

## Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017»

Иванчик Н.В.<sup>1</sup>, Чагарян А.Н.<sup>1</sup>, Сухорукова М.В.<sup>1</sup>, Козлов Р.С.<sup>1</sup>, Дехнич А.В.<sup>1</sup>, Кречикова О.И.<sup>1</sup>, Виноградова А.Г.<sup>1</sup>, Кузьменков А.Ю.<sup>1</sup>, Трушин И.В.<sup>1</sup>, Сивая О.В.<sup>1</sup>, Муравьев А.А.<sup>1</sup>, Стребкова В.В.<sup>2</sup>, Кочнева Н.А.<sup>3</sup>, Аминова П.Г.<sup>4</sup>, Исхакова Л.М.<sup>5</sup>, Дик Н.Г.<sup>6</sup>, Морозова О.А.<sup>7</sup>, Лазарева А.В.<sup>8</sup>, Чернявская Ю.Л.<sup>9</sup>, Кириллова Г.Ш.<sup>10</sup>, Беккер Г.Г.<sup>11</sup>, Попова Л.Д.<sup>12</sup>, Елохина Е.В.<sup>13</sup>, Зубарева Н.А.<sup>14</sup>, Москвитина Е.Н.<sup>15</sup>, Петрова Т.А.<sup>16</sup>, Жолобова А.Ф.<sup>17</sup>, Гудкова Л.В.<sup>18</sup>, Хохлявин Р.Л.<sup>19</sup>, Бурасова Е.Г.<sup>20</sup>, Холодок Г.Н.<sup>21</sup>, Панина О.А.<sup>22</sup>, Ершова М.Г.<sup>23</sup>

<sup>1</sup> НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10, Воронеж, Россия

<sup>3</sup> Детская городская клиническая больница № 11, Екатеринбург, Россия

<sup>4</sup> ООО «Кволити МЕД», Екатеринбург, Россия

<sup>5</sup> Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия

<sup>6</sup> Краснотурьинская ГБ №1, Краснотурьинск, Россия

<sup>7</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>8</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>9</sup> Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина, Мурманск, Россия

<sup>10</sup> Больница скорой медицинской помощи, Набережные Челны, Россия

<sup>11</sup> Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД», Новосибирск, Россия

<sup>12</sup> Областная клиническая больница, Омск, Россия

<sup>13</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

<sup>14</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

<sup>15</sup> ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр» ФМБА России, Северск, Россия

<sup>16</sup> Клиническая больница №1, Смоленск, Россия

<sup>17</sup> Тольяттинская городская клиническая больница № 5, Тольятти, Россия

<sup>18</sup> Томская областная клиническая больница, Томск, Россия

<sup>19</sup> ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

<sup>20</sup> Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, Улан-Удэ, Россия

<sup>21</sup> НИИ охраны материнства и детства, Хабаровск, Россия

<sup>22</sup> Южно-Сахалинская городская больница им. Ф.С. Анкудинова, Южно-Сахалинск, Россия

<sup>23</sup> Центральная городская клиническая больница № 1, Ярославль, Россия

Контактный адрес:

Натали Владимировна Иванчик

Эл. почта: Natali.Ivanchik@antibiotic.ru

Ключевые слова: *Streptococcus*

*pneumoniae*, пневмококки, антибиотикорезистентность.

**Цель.** Изучить профиль чувствительности к антимикробным препаратам клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах России в период 2014–2017 гг.

**Материалы и методы.** В исследование включено 519 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных от пациентов из 18 городов России с различными формами пневмококковых инфекций. Определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводили с использованием метода микроразведений в бульоне в соответствии с ISO 20776-1:2006. Результаты тестирования интерпретировали на основании пограничных значений МПК в соответствии с EUCAST v.9.0.

**Результаты.** Пенициллин сохранял активность в отношении 65,1% штаммов *S. pneumoniae* (при интерпретации результатов по критериям для всех типов инфекций, кроме менингита), 28,9% штаммов относились к категории чувствительных при увеличенной экспозиции. Чувствительность к ампициллину составила 74,8%, 11% штаммов относились к категории чувствительных при увеличенной экспозиции. Цефтриаксон был активен в отношении 79% штаммов, 15,6% пневмококков относились к категории чувствительных при увеличенной экспозиции. 93,6% штаммов *S. pneumoniae* были чувствительны к эртапенему, 98,1% – к цефтаролину. Макролиды характеризовались низкой активностью в отношении протестированных пневмококков (от 67,8% до 72,8% чувствительных штаммов). Клиндамицин был активен в отношении 85,9% включенных в исследование штаммов. Респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин) демонстрировали высокую активность в отношении *S. pneumoniae* (99,6% чувствительных штаммов). Хлорамфеникол был активен в отношении 98,3% изолятов, тетрациклин и ко-тримоксазол – в отношении 66,1% и 59,0% изолятов соответственно. Штаммов, резистентных к линезолиду и ванкомицину, выявлено не было.

**Выводы.** Сохраняется тенденция к снижению активности ряда классов антимикробных препаратов в отношении *S. pneumoniae*, особенно макролидов, линкозамидов и классических антипневмококковых бета-лактамов. Наиболее активными *in vitro* препаратами являются цефтаролин, респираторные фторхинолоны, гликопептиды, оксазолидиноны и хлорамфеникол.

## Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study «PEHASus 2014–2017»

Ivanchik N.V.<sup>1</sup>, Chagaryan A.N.<sup>1</sup>, Sukhorukova M.V.<sup>1</sup>, Kozlov R.S.<sup>1</sup>, Dekhnich A.V.<sup>1</sup>, Krechikova O.I.<sup>1</sup>, Vinogradova A.G.<sup>1</sup>, Kuzmenkov A.Yu.<sup>1</sup>, Trushin I.V.<sup>1</sup>, Sivaya O.V.<sup>1</sup>, Muravyev A.A.<sup>1</sup>, Strebkova V.V.<sup>2</sup>, Kochneva N.A.<sup>3</sup>, Amineva P.G.<sup>4</sup>, Ishakova L.M.<sup>5</sup>, Dik N.G.<sup>6</sup>, Morozova O.A.<sup>7</sup>, Lazareva A.V.<sup>8</sup>, Chernyavskaya Yu.L.<sup>9</sup>, Kirillova G.Sh.<sup>10</sup>, Bekker G.G.<sup>11</sup>, Popova L.D.<sup>12</sup>, Elokhina E.V.<sup>13</sup>, Zubareva N.A.<sup>14</sup>, Moskvitina E.N.<sup>15</sup>, Petrova T.A.<sup>16</sup>, Zholobova A.F.<sup>17</sup>, Gudkova L.V.<sup>18</sup>, Khokhlyavin R.L.<sup>19</sup>, Burasova E.B.<sup>20</sup>, Kholodok G.N.<sup>21</sup>, Panina O.A.<sup>22</sup>, Ershova M.G.<sup>23</sup>

<sup>1</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> Voronezh City Clinical Emergency Care Hospital #10, Voronezh, Russia

<sup>3</sup> City Pediatric Clinical Hospital #11, Yekaterinburg, Russia

<sup>4</sup> Medical Center "Quality MED", Yekaterinburg, Russia

<sup>5</sup> Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

<sup>6</sup> Krasnoturyinsk City Hospital #1, Krasnoturyinsk, Russia

<sup>7</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>8</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

<sup>9</sup> Murmansk Regional Clinical Hospital named after P.A. Bayandin, Murmansk, Russia

<sup>10</sup> Emergency Care Hospital, Naberezhnye Chelny, Russia

<sup>11</sup> Clinical Hospital at the Novosibirsk-Main Station, Novosibirsk, Russia

<sup>12</sup> Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

<sup>13</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia

<sup>14</sup> Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia

<sup>15</sup> Siberian Federal Scientific Clinical Center, Seversk, Russia

<sup>16</sup> Clinical Hospital #1, Smolensk, Russia

<sup>17</sup> Tolyatti City Clinical Hospital #5, Tolyatti, Russia

<sup>18</sup> Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

<sup>19</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

<sup>20</sup> Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Ulan-Ude, Russia

<sup>21</sup> Institute of Motherhood and Children's Health, Khabarovsk, Russia

<sup>22</sup> Yuzhno-Sakhalinsk City Hospital named after F.S. Ankudinov, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia

<sup>23</sup> Central City Clinical Hospital #1, Yaroslavl, Russia

### Contacts:

Natali V. Ivanchik

E-mail: Natali.Ivanchik@antibiotic.ru

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

**Objective.** To evaluate antimicrobial resistance patterns of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates from different regions of Russia during 2014–2017.

**Materials and methods.** We included in the study 519 clinical *S. pneumoniae* isolates from 18 Russian cities. Susceptibility testing was performed by reference broth microdilution method (ISO 20776-1:2006). Susceptibility testing results were interpreted according to EUCAST v.9.0 breakpoints.

**Results.** Using EUCAST non-meningeal interpretation criteria, 65.1% of isolates tested were susceptible (S) to penicillin; in addition 28.9% were in the category "susceptible, increased exposure" (I). S and I to ampicillin were 74.8% and 11.0% of isolates; to ceftriaxone – 79.0% and 15.6%, respectively. S to ertapenem and ceftaroline were 93.6% and 98.1% of isolates. Almost all isolates (99.6%) were S to respiratory fluoroquinolones (levofloxacin and moxifloxacin) and chloramphenicol (98.3%). All isolates were S to linezolid and vancomycin. Different 14-15-member macrolides were active against 67.8%–72.8% of isolates, activity of clindamycin was significantly higher (85.9%). Susceptibility rates to tetracycline and trimethoprim/sulfamethoxazole were 66.1% and 59.0%, respectively.

**Conclusions.** There was a trend to decrease in susceptibility of *S. pneumoniae* in Russia to conventional  $\beta$ -lactams, macrolides and lincosamides. The most *in vitro* active antimicrobials are respiratory fluoroquinolones, linezolid, vancomycin, ceftaroline and chloramphenicol.

