОР-органов, а уровни резистентности (определенные диско-диффузионным методом) не были еще столь высокими для аминопенициллинов (5%), цефалоспоринов (12-15%), макролидов (14%) и линкозамидов (7%) [39].

Большой интерес представляет сравнение полученных нами результатов с данными исследования, проведенного ранее (2011-2013 гг.) в г. Москве, в котором изучались штаммы, выделенные от детей в возрасте

<5 лет с ОСО [40]. Так, в России в довакцинальный период также отмечался существенный рост резистентности пневмококка к антибиотикам и накопление детерминант резистентности (по сравнению с данными 1990-2006 гг.). Однако описанные уровни резистентности были ниже белорусских для пенициллина (45%), макролидов (34%), линкозамидов (30%), как и показатели МПК₅₀/МПК₉₀ пенициллина (0,023/1,5 мг/л) и доля MDR штаммов (30%). Более того, на тот момент в Москве не обнаруживались нечувствительные к амоксициллину (МПК ≥ 4 мг/л) штаммы, в то время как в нашем исследовании их доля составила 39%, что указывает на значительно более неблагоприятную ситуацию с антибиотикорезистентностью пневмококков в Беларуси по сравнению с близлежащими регионами.

Клиническая резистентность штаммов пневмококка у детей с ОБРС

На Рисунке 2 представлены результаты оценки клинической резистентности к антибиотикам 18 штаммов пневмококка, выделенных от госпитализированных детей с ОБРС в возрасте 3-17 лет. Среди них был обнаружен 1 штамм (5,6%) с высоким уровнем резистентности к бензилпенициллину (МПК 8 мг/л), однако штаммы, резистентные к цефепиму и эртапенеми, отсутствовали. Доля штаммов с низким уровнем устойчивости к бензилпенициллину (менингеальные пороговые значения МПК $\geq 0,125$ мг/л) составила 50% (9/18 штаммов).

Штаммы «дикого» типа встречались с частотой 33,3% (6/18), а доля чувствительных к пенициллину и макролидам штаммов составила 44,4% (8/18). Среди нечувствительных к бета-лактамам штаммов перекрест-

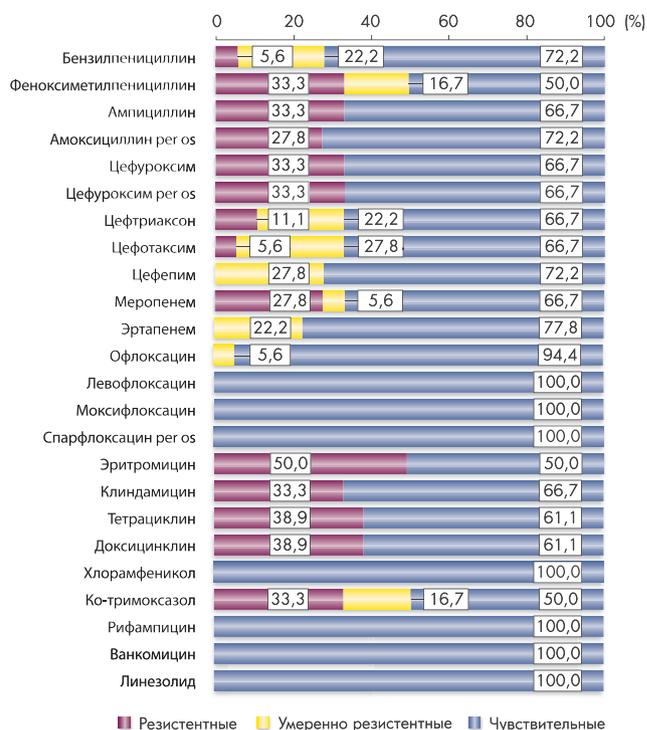


Рисунок 2. Резистентность к антибиотикам штаммов пневмококка, выделенных от детей с ОБРС

ная резистентность к другим классам антибиотиков наблюдалась с частотой 88,9% (8/9) к макролидам и ко-тримоксазолу, 66,7% (6/9) к линкозамидам и 55,6% (5/9) к тетрациклину. MDR штаммы встречались с частотой 50% (9/18), а XDR штаммы – с частотой 55,6% (5/9) среди MDR штаммов и 27,8% (5/18) в целом. MLS_B-фенотип наблюдался у 33,3% (6/18) штаммов, M-фенотип – у 16,7% (3/18) штаммов. Соотношение данных фенотипов у резистентных к эритромицину штаммов составило 67% для MLS_B к 33% для M-фенотипа.

