

Чувствительность *Streptococcus pneumoniae* к антимикробным препаратам в Казахстане

Азизов И.С.^{1,2}, Лавриненко А.В.¹, Колесниченко С.И.¹, Шамбилова Н.А.¹, Ахаева А.С.¹

¹ Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

² НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Илья Сулейманович Азизов
Эл. почта: ilya.azizov@antibiotic.ru

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, антибиотикорезистентность, Казахстан.

Цель. Изучить чувствительности к антимикробным препаратам клинических изолятов *S. pneumoniae*, выделенных от пациентов с внебольничной пневмонией в Центральном Казахстане.

Материалы и методы. Проведена оценка чувствительности к антимикробным препаратам 186 клинических штаммов *S. pneumoniae*, выделенных от пациентов с инфекциями дыхательных путей в период с 2012 по 2017 г. в Караганде (Центральный Казахстан). Выделение и идентификация микроорганизмов из клинического материала проводились общепринятыми методами. Определение чувствительности к антимикробным препаратам и интерпретация результатов осуществлялись в соответствии с рекомендациями CLSI (M100-24). Определялась чувствительность к оксациллину, ванкомицину, клиндамицину, азитромицину, хлорамфениколу, тетрациклину, рифампину, линезолиду, триметоприму/сульфаметоксазолу.

Результаты. Устойчивость к оксациллину составила 4,2%, азитромицину – 12,4%, тетрациклину – 72,1%, хлорамфениколу – 7,8%, триметоприму/сульфаметоксазолу – 57,1%, рифампину и левофлоксацину – 5,6% и 3,4% соответственно. К линезолиду и ванкомицину устойчивых штаммов обнаружено не было.

Выводы. Амоксициллин рекомендован как препарат первой линии для антимикробной терапии пневмококковых инфекций.

Original Article

Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in Kazakhstan

Azyzov I.S.^{1,2}, Lavrinenko A.V.¹, Kolesnichenko S.I.¹, Shambilova N.A.¹, Ahaeva A.S.¹

¹ Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Ilya S. Azizov
E-mail: ilya.azizov@antibiotic.ru

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, antimicrobial resistance, Kazakhstan.

Objective. To study antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates obtained from the patients with community-acquired pneumonia in the Central Kazakhstan.

Material and methods. A total of 186 clinical strains of *S. pneumoniae* were obtained from the patients with respiratory tract infections in the Central Kazakhstan over the period of 2012–2017. Antimicrobial susceptibility was determined by disk-diffusion method. The isolation and identification of pathogens was performed by routine methods. Antimicrobial (oxacillin, vancomycin, clindamycin, azithromycin, chloramphenicol, tetracycline, rifampin, levofloxacin, linezolid, trimethoprim/sulfamethoxazole) susceptibility testing was performed and interpreted according to CLSI criteria (M100-24).

Results. The resistance rates were the following: oxacillin – 4.2%, azithromycin – 12.4%, tetracycline – 71.1%, chloramphenicol – 7.8%, trimethoprim/sulfamethoxazole – 57.1%, rifampin – 5.6% and levofloxacin – 3.4%. There were no *S. pneumoniae* isolates resistant to linezolid or vancomycin.

Conclusions. The amoxicillin is recommended as a drug of choice for antimicrobial therapy of pneumococcal respiratory tract infections.

Введение

Роль *S. pneumoniae* в этиологии заболеваний дыхательных путей впервые была описана более 100 лет назад, однако и сегодня этот микроорганизм имеет огромное значение в инфекционной патологии человека. Пневмококки являются одним из основных возбудителей при пневмониях, синуситах, средних отитах, менингитах. Существенно реже бактерии этого вида участвуют в этиологии эндокардита, септического артрита, первичного перитонита. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно регистрируется более 14,5 млн тяжелых случаев инфекционных заболеваний, вызванных пневмококками, которые приводят к 1,6 млн летальных исходов [1, 2]