*Streptococcus pneumoniae* является распространенным возбудителем инфекционных заболеваний у человека, вызывающим широкий круг различных клинических форм – от легких, склонных к спонтанному разрешению (острый отит, синусит, обострение хронического бронхита), до более тяжелых и крайне тяжелых жизнеугрожающих (пневмония, сепсис, менингит) [1–3]. Важнейшую роль в лечении пневмококковых инфекций играет выбор адекватной антимикробной терапии, которая в большинстве случаев носит эмпирический характер. Рост резистентности *S. pneumoniae* к антимикробным пре-

паратам (АМП) говорит о необходимости оптимизации подходов к антимикробной терапии пневмококковых инфекций с учетом актуальных и достоверных данных о резистентности возбудителя. В то же время определение чувствительности пневмококков к АМП имеет определенные методологические особенности, что не всегда выполнимо в практических микробиологических лабораториях. Получение актуальных и достоверных данных по резистентности *S. pneumoniae* в России возможно в рамках проведения проспективного многоцентрового микробиологического исследования с централизованным

определением чувствительности выделенных возбудителей референтным методом (методом микроразведений в бульоне). Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии (НИИАХ, Смоленск) совместно с Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) с 1999 г. проводит многоцентровое исследование антибиотикорезистентности клинических штаммов внебольничных респираторных возбудителей (ПеГАС). В рамках данного этапа исследования проводилось изучение резистентности к АМП клинических штаммов, выделенных в различных регионах России с 2014 по 2017 г.

## Материалы и методы исследования

### Источники бактериальных изолятов

В исследование включены изоляты *S. pneumoniae* ( $n = 519$ ), собранные в рамках многоцентрового исследования антибиотикорезистентности в 28 ЛПУ 18 городов России (Воронеж, Екатеринбург, Казань, Краснотурьинск, Москва, Набережные Челны, Новосибирск, Омск, Пермь, Северск, Смоленск, Тольятти, Томск, Тюмень, Улан-Удэ, Хабаровск, Южно-Сахалинск, Ярославль) с января 2014 г. по декабрь 2017 г. Выделение и первичная идентификация бактериальных изолятов проводилось в локальных микробиологических лабораториях центров-участников исследования в рамках стандартной процедуры бактериологического исследования клинического материала, полученного от пациентов с инфекциями различной локализации. Все изоляты должны были соответствовать клинико-лабораторным критериям этиологической значимости, т.е. быть выделены у пациентов с симптомами инфекции из соответствующего клинического материала.

Транспортировка изолятов в центральную лабораторию НИИАХ осуществлялась на модифицированной среде Дорсэ [4]. Окончательная видовая идентификация изолятов и определение чувствительности к АМП проводилась в центральной лаборатории НИИАХ.

### Видовая идентификация и хранение изолятов

Все изоляты были идентифицированы повторно в центральной лаборатории с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии (Microflex-IT, Biotyper System, Bruker Daltonics, Германия) с учетом морфологии колоний на кровяном агаре (BioMedia, Россия), наличия  $\alpha$ -гемолита, отрицательной каталазной реакции, чувствительности к оптохину (диск TAXO P, BBL, США) и положительных результатов латекс-агглютинации с использованием набора «Slidex Pneumo-Kit» (bioMerieux, Франция). До момента определения чувствительности к АМП все изоляты хранили в пробирках с триптиказо-соевым бульоном (bioMerieux, Франция) с добавлением 30% стерильного глицерина (Sigma, США) при температуре  $-70^\circ\text{C}$ .

### Определение чувствительности к АМП

Определение чувствительности ко всем АМП проводилось методом последовательных разведений в катион-сбалансированном бульоне Мюллера – Хинтона (OXOID, Великобритания) с добавлением лизированной лошадиной крови (итоговая концентрация 5%) (E&O Laboratories Ltd, Шотландия) и бета-никотинамидаде-

ниндинуклеотида 20 мг/л (Fluka, BioChemika, Швейцария) в соответствии с требованиями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST, www.eucast.org) и стандартов ISO 20776-1:2006/ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 [5–7]. Категории чувствительности изолятов к АМП определяли на основании пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) в соответствии со стандартами EUCAST v. 9.0 (2019 г.) [5]. Для контроля качества определения чувствительности использовали контрольный штамм *S. pneumoniae* ATCC 49619.

## Результаты

Большинство штаммов были получены из респираторных образцов: 295 изолятов (56,8%) – из мокроты, 48 (9,2%) – из бронхоальвеолярного лаважа, 5 (1%) – из эндотрахеального аспирата, 56 (11%) – из аспиратов синуса. Существенно реже пневмококки выделяли из стерильных в норме локусов (кровь – 17 изолятов (3%) и ликвор – 26 изолятов (5%).

Распределение исследованных изолятов в зависимости от вида клинического материала и локализации инфекции представлено на Рисунке 1.

### Чувствительность к АМП

Суммарные результаты оценки чувствительности представлены в Таблице 1.

#### Бета-лактамы

Пенициллин: при интерпретации результатов по критериям для всех типов инфекций, кроме менингита, 5,9% штаммов *S. pneumoniae* относились к категории резистентных, 28,9% штаммов – к категории чувствительных при увеличенной экспозиции препарата. МПК<sub>50</sub> составила 0,03 мг/л и располагалась в диапазоне чувствительности, МПК<sub>90</sub> – 2 мг/л и располагалась в диапазоне чувствительности при увеличенной экспозиции.

Ампициллин также характеризовался невысокой активностью в отношении исследованных штаммов пневмококков: 14,3% изолятов относились к категории резистентных, 11,0% – чувствительных при увеличенной экспозиции препарата; МПК<sub>50</sub> составила 0,03 мг/л и располагалась в чувствительном диапазоне, МПК<sub>90</sub> – 4 мг/л (диапазон резистентности).