В целом, частота нечувствительных штаммов у пациентов с ОБРС ниже таковой у пациентов с ОСО для 16 из 22 антибиотиков, однако статистически значимые различия выявлены только для четырех бета-лактамов и линкозамида: феноксиметилпенициллин (устойчивость к пенициллину низкого уровня – 50% vs 73,9%, $p=0,0384$), ампициллин (33,3% vs 65,2%, $p=0,0099$), цефуроксим (33,3% vs 66,1%, $p=0,0078$), меропенем (33,3% vs 62,6%, $p=0,0189$) и клиндамицин (33,3% vs 60%, $p=0,0337$). Частота MDR штаммов пневмококков у детей с ОБРС была ниже, чем у детей с ОСО (50% vs 71,3%, $p=0,0706$) и пациентов с менингитом (50% vs 63,2%, $p=0,4179$), но равна таковой у пациентов с пневмонией (50% vs 50%, $p=0,3906$), но сходна с таковой у пациентов с менингитом (31,6%) и пневмонией (26,9%), однако описанные различия не были статистически значимыми.

Взаимосвязь антибиотикорезистентности с серотипами пневмококка

Анализ серотипов штаммов, выделенных от детей с ОСО, и их соответствия составу пневмококковых вакцин (Рисунок 3) показывает, что спектр серотипов имеет клональный характер, а наиболее распространенными являются 19F (31,3%), 14 (20,9%), 19A (11,5%), 6A/6B (10,4%) и 3 (7,8%). Все XDR штаммы (44/44) и абсолютное большинство MDR штаммов (37/38) относятся к «педиатрическим» серотипам, определяемым как серотипы 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F и имеющим общие эпидемиологические характеристики (преимущественное распространение среди детей или при носительстве, наличие антибиотикорезистентности) [38, 41]. Более того, все эти серотипы входят в состав 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13) и 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППСВ23), а степень соответствия составу ПКВ10 составила 84,2% для MDR штаммов и 79,5% для XDR штаммов (из-за наличия серотипов 19A и 3). ПКВ13 в сравнении с ПКВ10 демонстрирует достоверно более высокий охват серотипов, что наблюдается как среди MDR штаммов (100,0% vs 84,2%), XDR штаммов (100,0% vs 79,5%), так и среди штаммов без полирезистентности (84,8% vs 57,6%, $p=0,0024$). Таким образом, все случаи ОСО, вызванные XDR и MDR штаммами пневмококков (терапия которых связана с наибольшими трудностями), теоретически могли быть предупреждены предшествующей вакцинацией данных пациентов (естественно, с определенной долей вероятности в зависимости от типа применяемой вакцины – степени ее соответствия серотипам, иммуногенности и эффективности) [10].