В Казахстане пневмонии занимают первое место среди причин детской смертности от инфекционных заболеваний [3]. В 2010 г. в казахстанский календарь прививок была введена вакцинация против пневмококковой инфекции [4], что способствовало снижению заболеваемости бактериальными пневмониями среди детей в возрасте до 5 лет с 64,3 случаев на 1000 детей в 2009 г. до 19,7 случаев на 1000 детей в 2015 г. [5]. Однако отсутствие данных систематических наблюдений за пневмококковой инфекцией в Республике Казахстан не позволяет сделать однозначных выводов об эффективности вакцинации.

Следует отметить, что результаты отдельных наблюдений неоднозначны. Так, по данным, полученным в рамках казахстанской части международного исследования Sapiens, *S. pneumoniae* был выделен от детей с внебольничными пневмониями в 21,1% случаев [5]. Все изученные штаммы оказались чувствительны к респираторным фторхинолонам и ванкомицину. Устойчивость к пеницилину была выявлена у 69,2% штаммов, резистентность к макролидам регистрировалась у 38,5% изолятов [5].

В то же время, согласно результатам казахстанского 10-летнего проспективного исследования динамики антибиотикорезистентности *S. pneumoniae*, выделенных от пациентов с внебольничной пневмонией, доля пневмококков составила 43,5%, при этом чувствительность к респираторным фторхинолонам не превышала 60%, а доля чувствительных к макролидам изолятов составляла около 30% [6].

В условиях проводимой массовой антипневмококковой вакцинации неизбежны экологические сдвиги в структуре циркулирующих в человеческой популяции серотипов *S. pneumoniae*. Это может повлечь за собой и изменение популяционной картины чувствительности пневмококков к антимикробным препаратам (АМП), однако в этом случае уровень охвата вакцинацией должен достичь 60–80% целевой популяции.

Целью данного исследования было изучение чувствительности к АМП клинических изолятов *S. pneumoniae*, выделенных от пациентов с внебольничной пневмонией в Центральном Казахстане.

Материалы и методы

В исследовании представлены данные по чувствительности к АМП клинических изолятов, выделенных в период с 2012 по 2017 г. в стационарах г. Караганды от пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП) (тяжелые и среднетяжелые пневмонии, требующие госпитализации) и инфекциями ЛОР-органов (отиты, тонзиллофарингиты). Выделение и идентификация штаммов *S. pneumoniae* проводились на базе Лаборатории коллективного пользования Научно-исследовательского центра Карагандинского государственного медицинского университета.

Выделение штаммов из клинического материала выполнялось на кровяном агаре с бараньей кровью. Первичная идентификация осуществлялась на основании совокупности культуральных (морфология колоний на кровяном агаре, наличие альфа-гемолиза), морфологических (грамположительные кокки) и физиологических (отрицательный каталазный тест, чувствительность к оптохину и желчи) свойств. Для окончательной идентификации применялся метод время-пролетной масс-спектрометрии (Microflex-IT, Biotyper System, Bruker Daltonics, Германия).

Определение чувствительности к АМП выполнялось диско-диффузионным методом на агаре Мюллера – Хинтона с добавлением 5% бараньей крови в соответствии с рекомендациями Института клинических и лаборатор-

Таблица 1. Исползованные АМП и критерии оценки результатов определения чувствительности

Наименование препарата	Нагрузка на диск	Критерии чувствительности (мм)	Критерии умеренной устойчивости (мм)	Критерии устойчивости (мм)
Оксациллин	1 мкг	> 20	–	–
Ванкомицин	30 мкг	> 17		
Клиндамицин	2 мкг	> 19	18–14	< 15
Азитромицин	15 мкг	> 18	17–14	< 13
Тетрациклин	30 мкг	> 28	27–25	< 24
Хлорамфеникол	5 мкг	> 21	–	< 20
Рифампин	5 мкг	> 19	17–18	< 16
Левифлоксацин	5 мкг	> 17	14–16	< 13
Линезолид	30 мкг	> 21		
Триметоприм/сульфаметоксазол	1,25/23,75 мкг	> 19	16–18	< 15

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Whonet 5.6 (ВОЗ).