Устойчивость к цефтриаксону была выявлена у 5,4% изолятов *S. pneumoniae*, 15,6% исследованных штаммов относились к категории чувствительных при увеличен-

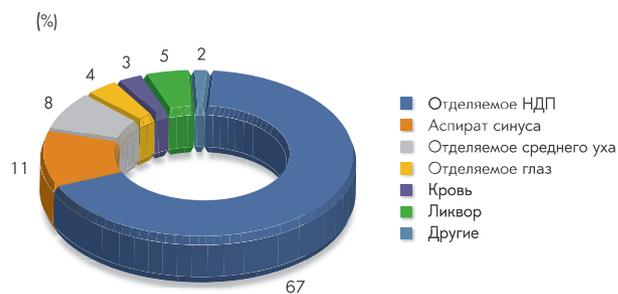


Рисунок 1. Распределение штаммов *S. pneumoniae* в зависимости от вида клинического материала

Таблица 1. Чувствительность *S. pneumoniae* (n = 519) к АМП

Антибиотик	% изолятов со значением МПК, мг/л;														% изолятов по категориям			МПК, мг/л			
	0,008	0,016	0,03	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	Ч	У	Р	50%	90%
Ампициллин	63,4	4,8	2,7	2,7	1,2	2,3	8,7	8,9	2,7	2,7							74,8	11,0	14,3	0,03	4
Бензилпенициллин (для всех типов инфекций, кроме менингита)	62,6	2,5	3,1	3,7	5,0	10,2	6,9	3,7	2,3								65,1	28,9	6,0	0,03	2
Бензилпенициллин (для менингита)	62,6	2,5	3,1	3,7	5,0	10,2	6,9	3,7	2,3								65,1	0	34,9	0,03	2
Цефдиторен	63,0	4,6	4,8	4,1	10,6	7,1	3,1	2,3	0,2								-*	-*	-*	0,03	1
Цефиксим		25,4	25,4	12,1	2,7	3,1	3,1	3,7	5,8	8,7	3,7	2,1	2,7	1,5			-*	-*	-*	0,125	32
Цефтаролин	64,2	5,8	4,6	11,4	9,8	2,3	1,9										98,1	0	1,9	0,008	0,125
Цефтибутен	0,2	10,8	3,5	1,2	2,3	9,8	23,7	14,5	3,3	2,5	2,3	2,5	3,5	20,0			-*	-*	-*	2	256
Цефтриаксон	25,1	23,5	14,5	4,2	3,7	4,6	3,5	10,8	4,8	2,1	1,4	1,5	0,4				79,0	15,6	5,4	0,03	2
Эртапенем	63,8	2,3	4,1	4,2	6,7	12,5	3,5	2,5	0,4								93,6	0	6,4	0,016	0,5
Азитромицин	28,3	22,7	15,6	1,2	1,2	1,9	1,7	0,8	1,0	1,0	1,2	3,5	20,0				67,8	1,2	31,0	0,06	128
Кларитромицин	65,7	0,2	0,8	1,9	2,9	1,9	0,2	2,1	4,2	1,7	0,2	0,4	17,7				68,6	2,9	28,5	0,03	128
Эритромицин	66,3	1,2	2,5	2,9	2,9	4,6	3,3	0,2		0,4	0,2	1,2	14,5				72,8	2,9	24,3	0,03	128
Джозамицин	18,7	6,6	25,6	22,4	1,9	1,9	2,5	2,1	3,5	3,1	6,4	2,7	2,7				-*	-*	-*	0,125	32
Клиндамицин	69,6	12,0	1,7	1,4	1,4					0,2	0,2	1,5	12,1				85,9	0	14,1	0,03	128
Левофлоксацин	0,8	0,8	1,0	6,4	12,5	52,6	25,1	0,4	0,2	0,2							99,6	0	0,4	0,5	1
Моксифлоксацин	10,0	22,0	54,1	12,9	0,2	0,4	0,4										99,6	0	0,4	0,06	0,125
Ванкомицин	4,1	4,2	17,5	71,7	2,5												100,0	0	0	0,25	0,25
Линезолид			5,6	8,1	53,4	27,6	5,4										100,0	0	0	0,5	1
Ко-тримоксазол			5,2	11,2	20,2	7,9	14,5	7,3	15,0	8,9	8,9	1,0					59,0	7,3	33,7	1	8
Тетрациклин			31,4	19,9	11,8	1,5	1,5	0,8	2,9	6,2	15,2	7,1	1,7				66,1	0,8	33,1	0,125	16
Хлорамфеникол			3,5	2,5	2,7	16,6	48,2	20,0	2,7	2,1	1,2	0,6					98,3	0	1,7	1	2

\* Отсутствуют критерии интерпретации и значения ESCOFF.

ной экспозиции препарата; МПК<sub>50</sub> составила 0,03 мг/л и располагалась в чувствительном диапазоне, МПК<sub>90</sub> – 2 мг/л и располагалась в диапазоне чувствительности при увеличенной экспозиции.

Для ряда пероральных цефалоспоринов III поколения (цефдиторен, цефиксим, цефтибутен) в современных рекомендациях EUCAST v. 9.0 [5] отсутствуют пограничные значения для определения категории чувствительности и значения эпидемиологических точек отсечения (Epidemiological cut-off value, ECOFF), поэтому оценка активности данных препаратов проводилась по распределению значений МПК и значениям МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> (Рисунок 2). Характер распределения МПК, а также значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> свидетельствуют о более высокой активности цефдиторена по сравнению с цефиксимом и цефтибутеном.