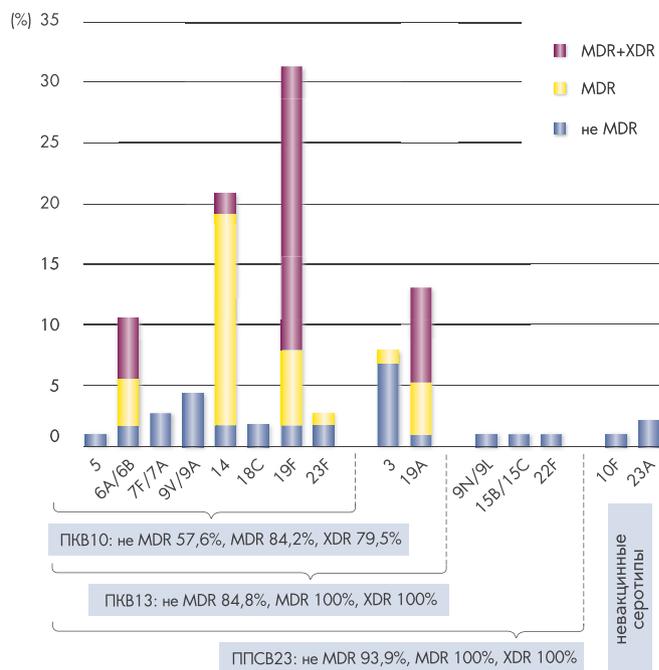


Рисунок 3. Распределение серотипов пневмококков, выделенных от детей с ОСО, и их соответствие составу пневмококковых вакцин

Распределение серотипов у штаммов пневмококка, выделенных от детей с ОБРС, характеризуется большим разнообразием: только 10/18 штаммов (55,6%) относятся к «педиатрическим» серотипам, в то время как 3/18 штаммов (16,7%) – к невакцинным серотипам (15A/15F, 28A и 31), а остальные 5/18 штаммов (27,8%) – к серотипам 7F/7A, 9N, 22F/22A и 33F/33A/37. Благодаря этому наблюдается невысокая степень соответствия серотипового состава вакцин и серотипов циркулирующих штаммов: 61,1% для ПКВ10, 66,7% для ПКВ13 и 83,3% для ППСВ23. Однако, учитывая наличие в литературе данных о влиянии антипневмококковой вакцинации только на количество госпитализаций по поводу синусита и частоту встречаемости пневмококка у данных пациентов, но не на заболеваемость синуситом, не представляется возможным сделать однозначный вывод о возможности предотвращения случаев синусита, вызванных данными штаммами пневмококка [14, 42].

Несмотря на то, что в региональных [39, 43] и зарубежных [44] исследованиях отмечались сходные особенности возрастного состава пациентов с ОСО и ОБРС, выявленные в нашем исследовании различия в частоте резистентности к антибиотикам могут объясняться не только различиями популяций пневмококка у пациентов с разными формами инфекции, но и другими факторами. Так, более высокая частота резистентности может быть обусловлена меньшим возрастом пациентов с ОСО, а также клональным характером распределения серотипов с более широким распространением «педиатрических» серотипов, которые характеризуются высокой антибиотикорезистентностью [38, 41]. В Таблице 2 представлены результаты оценки влияния различных

Таблица 2. Влияние различных факторов на вероятность инфицирования детей с ОСО и ОБРС пневмококками с различными профилями резистентности к антибиотикам

	Резистентность низкого уровня к пенициллину	Резистентность как минимум к одному антибиотику	Множественная лекарственная устойчивость	Экстремальная лекарственная устойчивость
«Педиатрический» серотип	230,73 (28,5-1868,04) p<0,00001	108,72 (21,77-543,08) p<0,00001	72,31 (15,6-335,14) p<0,00001	23,63 (3,1-180,33) p<0,00001
Возраст до 2 лет*	1,27 (0,55-2,96) p=0,6708	2,44 (0,73-8,18) p=0,1706	1,33 (0,58-3,02) p=0,5392	1,68 (0,79-3,59) p=0,2465
Возраст до 5 лет	6,47 (2,66-15,75) p<0,00001	5,74 (2,13-15,52) p=0,0007	4,48 (1,88-10,63) p=0,0007	3,52 (1,25-9,95) p=0,0161
Мужской пол	1,5 (0,68-3,29) p=0,3225	1,49 (0,57-3,91) p=0,4618	1,30 (0,6-2,82) p=0,5543	1,05 (0,48-2,30) p=1,0000
ОСО	2,83 (1,03-7,81) p=0,0513	3,33 (1,09-10,22) p=0,0395	2,48 (0,91-6,81) p=0,1001	1,61 (0,54-4,83) p=0,4433

Примечание. Данные представлены в виде отношения шансов и 95%-го доверительного интервала.

* Из анализа исключены пациенты с ОБРС из-за отсутствия среди них детей в возрасте до 2 лет.

