

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.98-02:616.24-002-08

**КАЧАНКО**  
**Елена Федоровна**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ  
ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ,  
ВЫЗВАННЫХ S. PNEUMONIAE И H. INFLUENZAE**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Минск 2019

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Карпов Игорь Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Василевский Игорь Вениаминович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Красавцев Евгений Львович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 29 марта 2019 года в 12<sup>00</sup> часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovets@bsmu.by, телефон: 8 (017) 277 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_\_» февраля 2019 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций Д 03.18.04,  
кандидат медицинских наук, доцент



А.П. Музыченко

## ВВЕДЕНИЕ

*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) и *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) являются основными возбудителями внебольничных инфекций дыхательных путей. Частота выделения пневмококка зависит от используемых микробиологических методов, возраста пациентов, условий окружающей среды, присутствия специфических антител, появившихся после предшествующих пневмококковых инфекций. В последние годы наблюдается рост устойчивости пневмококка к антибактериальным лекарственным средствам, что в свою очередь оказывает влияние на их выбор для эмпирической терапии. Для оптимизации терапии пневмококковых инфекций требуются достоверные локальные данные о резистентности возбудителя к антимикробным лекарственным средствам, которые могут быть получены путем постоянного мониторинга резистентности пневмококка.

Первым этапом развития пневмококковых инфекций является колонизация, поэтому особую ценность приобретают проспективные исследования пневмококкового носительства в организованных коллективах [Т. Cherian, 1994; В.М. Семенов и соавт., 2009]. Дополнительную ценность такому исследованию придает тот факт, что именно назофарингеальные штаммы в процессе эволюции первыми приобретают устойчивость к антимикробным лекарственным средствам [К. Klugman, 1990; В.М. Семенов и соавт., 2009]. Вторым по значимости респираторным патогеном является *H. influenzae*. Необходимо отметить, что вариант клинической формы гемофильной инфекции зависит от возраста.

Таким образом, учитывая решающее значение эмпирической терапии в лечении внебольничной респираторной инфекции, важным является правильный выбор наиболее эффективных лекарственных средств. Этот выбор должен основываться на знании локальной структуры и фенотипов резистентности.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с крупными научными программами (проектами и темами)**

Диссертационная работа выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» на 2006–2016 гг. «Комплексное изучение этиопатогенетических и клинических аспектов в современной инфектологии», номер государственной регистрации в государственном реестре государственного учреждения «Белорусский

институт системного анализа и информационного обеспечения научно-технической сферы» – 20093140 от 23.11.2009 года. А также в рамках проспективного многоцентрового микробиологического исследования ПеГАС-III, которое проводилось НИИ антимикробной химиотерапии и Научно-методическим центром Минздравсоцразвития России по мониторингу антибиотикорезистентности г. Смоленска, в соответствии с программой ВОЗ.

### **Цель и задачи исследования**

*Цель исследования:* оптимизация этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей, вызванных *S. pneumoniae* и *H. Influenzae* по результатам мониторинга резистентности этих возбудителей, а также повышение эффективности профилактики пневмококковой инфекции на основании серотипирования пневмококков за период 2006–2016 гг.

#### *Задачи исследования:*

1. Определить фенотипы резистентности штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, выделенных из носоглотки здоровых носителей. Оценить закономерности изменения фенотипов резистентности.

2. На основании изучения чувствительности и резистентности инвазивных и неинвазивных штаммов *S. pneumoniae* к антибактериальным лекарственным средствам и оценки клинической эффективности антибиотиков установить наиболее целесообразные схемы антибактериальной терапии инфекций, вызванных данным микроорганизмом в современных условиях.

3. Разработать рекомендации по рациональной антибактериальной терапии внебольничных респираторных инфекций, вызванных *S. pneumoniae* и *H. influenzae* на основании изучения фенотипов резистентности микроорганизмов.

4. Определить серотипы штаммов *S. pneumoniae*. Провести сравнительную оценку серотипов выделенных пневмококков и зарегистрированных в Республике Беларусь пневмококковых вакцин.