ных стандартов (CLSI M100-24). Результаты исследования вносились в базу данных Whonet 6.3 и интерпретировались в соответствии с критериями CLSI (2018) [7]. Контроль качества проводился с использованием референтных штаммов: *S. pneumoniae* ATCC 49619 и *S. aureus* ATCC 25923.

Список АМП с нагрузками на диск и критериев оценки приведен в Таблице 1.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 186 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных от пациентов с инфекциями дыхательных путей различной локализации. Распределение изолятов в зависимости от исследуемого материала представлено на Рисунке 1. Около половины (53%) штаммов были представлены назофарингеальными изолятами, 41% изолятов был выделен из нижних дыхательных путей (33% из мокроты, 8% из бронхоальвеолярного лаважа) и 6% – при пункции околоносовых пазух.

Результаты определения чувствительности *S. pneumoniae* к АМП представлены на Рисунке 2.

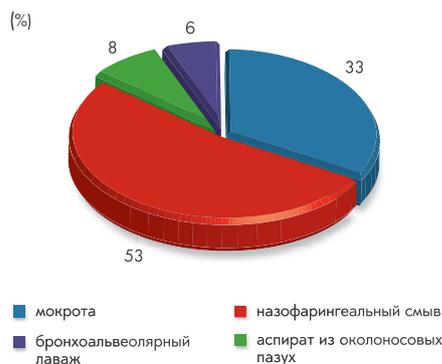


Рисунок 1. Распределение штаммов по типу клинического материала



Рисунок 2. Суммарная чувствительность к АМП клинических изолятов *S. pneumoniae*

OXA – оксациллин; VAN – ванкомицин;
 CLI – клиндамицин; AZM – азитромицин;
 TCY – тетрациклин; CHL – хлорамфеникол;
 RIF – рифампин; LVX – левофлоксацин;
 LNZ – линезолид; TMP – триметоприм/
 сульфаметоксазол.

Бета-лактамы традиционно считаются препаратами первой линии при лечении пневмококковых инфекций [8, 9]. Это связано с природной высокой чувствительностью этого вида бактерий к данной группе препаратов. Однако увеличение за последнее десятилетие доли устойчивых изолятов обосновывает необходимость оценки чувствительности *S. pneumoniae* к данным АМП.

В соответствии с рекомендациями CLSI [7], оценка чувствительности не-менингеальных изолятов *S. pneumoniae* к бета-лактамам антибиотикам проводится на основании результатов определения чувствительности, полученных в тесте с использованием диска с оксациллином (1 мкг). В проведенном нами исследовании более 95% изолятов были чувствительны к этому АМП. Устойчивость среди изученных изолятов составила 4,2% (95% ДИ 1,24–10,1). Доля устойчивых изолятов, выделенных при ИНДП, значимо не различалась и составила 4,8% (95% ДИ 2,1–9,0).

Полученные результаты указывают на то, что бета-лактамы АМП сохраняют свою высокую активность в отношении возбудителей пневмококковой инфекции. Принимая во внимание, что у пневмококков отсутствуют ферментативные механизмы устойчивости к антибиотикам этого класса, оптимальным препаратом выбора для пероральной терапии респираторных инфекций является амоксициллин. Стоит отметить, что данный препарат был указан в ранних версиях российских клинических рекомендаций по лечению внебольничной пневмонии как препарат первой линии [9], а также в их новой версии.

Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению внебольничной пневмонии, макролиды могут рассматриваться как препараты резерва при аллергии на бета-лактамы АМП и при доказанной/предполагаемой атипичной этиологии [11]. При анализе результатов оценки чувствительности к азитромицину всей популяции *S. pneumoniae* умеренная резистентность и резистентность были выявлены в 4,3% (95% ДИ 1,4–9,83) и 12,4% (95% ДИ 6,91–19,83) наблюдений соответственно. Устойчивость к данному препарату пневмококков, выделенных при ИНДП, значимо не различалась и составила 1,4% и 15,3% (95% ДИ 6,26–29,09).

Несмотря на то что линкозамиды не рассматриваются как препараты выбора для лечения пневмококковых инфекций [9], оценка чувствительности к клиндамицину используется для фенотипического выявления MLSb-профиля резистентности, детерминированного геном *ermB* [12]. Метилирование 23S РНК 50S субъединицы рибосомы сопровождается формированием устойчивости ко всем 14- и 15-членным макролидам, линкозамидам и стрептограминам. Принимая во внимание, что среди основных механизмов устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам рассматриваются эффлюкс молекулы антибиотика [13] и индуцибельный механизм метилирования 23S РНК 50S субъединицы рибосомы [14], нами была изучена чувствительность к клиндамицину. Доля нечувствительных (резистентные + умеренно резистентные) штаммов составила 11,3% (95% ДИ 6,1–18,55). Доля штаммов с MLSb-механизмом резистентности составила 41,9% от всех нечувствительных

к макролидам изолятов. Большинство случаев выявления MLSb-положительных изолятов (54,5%) регистрировалось среди штаммов, выделенных от пациентов с ИНДП. Интересно отметить, что активность 16-членных макролидов в отношении штаммов с MLSb-профилем устойчивости не всегда очевидна и связана с характером экспрессии гена *erm*. Ранее было показано [15], что у штаммов-продуцентов конститутивных метилаз (cMLSb) МПК₅₀ мидекамицина была выше в 32 раза, чем у штаммов, имеющих индуцибельные метилазы (iMLSb), и в 64 раза выше, чем у штаммов с эфлюксозависимыми механизмами устойчивости к 14-, 15-членным макролидам (M-фенотип). Это указывает на возможный потенциал применения 16-членных макролидов в случаях выявления штаммов с M-фенотипом.

Таким образом, выявление относительно небольшого числа макролидорезистентных штаммов пневмококков свидетельствует об актуальности применения макролидных антибиотиков в качестве альтернативного АМП при лечении ИНДП и инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП) в Казахстане.

Анализ результатов оценки чувствительности к левофлоксацину выявил его высокую активность: чувствительны более 95% изолятов. В то же время, принимая во внимание ранее опубликованные данные, указывающие на крайне низкую частоту (менее 1,5%) обнаружения устойчивых к респираторным фторхинолонам штаммов *S. pneumoniae* [16], стоит расценивать полученные нами результаты как неблагоприятную тенденцию роста распространенности резистентных изолятов. Вероятно, ключевыми причинами этого явления стали большая популярность и доступность данной группы препаратов в казахстанской медицинской практике [17, 18] и достаточно широкий диапазон окна селекции мутантов для АМП данной группы [19]. В связи с высоким риском параллельного экологического ущерба (т.е. высокой вероятностью быстрого роста резистентности других эпидемически важных групп микроорганизмов, например, *M. tuberculosis*) фторхинолоны рассматриваются как препараты резерва и могут применяться для лечения пневмококковых инфекций в случаях устойчивости к другим АМП [20].

Более половины изученных изолятов были устойчивы к триметоприму/сульфаметоксазолу (57,1%, 95% ДИ 31,86–79,98), при этом значимых различий в группах изолятов от пациентов с ИНДП и ИВДП получено не было.

Существенно выше была доля чувствительных штаммов к хлорамфениколу (92,3%), который традиционно рассматривается в качестве одного из вариантов для лечения менингита.

В проведенном нами исследовании устойчивость к ванкомицину и линезолиду выявлена не была, что согласуется с результатами аналогичных российских исследований [21].