факторов на вероятность инфицирования резистентными, MDR и XDR штаммами пневмококка пациентов с ОСО и ОБРС. Полученные данные свидетельствуют о том, что имеется достоверная связь между инфицированием «педиатрическим» серотипом, возрастом пациента до 5 лет и наличием антибиотикорезистентности. При этом влияние наличия «педиатрического» серотипа пневмококка (ОШ=230,73/108,72/72,31/23,63) значительно выше, чем влияние возраста пациента до 5 лет (ОШ=6,47/5,74/4,48/3,52). Несмотря на то, что были получены достоверные данные о связи между наличием «педиатрического» серотипа, возрастом пациента до 5 лет и всеми проанализированными вариантами устойчивости к антибиотикам, сила данной связи убывает в следующем ряду возможных исходов: резистентность низкого уровня к пенициллину (ОШ=230,73/6,47), резистентность как минимум к одному антибиотику (ОШ=108,72/5,74), множественная лекарственная устойчивость (ОШ=72,31/4,48) и экстремальная лекарственная устойчивость (ОШ=23,63/3,52). Таким образом, весьма вероятно, что истинное влияние вышеперечисленных факторов реализуется только в отношении инфицирования штаммом, резистентным к пенициллину, а появление остальных профилей резистентности не имеет прямой причинно-следственной связи. Также не было обнаружено влияния пола пациента, возраста до 2 лет и наличия определенной формы пневмококковой инфекции (ОСО) на риск инфицирования антибиотикорезистентными штаммами пневмококка.

Заключение

Проведенное изучение фенотипической резистентности 133 штаммов пневмококка к 22 антибиотикам и полученные данные по распределению значений МПК антибиотиков с использованием современных критериев интерпретации результатов определения чувствительности (CLSI и EUCAST 2017 г.) позволили установить уровни клинически резистентных, умеренно резистентных и чувствительных штаммов, а также провести оценку возможности применения разных классов антибиотиков при терапии внебольничных инфекций ЛОР-органов (ОСО, ОБРС) у детей.

Пневмококки, циркулирующие среди госпитализированных детей в возрасте от 2 месяцев до 8 лет с ОСО, характеризуются очень высокими уровнями клинически нечувствительных штаммов к феноксиметилпенициллину (73,9%), 14- и 15-членным макролидам (70,4%), ампициллину, меропенему и цефалоспорином II поколения (62,6-66,1%), ингибиторам синтеза фолиевой кислоты (62,6%), линкозамидам и 16-членным макролидам (60%), цефалоспорином III поколения (56,5-57,4%), тетрациклином (49,6-50,4%); повышенными уровнями – к бензилпенициллину и пероральному амоксициллину (39,1%), цефепиму и эртапенему (36,5%); низкими уровнями – к амфениколам (2,6%) и полной клинической чувствительностью к фторхинолонам, ансамицинам, гликопептидам и оксазолидинонам. Среди клинически нечувствительных штаммов в отношении бензилпенициллина, цефалоспоринов III поколения большая их часть относилась к категории «умеренно резистентные» (31,3-42,6%), а в отношении эртапенема, цефепима – подавляющее большинство (33,0-35,7%). Штаммы с природной чувствительностью к антибиотикам встречались очень редко (13,0%), полирезистентные – часто (71,3%), а XDR штаммы составили 53,7% среди MDR штаммов и 38,3% в целом. Вследствие клонального характера распределения серотипов все XDR штаммы пневмококков и абсолютное большинство MDR штаммов (97,4%) относились к «педиатрическим» и вакцинным серотипам и полностью перекрывались ППСВ23 и ПКВ13 (100%), но не полностью перекрывались ПКВ10 (84,2% среди MDR штаммов и 79,5% среди XDR штаммов).