Наилучшей активностью в отношении *S. pneumoniae* как среди цефалоспоринов в частности, так и среди всех бета-лактамовых препаратов характеризовался цефалоспорин V поколения – цефтаролин (98,1% чувствительных изолятов, МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> находились в чувствительном диапазоне и составили 0,008 мг/л и 0,125 мг/л соответственно).

Эртапенем был активен в отношении 93,6% протестированных штаммов (МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> находились в чувствительном диапазоне и составили 0,016 мг/л и 0,5 мг/л соответственно), устойчивые изоляты характеризовались относительно невысокими значениями МПК (1–2 мг/л).

#### Макролиды и линкозамиды

Резистентными к 14- и 15-членным макролидам (эритромицину, кларитромицину, азитромицину) согласно формальным критериям интерпретации были 24,3%, 28,5% и 31% изолятов соответственно; 2,9%, 2,9% и 1,2% штаммов соответственно относились к категории чувствительных при увеличенной экспозиции препарата. Значение МПК<sub>90</sub> для всех трех препаратов составило 128 мг/л и находилось в диапазоне резистентности.

Для 16-членного макролида джозамицина отсутствуют пограничные значения для определения категории чув-

ствительности; значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> для данного препарата составили 0,125 мг/л и 32 мг/л (Таблица 1).

Представитель линкозамидов клиндамицин по сравнению с макролидами характеризовался более высокой активностью. Доля чувствительных изолятов составила 85,9%, однако значение МПК<sub>90</sub> было равно 128 мг/л и соответствовало диапазону устойчивости.

#### Фторхинолоны

Респираторные фторхинолоны сохраняли высокую активность в отношении исследованных штаммов *S. pneumoniae*. Чувствительность к левофлоксацину и моксифлоксацину составила 99,6%, значения МПК<sub>90</sub> были равны соответственно 1 мг/л и 0,125 мг/л и находились в диапазоне чувствительности. За весь период исследования (2014–2017 гг.) только два штамма пневмококка оказались резистентными к левофлоксацину и моксифлоксацину. Данные изоляты были выделены из мокроты у пациентов с внебольничной пневмонией в одном из стационаров г. Перми.

#### Другие препараты

Результаты данного исследования свидетельствуют о низкой активности тетрациклина в отношении протестированных пневмококков. Уровень резистентности составил 33,1%; 0,8% штаммов относились к категории чувствительных при увеличенной экспозиции препарата; значение МПК<sub>90</sub> составляло 16 мг/л и соответствовало диапазону резистентности.

Ко-тримоксазол также характеризовался низкой активностью: 33,7% штаммов относились к категории резистентных, 7,3% штаммов – чувствительных при увеличенной экспозиции, значение МПК<sub>90</sub> составляло 8 мг/л и соответствовало резистентному диапазону.

Ванкомицин и линезолид продемонстрировали высокую фармакодинамическую активность в отношении всех исследованных штаммов, независимо от наличия резистентности к бета-лактамам, макролидам, линкозамидам и респираторным фторхинолонам. Все исследованные штаммы были чувствительны к данным пре-

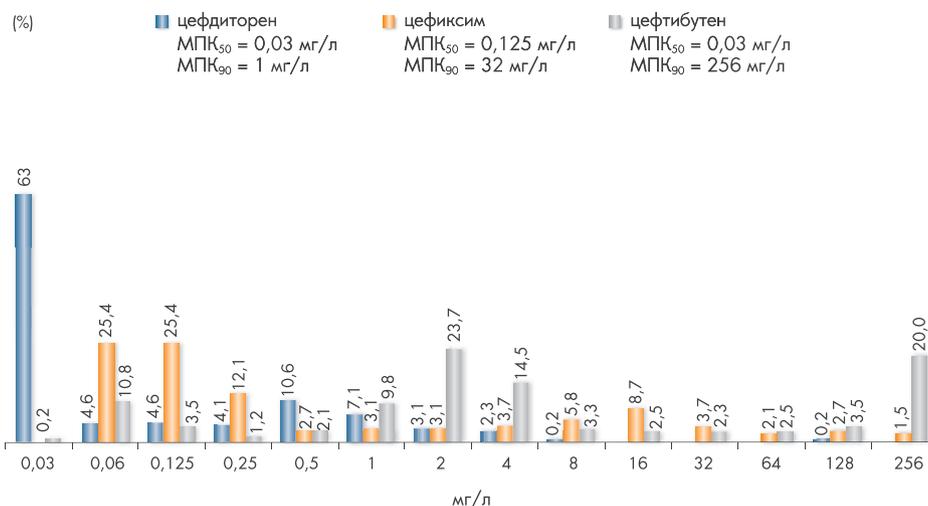


Рисунок 2. Распределение значений МПК цефдиторена, цефиксима и цефтибутена для штаммов *S. pneumoniae*

паратам, значения МПК<sub>90</sub> находились в чувствительном диапазоне и составили для ванкомицина 0,25 мг/л, для линезолида – 1 мг/л.

К хлорамфениколу были чувствительны 98,2% штаммов; значение МПК<sub>90</sub> было равно 1 мг/л и соответствовало диапазону чувствительности.