В ряде исследований продемонстрировано широкое распространение изолятов с множественной устойчивостью [21, 22]. Полирезистентными считаются *S. pneumoniae*, устойчивые к трем и более классам АМП [22]. Доля полирезистентных пневмококков, выделенных в Центральном Казахстане в течение последних пяти лет,

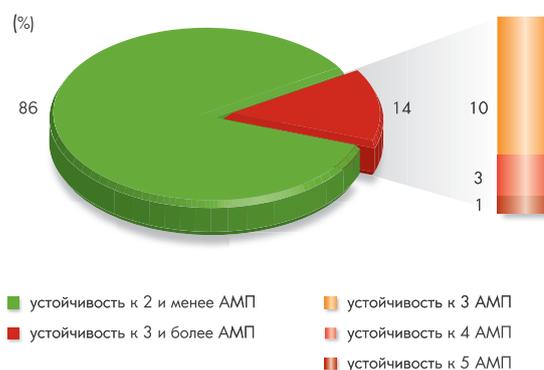


Рисунок 3. Полирезистентность клинических изолятов *S. pneumoniae*, выделенных в Центральном Казахстане в 2012–2017 гг.

составила 14% (Рисунок 3). Из них к трем группам АМП были устойчивы 10% изолятов, к четырем – 3%, к пяти группам антибиотиков был устойчив один штамм, выделенный от пациента с пневмонией. Значимых различий в популяциях изолятов, выделенных от пациентов с ИНДП и ИВДП, выявлено не было. Стоит отметить, что чаще всего устойчивость к триметоприму/сульфаметоксазолу сочеталась с устойчивостью к другим препаратам: тетрациклину (4,8%), левофлоксацину и рифампицину (по 3,6% соответственно), азитромицину и клиндамицину (4,2% и 3,6% соответственно). Чаще всего сочетанная устойчивость наблюдалась к тетрациклину и азитромицину (10,8%).

Заключение

В ходе проведенного нами исследования была выявлена ожидаемо высокая доля штаммов пневмококков, устойчивых к триметоприму/сульфаметоксазолу и тетрациклину, что является следствием длительного и по сути бесконтрольного применения данных препаратов в Казахстане. С другой стороны, устойчивость к триметоприму/сульфаметоксазолу у бактерий этого вида широко распространена во многих странах мира и связана с генетическим механизмом распространения генов резистентности и их персистенцией в «дикий популяции» пневмококков [23]. Интересно, что устойчивость к данным АМП отмечается преимущественно в развивающихся странах [24].

Устойчивость к пенициллинам в нашей работе встречалась значительно реже и не превышала 5%. Для сравнения: согласно данным многоцентрового российского исследования ПеГАС, доля нечувствительных штаммов *S. pneumoniae* достигала 11,2% [25].

Несмотря на формирующуюся тенденцию к увеличению доли устойчивых изолятов к основным группам АМП, результаты данного исследования показывают, что амоксициллин сохраняет свое значение в качестве препарата выбора при лечении инфекций, вызванных *S. pneumoniae*. Данный препарат характеризуется высокой биодоступностью, хорошим профилем безопасности и активностью в отношении клинических изолятов *S. pneumoniae*, на основании чего указан как препарат

первой линии терапии пневмококковых инфекций в многочисленных клинических рекомендациях.

Полученные нами результаты оценки чувствительности пневмококков к макролидам значимо отличались от результатов аналогичных российских исследований: в 2014–2015 гг. в России к азитромицину были устойчивы 24,9% клинических изолятов [26], в то время как в Казахстане доля резистентных штаммов не превышала 12,4%. Подобные различия, с одной стороны, указывают на разницу в структуре казахстанской и российской субпопуляций пневмококков, с другой стороны, находят объяснение в уникальном сложившемся в Казахстане в последние годы сочетании ряда эпидемиологических факторов, в том числе таких, как изменения в национальном календаре прививок, реформа политики реализации антибиотиков в аптечных сетях, введение формулярной системы применения АМП в стационарах и т.п. В подобной ситуации особенно актуальным становится

вопрос использования локальных данных микробиологического мониторинга антибиотикорезистентности при выборе препарата для эмпирической терапии.