Таким образом, при лечении госпитализированных детей с ОСО пневмококковой этиологии применение бета-лактамов в стандартных дозах может сопровождаться риском клинической неэффективности терапии: крайне часто (56,5-73,9%) для феноксиметилпенициллина, ампициллина, цефалоспоринов II-III поколения, меропенема, и несколько реже (36,5-39,1%) для амоксициллина (формы инфекций, позволяющие использовать пероральную терапию), бензилпенициллина, цефепима и эртапенема. Использование повышенных доз может реже ассоциироваться с риском клинической неэффективности: 33,0% (амоксициллин), 13,9-14,8% (цефало-

спорины III поколения), 7,8% (бензилпенициллин), 3,5% (эртапенем) и 0,9% (цефепим). Применение: 14-, 15- и 16-членных макролидов, линкозамидов и ингибиторов синтеза фолиевой кислоты в монотерапии не может быть рекомендовано из-за высокой вероятности неэффективности.

Пневмококки, циркулирующие среди госпитализированных детей в возрасте 3-17 лет с ОБРС, характеризуются высокими уровнями клинически нечувствительных штаммов к феноксиметилпенициллину (50%), 14- и 15-членным макролидам, ингибиторам синтеза фолиевой кислоты (50%); повышенными уровнями – к тетрациклинам (38,9%), ампициллину, цефалоспорином II-III поколения, меропенему, 16-членным макролидам и линкозамидам (33,3%), бензилпенициллину и пероральному амоксициллину, цефепиму (27,8%) и эртапенему (22,2%) и полной клинической чувствительностью к фторхинолонам, ансамицинам, гликопептидам и оксазолидинонам. Среди них не обнаружено резистентных к цефепиму и эртапенему штаммов, а уровень резистентности к бензилпенициллину (5,6%) и цефалоспорином III поколения (5,6-11,1%) относительно низкий. Штаммы с природной чувствительностью к антибиотикам встречались с частотой 33,3%, MDR штаммы – с частотой 50%, а XDR штаммы составили 55,6% среди MDR штаммов и 27,8% в целом. Из-за большого разнообразия распределения серотипов, 55,6% относились к «педиатрическим» серотипам, 16,7% – к невакциным серотипам, что определило невысокую степень соответствия серотипов, входящих в пневмококковые вакцины, и серотипов циркулирующих штаммов: 61,1% для ПКВ10, 66,7% для ПКВ13 и 83,3% для ППСВ23.

Таким образом, при лечении госпитализированных детей с ОБРС пневмококковой этиологии применение бета-лактамов в стандартных дозах может сопровождаться повышенным риском клинической неэффективности: достаточно часто (50%) для феноксиметилпенициллина, реже (22,2-33,3%) для остальных бета-лактамов. Использование повышенных доз не должно ассоциироваться с риском клинической неэффективности при использовании эртапенема и цефепима, но может, хотя и довольно редко (5,6-11,1%), при применении бензилпенициллина и цефалоспоринов III поколения. Применение 14-, 15- и 16-членных макролидов, линкозамидов, тетрациклинов и ингибиторов синтеза фолиевой кислоты в виде монотерапии не может быть рекомендовано из-за высокой вероятности неэффективности.

Пневмококки с высоким уровнем резистентности к бензилпенициллину (МПК 8 мг/л) и цефепиму (МПК 8 мг/л), а также с устойчивостью к эртапенему (МПК 4-8 мг/л) не встречались в регионе ранее (ни среди детей, ни среди взрослых) и описаны в данном исследовании впервые. Установленные уровни устойчивости к антибиотикам пневмококков, выделенных у пациентов с ОСО (дети в возрасте <8 лет), оказались выше таковых у пациентов с ОБРС (дети в возрасте >3 лет) для большинства препаратов, но достоверно различаются для бета-лактамов (пенициллин, ампициллин, цефуроксим, меропенем) и линкозамидов. Обнаруженные различия объясняются, в первую очередь, возрастными отличиями

подверженного разным формам инфекции детского контингента, а также характером распределения серотипов в популяциях пневмококка.

Обнаружена статистически значимая связь между инфицированностью «педиатрическим» серотипом и наличием резистентности низкого уровня к пенициллину (ОШ=230,73 (28,5-1868,04), $p < 0,00001$), резистентности как минимум к одному антибиотику (ОШ=108,72 (21,77-543,08), $p < 0,00001$), множественной лекарственной устойчивостью (ОШ=72,31 (15,6-335,14), $p < 0,00001$) и экстремальной лекарственной устойчивостью (ОШ=23,63 (3,1-180,33), $p < 0,00001$), а также более слабая связь между возрастом пациента до 5 лет и теми же исходами.