Все чувствительные к пенициллину штаммы *S. pneumoniae* демонстрировали чувствительность и к другим бета-лактамам антибиотикам (ампициллину, цефтриаксону, цефтаролину и эртапенему). Среди нечувствительных к пенициллину пневмококков (при интерпретации результатов определения чувствительности пневмококков к пенициллину по критериям для всех типов инфекций, кроме менингита) 87,1% штаммов были резистентны к ампициллину, 77,4% – к эртапенему, 32,3% – к цефтаролину, 71% – к цефтриаксону, а также 96,8% штаммов были резистентны к эритромицину, 29% – к клиндамицину, 93,5% – к ко-тримоксазолу, 96,8% – к тетрациклину. Респираторные фторхинолоны, ванкомицин, линезолид и хлорамфеникол сохраняли 100% активность в отношении пенициллинорезистентных изолятов *S. pneumoniae*.

## Обсуждение

Рост резистентности *S. pneumoniae* к АМП является серьезной глобальной проблемой, ограничивающей выбор эмпирической терапии при внебольничных инфекциях дыхательных путей. Уровень и структура устойчивости в разных странах имеют существенные различия, что доказывает необходимость получения актуальных региональных данных по чувствительности.

Основу антибактериальной терапии пневмококковых инфекций составляют бета-лактамы антибиотиков, поэтому изменение уровня резистентности к ним оказывает существенное влияние на алгоритмы эмпирической терапии. В последние годы во всем мире отмечается снижение чувствительности *S. pneumoniae* к «классическим» бета-лактамам [8]. Так, по данным международного исследования TEST (2015–2017 гг.), уровень чувствительности к пенициллину в мире варьировал от 29,9% в Азии до 67,6% в Европе и в среднем составил 61,7% [8]. По данным международного исследования SOAR (2014–2016 гг.), уровень чувствительности к пенициллину в Чехии составил 99,5% [9], в Греции – 88,9% [10], в Болгарии – 86,6% [11], в Словакии – 54,2% [12], в Румынии – 22,2% [11], доля чувствительных к пенициллину штаммов в России составила 67% [13].

По результатам данного этапа исследования ПеГАС (2014–2017 гг.), уровень чувствительности к пенициллину составил 65,1%. Однако при оценке динамики антибиотикорезистентности следует учитывать, что до 2014 г. при определении чувствительности к АМП использовались стандарты Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI). В 2014 г. в России были приняты национальные клинические рекомендации по определению чувствительности микроорганизмов к АМП, которые являются имплементацией стандартов Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST). Переход на новые стандарты определения чувствительности привел к некоторым из-

менениям методологии определения чувствительности *S. pneumoniae*, а также изменению пограничных значений для оценки клинической категории чувствительности для ряда антибиотиков. Для более объективной оценки роста антибиотикорезистентности целесообразно оценивать динамику распределения штаммов *S. pneumoniae* по МПК для каждого препарата.

Динамика распределения пневмококков по МПК пенициллина с 2006 по 2017 г. (Рисунок 3), значение МПК<sub>90</sub> (расположенное на границе диапазонов чувствительности при увеличенной экспозиции и резистентности) свидетельствуют о снижении чувствительности пневмококков к данному препарату [14]. Большая доля штаммов *S. pneumoniae* (28,9%), относящихся к категории чувствительных при увеличенной экспозиции при использовании критериев для всех типов инфекций, кроме менингита, с одной стороны, сохраняет возможность использования пенициллина при увеличении режима дозирования, с другой стороны, обосновывает достаточно частую необходимость определения МПК пенициллина при определении чувствительности пневмококков практическими микробиологическими лабораториями. В целом наиболее активным в отношении *S. pneumoniae* бета-лактамом в нашей работе, как и в международных исследованиях, являлся цефтаролин, что делает данный препарат с фармакодинамической точки зрения наиболее предпочтительным вариантом среди «антипневмококковых бета-лактамов» для терапии по крайней мере тяжелой внебольничной пневмонии.

Макролиды являются препаратами выбора при лечении нетяжелых пневмококковых инфекций. Это обусловлено особенностями фармакокинетических и фармакодинамических параметров данной группы препаратов, а также хорошим профилем безопасности. Однако в связи с тем, что на протяжении последнего десятилетия сохраняется высокий объем потребления макролидов, особенно препаратов с длительным периодом полувыведения (азитромицин, кларитромицин), уровень резистентности пневмококков к данной группе АМП неуклонно растет. По данным исследования SOAR (2014–2016 гг.), резистентность *S. pneumoniae* к эритромицину, типичному представителю