В 2010 г. в национальный календарь прививок Республики Казахстан была введена поливалентная пневмококковая вакцина. Это отразилось на картине циркулирующих серотипов *S. pneumoniae*, однако пневмококки продолжают оставаться одним из основных бактериальных возбудителей при внебольничных инфекциях дыхательных путей. Накопленный международный опыт показывает, что применение такой вакцины может сопровождаться популяционными сдвигами в структуре циркулирующих серотипов, что в свою очередь может стать причиной изменения чувствительности клинических изолятов к АМП [23].

Статья опубликована при финансовой поддержке компании Астеллас.

Литература

1. Marrie T.J., Tyrrell G.J., Majumdar S.R., Eurich D.T. Risk factors for pneumococcal endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:277-280. DOI: 10.1007/s10096-017-3128-z
2. Cherian T., Mulholland E.K., Carlin J.B., et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bulletin of the World Health Organization*. 2005. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/72957/bulletin_2005_83%285%29_353-359.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
3. Birtanov E.A., Coj A.V., Aktaeva L.M., Tulegalieva A.E., Abdikarimova D.A. The health and the activities of healthcare organizations of the population of the Republic of Kazakhstan in 2016. Astana, 2016. 356 с. (Биртанов Е.А., Цой А.В., Актаева Л.М., Тулеғалиева А.Е., Абдиқаримова Д.А. и соавт. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2016 году. Астана, 2016. 356 с.)
4. The Government of the Republic of Kazakhstan decree "On approval of the list of diseases, prophylactic vaccinations are carried out against; the Rules for their implementation and groups of the population are planned for vaccinated" of December 30, 2009, No. 2295. (Постановление Правительства Республики Казахстан «Об утверждении перечня заболеваний, против которых проводятся профилактические прививки, Правил их проведения и групп населения, подлежащих плановым прививкам» от 30 декабря 2009 года, №2295.)
5. Karibayeva I. K., Aimbetova G., Amireev S., et al. Assessment of the Pneumococcal Vaccination Programme in Mangistau Region, Kazakhstan. *Ekologiya cheloveka*. 2015;3:32-39. (Карибаева И.К., Аимбетова Г.Е., Амиреев С.А., Ералиева Л.Т., Кызаева А.Д. и соавт. Оценка программы вакцинации против пневмококковой инфекции в мангистауской области Республики Казахстан. *Экология человека*. 2015;3:32-39.)
6. Bisenova N.M., Ergaliev A.S. Results of prospective analysis of the antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from patients with progressive respiratory infections. *Klinicheskaja medicina Kazahstana*. 2017;43(1):90. (Бисенова Н.М., Ергалиева А.С. Результаты проспективного исследования чувствительности штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных из мокроты больных с прогрессирующими респираторными заболеваниями. *Клиническая медицина Казахстана*. 2017;43(1):90.)
7. The Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-ED28:2018 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI, под ред. M. Melvin P. Weinstein, 27th edition, CLSI, 2018. 296 с.
8. Dvoretzky L.I., Danilina V.A. The clinical significance of resistant pneumococci. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya*. 2004;6(4):126-133. (Дворецкий Л.И., Данилина В.А. Клиническое значение резистентных пневмококков. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2004;6(4):126-133.)
9. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., et al. Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. Available at: <http://antimicrob.net/wp-content/uploads/2014-Tyazhelaya-vnebolnichnaya-pnevmoniya.pdf>. (Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Доступно по адресу: <http://antimicrob.net/wp-content/uploads/2014-Tyazhelaya-vnebolnichnaya-pnevmoniya.pdf>)
10. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. EUCAST. Available at: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf. Accessed December 12, 2018.
11. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., Tjurin I.E., Rachina S.A. Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations on diagnostics, treatment and prevention. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2003;5(3):198-224. (Чучалин А.Г. Синопальников А.И. Козлов Р.С. Тюрин И.Е. и Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2003;5(3):198-224.)
12. Cornick J.E., Bentley S.D. *Streptococcus pneumoniae*: The evolution of antimicrobial resistance to beta-lactams, fluoroquinolones and macrolides. *Microbes Infect*. 2012;14(7-8):573-83.
13. Grosso M. Del, Iannelli F., Messina C., et al. Macrolide efflux genes *mef(A)* and *mef(E)* are carried by different genetic elements