Для правильной интерпретации и использования полученных результатов следует понимать, что распространение резистентных штаммов пневмококка среди госпитализированных детей с инфекциями ЛОР-органов (ОСО и ОБРС) в Беларуси связано, прежде всего, с необоснованно широким и избыточным применением антибиотиков указанных классов, использованием неподходящих препаратов, неадекватных режимов дозирования и длительных курсов. Причиной этому является как нерациональное назначение клиницистами антибиотиков в своей практике (как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах), так и самолечение пациентов антибиотиками, которое было доступно в стране до 2011-2014 гг. Представленные результаты ни в коей мере не должны расцениваться как призыв к более широкому назначению современных антибиотиков из групп резерва, а наоборот, зачастую демонстрируют сохранение относительно высокой активности базовых препаратов (бензилпенициллин, амоксициллин). Вероятно, наиболее верное применение эти результаты найдут не на первом этапе оказания стационарной помощи детям с инфекциями ЛОР-органов, а уже при лечении наиболее тяжелых, осложненных, рецидивирующих форм.

Необходимыми мерами по борьбе с дальнейшим ростом антибиотикорезистентности пневмококков у детей с инфекциями ЛОР-органов считаем следующие:

- 1) Создание и регулярное обновление на основе актуальных международных рекомендаций и региональных данных микробиологического мониторинга национальных протоколов диагностики и лечения, а также локальных формуляров антибиотикотерапии, в которых должны быть четко даны критерии назначения антибактериальной терапии, препараты первой, второй и третьей линии, показания к эскалации терапии, дозы и продолжительности курсов [11, 16, 18, 19, 44-46].

- 2) Обеспечение строгого соблюдения клиницистами данных рекомендаций, исключение необоснованного назначения антибиотикотерапии (например, при среднем отите с выпотом, вирусном риносинусите и др.) [47].

- 3) Внедрение массовой иммунизации детей с использованием, предпочтительно, ПКВ13 (вследствие достоверно более высокого регионального соответствия циркулирующих серотипов в сравнении с ПКВ10) [21]. Учитывая высокую резистентность пневмококка к бета-лактамам антибиотикам, широкую циркуляцию MDR/XDR штаммов

и появление штаммов, резистентных ко всем бета-лактамам, рекомендуем включить в национальные протоколы лечения детей с инфекциями ЛОР-органов (ОСО, ОБРС) респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) или оксазолидиноны (линезолид) в качестве препаратов глубокого резерва.

Полученные результаты могут быть использованы

оториноларингологами, педиатрами, инфекционистами, клиническими фармакологами при проведении эмпирической и этиотропной антибиотикотерапии и коррекции национальных протоколов лечения детей с инфекциями ЛОР-органов, а также врачами-эпидемиологами и организаторами здравоохранения с целью планирования профилактических мероприятий.