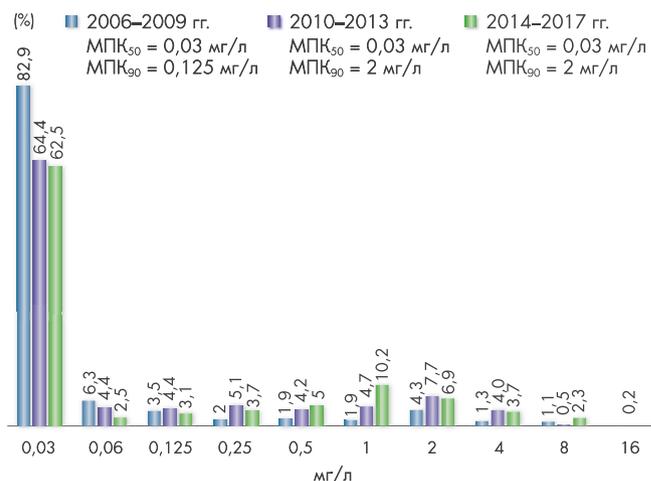


Рисунок 3. Динамика распределения штаммов *S. pneumoniae* по МПК пенициллина

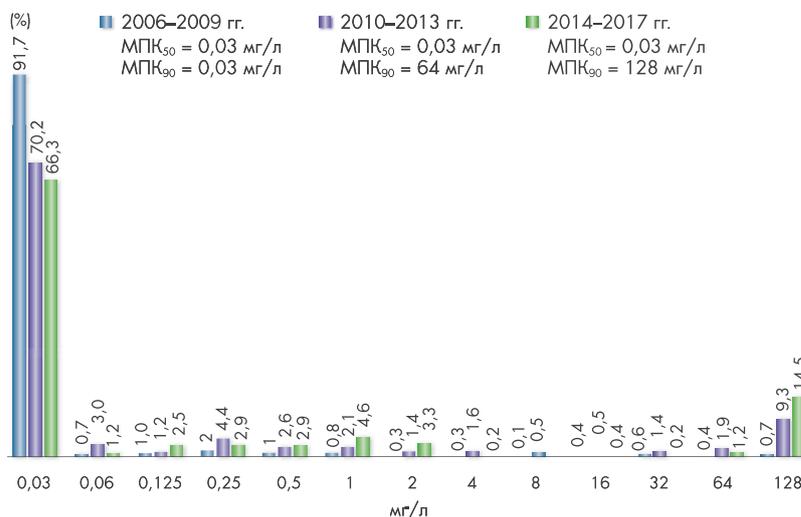


Рисунок 4. Динамика распределения штаммов *S. pneumoniae* по МПК эритромицина

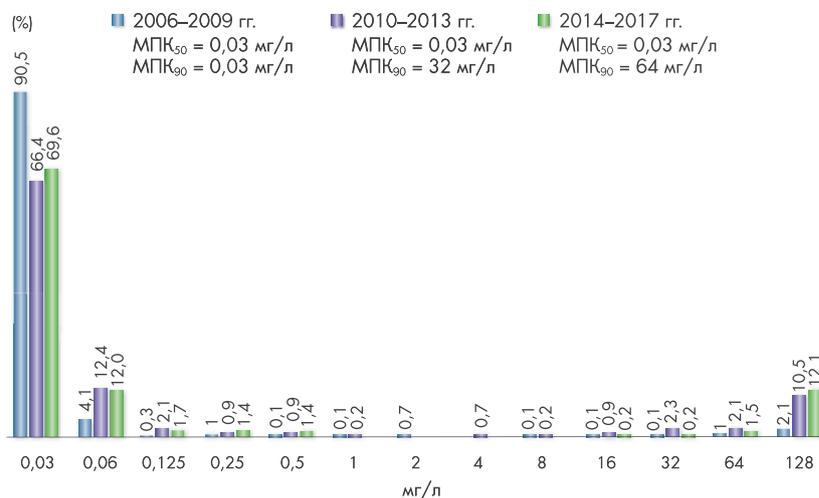


Рисунок 5. Динамика распределения штаммов *S. pneumoniae* по МПК клиндамицина

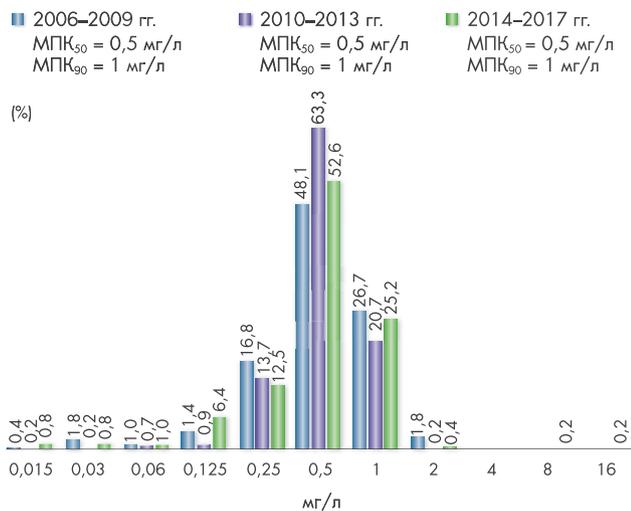


Рисунок 6. Динамика распределения штаммов *S. pneumoniae* по МПК левофлоксацина

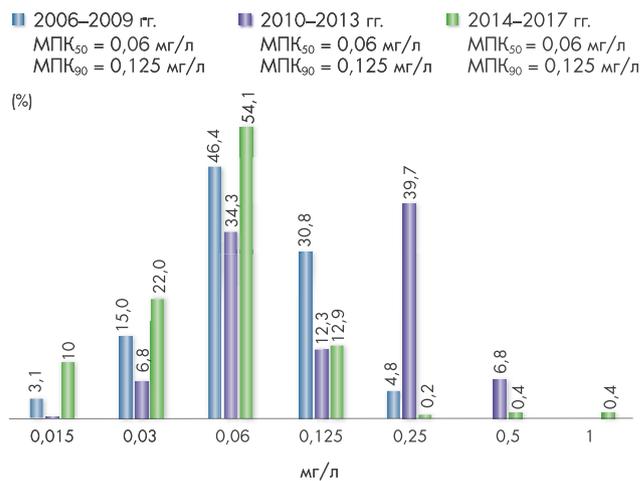


Рисунок 7. Динамика распределения штаммов *S. pneumoniae* по МПК моксифлоксацина

14- и 15-членных макролидов, в Чехии составила 10% [9], в Болгарии – 24,4% [11], в Греции – 50,5% [10], в Сербии – 65,5% [11], в Румынии – 72,1% [11]. По данным различных этапов исследования ПеГАС [14], динамика распределения штаммов *S. pneumoniae* по МПК эритромицина с 2006 по 2017 г. (Рисунок 4) и значение МПК<sub>90</sub> (расположенное в зоне высокой резистентности) свидетельствуют о неуклонном снижении чувствительности пневмококков к данному препарату. Отмечается снижение чувствительности пневмококков и к другим представителям 14- и 15-членных макролидов. Так, в 2006–2009 гг. доля резистентных к кларитромицину пневмококков составляла 5,7%, в 2010–2013 гг. – 22,8%, в 2014–2017 гг. – 28,5%. Доля резистентных к азитромицину изолятов в 2006–2009 гг. составляла 6,4%, в 2010–2013 гг. – 25,3%, в 2014–2017 гг. – 31,0% [14]. Динамика распределения МПК клиндамицина с 2006 по 2017 г. (Рисунок 5) и увеличение значения МПК<sub>90</sub> (0,03 мг/л в 2006–2009 гг. и 64 мг/л в 2014–2017 гг.) свидетельствуют о росте резистентности пневмококков к данному препарату.

Результаты мониторинга резистентности пневмококков к респираторным фторхинолонам (левофлоксацин и моксифлоксацин), динамика распределения МПК, значения МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub>, расположенные в чувствительном диапазоне (Рисунки 6 и 7), свидетельствуют о сохране-

нии высокой фармакодинамической активности данных препаратов в отношении *S. pneumoniae*. Однако появление единичных резистентных штаммов указывает на необходимость дальнейшего мониторинга резистентности *S. pneumoniae* к данному классу АМП.

На протяжении последних лет в России сохраняется высокий уровень резистентности пневмококков к тетрациклину (21,5% в 2006–2009 гг., 32,1% в 2010–2013 гг., 33,1% в 2014–2017 гг.) и ко-тримоксазолу (16,6% в 2006–2009 гг., 29,1% в 2010–2013 гг., 33,7% в 2014–2017 гг.) [14], что свидетельствует о невозможности использования данных препаратов для эмпирической терапии пневмококковых инфекций.

Несмотря на то что хлорамфеникол сохраняет высокую активность в отношении *S. pneumoniae* (7,1% резистентных штаммов в 2006–2009 гг., 1,7% – в 2014–2017 гг.), неблагоприятный профиль безопасности ограничивает применение данного препарата для терапии пневмококковых менингитов, за исключением случаев, когда нет альтернативы.

**Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.**

## Литература

- O'Brien K.L., Wolfson L.J., Watt J.P., Henkle E., Deloria-Knoll M., McCall N., et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009;374(9693):893-902. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6