- in *Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol. 2002;40:774-778. DOI: 10.1128/JCM.40.3.774-778.2002
14. Cherazard R., Epstein M., Doan Thien-Ly., Salim T., Bharti Sh. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. Am J Therapeutics. 2017;24:e361-e369. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000551
 15. Mazzariol A., Koncan R., Vitali L.A., Cornaglia G. Activities of 16-membered ring macrolides and telithromycin against different genotypes of erythromycin-susceptible and erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother. 2007;59:1171-1176. DOI: 10.1093/jac/dkm089
 16. Fritsche T.R., Sader H.S., Jones R.N. Antimicrobial activity of ceftobiprole, a novel anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin, tested against contemporary pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2005-2006). Diagnostic Microbiol Infect Dis. 2008;61:86-95. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.02.008
 17. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption. 2016 – 2018 Early implementation. WHO, 2018. 127 p. Available at: www.who.int/medicines/areas/rational_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf.
 18. Ihambaeva A.N., Mazhitov T.M., Aldijarova N.T., Djuseмбаева N.K. Dynamics and structure of consumption of systemic antimicrobial drugs. Nejrohirurgija i nevrologija Kazahstana. 2016;45(4):14-17. (Ихамбаева А.Н., Мажитов Т.М., Алдиярова Н.Т., Дюсембаева Н.К. Динамика и структура потребления системных антимикробных препаратов. Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2016;45(4):14-17.)
 19. Nakai H., Sato T., Uno T., et al. Mutant selection window of four quinolone antibiotics against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. J Infect Chemother. 2018;24:83-87. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.08.009
 20. Shen G.H., Tsao T.C., Kao S.J., et al. Does empirical treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones delay tuberculosis treatment and result in fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*? Controversies and solutions. Int J Antimicrob Agents. 2012;39:201-205. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.11.014
 21. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Kretchikova O.I., Ivanchik N.V. and Study Group «PEHASus». Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia over the 1999-2009: Results of Multicenter Prospective Study PEHASus. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2010;12(4):200-206. (Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. и Группа исследователей проекта «ПеГАС». Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010;12(4):200-206.)
 22. Conly J.M., Johnston B.L. Macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*: Fallacy or fact? Canadian J Infect Dis. 2002;13:13-16.
 23. Jacobs M.R., Good C.E., Windau A.R., et al. Activity of ceftaroline against recent emerging serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the United States. Antimicrob Agent Chemother. 2010;54:2716-2719. DOI: 10.1128/AAC.01797-09
 24. Huovinen P. Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. Clin Infect Dis. 2001;32:1608-1614.
 25. Kozlov R.S., Sivaya O.V., Kretchikova O.I., et al. Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia over 1999-2009: Results of Multicenter Prospective Study PEHASus. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2010;12(4):329-341. Russian. (Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и соавт. Динамика антибиотикорезистентности *Streptococcus pneumoniae* в России за период 1999-2009 гг. Результаты многоцентрового исследования «ПеГАС». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010;12(4):329-341.)
 26. Kuzmenkov A.Yu, Trushin I.V, Avramenko A.A., et al. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2017;19(2):84-90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и соавт. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(2):84-90.)