Литература

1. Rovers M.M. The burden of otitis media. *Vaccine*. 2008;26(Suppl 7):G2-4.
2. Chonmaitree T., Revai K., Grady J.J., et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):815-823.
3. Teele D.W., Klein J.O., Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis*. 1989;160(1):83-94.
4. Kozlov R.S., Muravyev A.A., Scherbakov M.E., et al. Study to assess incidence of acute otitis media in children under 5 years of age in Russia (PAPIRUS-AOM). *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(2):116-120. Russian. (Козлов Р.С., Муравьев А.А., Щербakov М.Е. и соавт. Исследование распространенности в России острого среднего отита у детей в возрасте от 0 до 5 лет (PAPIRUS-AOM). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):116-120.)
5. Vergison A., Dagan R., Arguedas A., et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(3):195-203.
6. Monasta L., Ronfani L., Marchetti F., et al. Burden of Disease Caused by Otitis Media: Systematic Review and Global Estimates. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e36226.
7. Usonis V., Jackowska T., Petraitiene S., et al. Incidence of acute otitis media in children below 6 years of age seen in medical practices in five East European countries. *BMC Pediatr*. 2016;16:108.
8. Casey J.R., Kaur R., Friedel V.C., Pichichero M.E. Acute otitis media otopathogens during 2008 to 2010 in Rochester, New York. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(8):805-809.
9. Jacobs M.R., Dagan R., Appelbaum P.C., Burch D.J. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in middle ear fluid: multinational study of 917 children with acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(3):589-595.
10. Rodgers G.L., Arguedas A., Cohen R., Dagan R. Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children: Potential implications for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2009;27(29):3802-3810.
11. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):e72-112.
12. Piccirillo J.F. Acute bacterial sinusitis. *N Engl J Med*. 2004;351(9):902-910.
13. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics*. 2001;108(3):798-808.
14. Lindstrand A., Bennet R., Galanis I., et al. Sinusitis and pneumonia hospitalization after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2014;134(6):e1528-1536.
15. Pichichero M.E., Casey J.R. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. *JAMA*. 2007;298(15):1772-1778.
16. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T., et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964-999.
17. Poole M.D. Acute bacterial rhinosinusitis: clinical impact of resistance and susceptibility. *Am J Med*. 2004;117(Suppl 3A):29S-38S.
18. Tamir S.O., Sibbald A., Rupa V., et al. Guidelines for the Treatment of Acute Otitis Media: Why Are There Worldwide Differences? *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2017;5(2):101-107.
19. Ovnat Tamir S., Shemesh S., Oron Y., Marom T. Acute otitis media guidelines in selected developed and developing countries: uniformity and diversity. *Arch Dis Child*. 2017;102(5):450-457.
20. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*: WHO manual, 2nd ed. Available at: www.who.int/iris/handle/10665/70765. Accessed 22.11.2016.
21. Davydov A.V., Titov L.P., Klyuiko N.L., Gurinovich V.V. Serotypic characteristic of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from children with acute otitis media and sinusitis. *Zdravoohranenie*. 2016;(3):12-20. Russian. (Давыдов А.В., Титов Л.П., Ключико Н.Л., Гуринович В.В. Серотиповая характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей с острыми средними отитами и синуситами. *Здравоохранение*. 2016;(3):12-20.)
22. Davydov A.V., Titov L.P., Kharkhal A.N. The usage of multiplex PCR for serogenotyping the strains of *Streptococcus pneumoniae* as a part of the monitoring for pneumococcal infection in Belarus. *Molecular diagnostics: proceedings collection of IX Russian scientific-practical conference with international participation, Moscow, 18-20 April 2017. Tambov; 2017. pp. 336-338. Russian. (Давыдов А.В., Титов Л.П., Хархаль А.Н. Использование мультиплексной ПЦР для серотипирования штаммов *Streptococcus pneumoniae* в рамках осуществления мониторинга пневмококковой инфекции в Беларуси. Молекулярная диагностика : сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 18-20 апреля 2017. Тамбов; 2017. с. 336-338.)*
23. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard – 10th edition. CLSI document M07-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015. 94 p.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI supplement M100. 27th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017. 224 p.
25. Silley P. Susceptibility testing methods, resistance and breakpoints: what do these terms really mean? *Rev Sci Tech Int Off Epizoot*. 2012;31(1):33-41.
26. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms [Internet]. Available at: <https://mic.eucast.org>. Accessed 02.12.2017.
27. Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J., et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1917-1924.
28. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-281.
29. Jacobs M.R., Koornhof H.J., Robins-Browne R.M., et al. Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med*. 1978;299(14):735-740.
30. Golden A.R., Rosenthal M., Fultz B., et al. Characterization of