- Kolditz M., Tesch F., Mocke L., Höffken G., Ewig S., Schmitt J. Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: a population based cohort study. *Respir Med*. 2016;121:32-38. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.10.015
- Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration; Kyu H.H., Pinho C., Brown J.C., Bertozzi-Villa A., Charlson F.J., et al. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013: findings from the global burden of disease 2013 study. *JAMA Pediatr*. 2016;170(3):267-287. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.3886
- Handbook of microbiological media. By Roland M. Atlas. – 2<sup>nd</sup> ed.: CRS Press; 1997. 1946 p.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver.9.0, 2019. Available at: [www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v9.0](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v9.0).
- GOST R ISO 20776-1-2010. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems. Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices. Part 1. Reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. Russian. (Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни.)
- ISO 20776-1:2006 "Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems – Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Reference method for testing the *in vitro* activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases".
- Zhang Z., Chen M., Yu Y., Pan S., Liu Y. Antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected globally between 2015 and 2017 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). *Infect Drug Resist*. 2019;12:1209-1220. DOI: 10.2147/IDR.S203121
- Torunkuney D., Zemlickova H., Maruscak M., Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in the Czech Republic. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(Suppl. 5):v22-v27. DOI: 10.1093/jac/dky067
- Torunkuney D., Papaparaskevas J., Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Greece. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(Suppl. 5):v36-v42. DOI: 10.1093/jac/dky068
- Torunkuney D., Nica M., Nistor I., Vatcheva-Dobrevska R., Petrovic V., Stoica A., et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Bulgaria, Romania, Serbia and Croatia. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(Suppl. 5):v2-v13. DOI: 10.1093/jac/dky066
- Torunkuney D., Pertseva T., Bratus E., Dziublik A., Yachnyk V., Liskova A., et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Ukraine and the Slovak Republic. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(Suppl. 5):v28-v35. DOI: 10.1093/jac/dky069
- Torunkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M., Sidorenko S., Kozhevnikov R., Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Russia. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(Suppl. 5):v14-v21. DOI: 10.1093/jac/dky065
- Kozlov R.S., Sivaya O.V., Kretchikova O.I., Ivanchik N.V. 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):329-341. Russian. (Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010;12(4):329-341.)