- MDR and XDR *Streptococcus pneumoniae* in Canada, 2007-13. J Antimicrob Chemother. 2015;70(8):2199-2202.
31. Hamilton-Miller J.M. Calculating MIC50. J Antimicrob Chemother. 1991;27(6):863-864.
 32. Davydov A.V., Titov L.P., Kharkhal A.N., et al. Antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from patients with meningitis in Belarus. Zdravoohranenie. 2018;(1):22-32. Russian. (Давыдов А.В., Титов Л.П., Хархаль А.Н. и соавт. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от пациентов с менингитом в Беларуси. Здравоохранение. 2018;(1):22-32.)
 33. Davydov A.V., Titov L.P., Klyuiko N.L., et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from patients with pneumonia in Belarus. Meditsinskie Novosti. 2017;(12):74-82. Russian (Давыдов А.В., Титов Л.П., Ключико Н.Л. и соавт. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от пациентов с пневмонией в Беларуси. Медицинские Новости. 2017;(12):74-82.)
 34. El Moujaber G., Osman M., Rafei R., Dabboussi F., Hamze M. Molecular mechanisms and epidemiology of resistance in *Streptococcus pneumoniae* in the Middle East region. J Med Microbiol. 2017;66(7):847-858.
 35. Song J.-H., Jung S.-I., Ko K.S., et al. High Prevalence of Antimicrobial Resistance among Clinical *Streptococcus pneumoniae* Isolates in Asia (an ANSORP Study). Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(6):2101-2107.
 36. Song J.-H., Lee N.Y., Ichiyama S., et al. Spread of Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Asian Countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study. Clin Infect Dis. 1999;28(6):1206-1211.
 37. Cornick J.E., Bentley S.D. *Streptococcus pneumoniae*: the evolution of antimicrobial resistance to beta-lactams, fluoroquinolones and macrolides. Microbes Infect. 2012;14(7):573-583.
 38. Kim L., McGee L., Tomczyk S., Beall B. Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Pre- and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective. Clin Microbiol Rev. 2016;29(3):525-552.
 39. Bochkareva N.A., Vasilevski I.V., Titov L.P. Sensitivity/resistance of major pathogenic in acute purulent sinusitis and acute purulent otitis in children and antibacterial therapy they. Meditsinskaya Panorama. 2012;(2):22-27. Russian. (Бочкарева Н.А., Василевский И.В., Титов Л.П. Чувствительность/резистентность основных патогенов при острых гнойных синуситах и острых гнойных отитах у детей и антибактериальная терапия у них. Медицинская Панорама. 2012;(2):22-27.)
 40. Mayanskiy N.A., Alyabieva N.M., Lazareva M.A., et al. Antimicrobial Susceptibility, Clonal and Serotype Diversity of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Children with Acute Otitis Media in Moscow. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2016;18(2):84-92. Russian. (Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева М.А. и соавт. Чувствительность к антибиотикам, клональное и серотиповое разнообразие пневмококков у детей с острым средним отитом в г. Москве. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016;18(2):84-92.)
 41. Feikin D.R., Klugman K.P., Facklam R.R., et al. Increased prevalence of pediatric pneumococcal serotypes in elderly adults. Clin Infect Dis. 2005;41(4):481-487.
 42. Olarte L., Hulten K.G., Lamberth L., Mason E.O., Kaplan S.L. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on chronic sinusitis associated with *Streptococcus pneumoniae* in children. Pediatr Infect Dis J. 2014;33(10):1033-1036.
 43. Germanenko I.G., Tomasheva T.L., Lisitskaya T.I., et al. Pneumococcal infection in children. Zdravoohranenie. 2010;(1):11-14. Russian. (Германенко И.Г., Томашева Т.Л., Лисицкая Т.И. и соавт. Пневмококковая инфекция у детей. Здравоохранение. 2010;(1):11-14.)
 44. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl. 2012;23:1-298.
 45. Granath A. Recurrent Acute Otitis Media: What Are the Options for Treatment and Prevention? Curr Otorhinolaryngol Rep. 2017;5(2):93-100.
 46. Wald E.R., Applegate K.E., Bordley C., et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. Pediatrics. 2013;132(1):e262-280.
 47. Rosenfeld R.M., Shin J.J., Schwartz S.R., et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion Executive Summary (Update). Otolaryngol-Head Neck Surg. 2016;154(2):201-214.