**Объект исследования:** 502 пациента с внебольничными инфекциями дыхательных путей, вызванных *S. pneumoniae* или колонизацией внебольничными штаммами *S. pneumoniae* и *H. influenzae*; 102 изолята *S. pneumoniae*, выделенных от данных пациентов.

**Предмет исследования:** спектр и антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей; эффективность режимов антибактериальной терапии и профилактики внебольничных инфекций дыхательных путей; штаммы *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, к которым проводилось определение чувствительности антибактериальных лекарственных средств.

**Научная новизна.** Определен спектр и антибиотикорезистентность основных возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей

(*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) в современных условиях в Республике Беларусь. Проведено определение антибиотикорезистентности инвазивных и неинвазивных штаммов пневмококка в современных условиях, что является основой назначения антибактериальных лекарственных средств.

Выявлена тенденция к нарастанию резистентности пневмококка к макролидным антибиотикам в современных условиях.

Изучена эпидемиология серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих на территории Республики Беларусь среди взрослых пациентов, что может повлиять на выработку вакцинальной стратегии в современных условиях.

Определены фенотипы резистентности у пациентов с внебольничной инфекцией дыхательных путей, вызванной *H. influenzae*, что является основой антибактериальной терапии данного вида инфекций.

Разработаны режимы рациональной антибактериальной терапии и профилактики внебольничных инфекций дыхательных путей в Республике Беларусь.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Основными респираторными возбудителями внебольничных инфекций дыхательных путей, колонизирующими носоглотку взрослых в закрытых коллективах, являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Фенотипы резистентности в отношении клинически значимых антибиотиков ( $\beta$ -лактамы, макролиды, респираторные фторхинолоны) не имели существенных различий за исследуемый период.

2. Фенотипы резистентности штаммов пневмококков характеризуются сохранением их чувствительности к  $\beta$ -лактамным антибиотикам (к пенициллину – 95%, амоксициллину – 100%, цефтриаксону – 100%, эртапенему – 100%). Имеет место высокий уровень резистентности *S. pneumoniae* к тетрациклам и ко-тримоксазолу – 30,8% и 38,5% соответственно. Имеется тенденция к формированию резистентности к макролидам у инвазивных штаммов пневмококка, доказательством чего является выделение 30,8% инвазивных штаммов пневмококка, резистентных к азитромицину и кларитромицину. Использование цефалоспоринов третьего поколения обосновано при инвазивных формах пневмококковой инфекции, в том числе при бактериальных менингитах.

3. Фенотипы резистентности *H. influenzae* характеризуются сохранением их чувствительности к  $\beta$ -лактамным антибиотикам (амоксициллину – 98,5%, цефотаксиму – 100%), макролидам (азитромицину – 100%, кларитромицину – 98,5%), хлорамфениколу – 99,7%; левофлоксацину – 99,7%. Сравнительно высокий уровень резистентности изучаемого возбудителя к ко-тримоксазолу (22,2%), исключает его применение в качестве этиотропной терапии инфекций, вызванных *H. influenzae*.

4. Преобладающими серотипами *S. pneumoniae* в Беларуси явились: 3 (13,0%), 19F (5,5%), 9N (5,0%), 8 (5,0%), 19A (2,5%), что необходимо учитывать при вакцинации клинических групп риска. Пневмококки с серотипами, входящими в состав используемых в Республике Беларусь вакцин или перекрестно реагирующими с ними, составили 44,4%.

**Личный вклад соискателя ученой степени.** Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором. Тема диссертационного исследования, цель, задачи и методологические подходы сформулированы соискателем совместно с научным руководителем.

Планирование и выполнение основных этапов клинического исследования проведены лично автором. Соискатель самостоятельно проводила оценку эффективности проводимой терапии, наличия факторов риска, принимала участие в ведении пациентов с внебольничными инфекциями, вызванными *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, в организациях здравоохранения г. Минска, что отражено в публикациях [7, 8, 10, 11, 12, 13, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23], написанных в соавторстве с научным руководителем, личный вклад соискателя – 95%. Идентификация возбудителя и определение его чувствительности к антимикробным лекарственным средствам методом разведений в бульоне нашли отражение в публикациях [1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 12, 13, 14, 16, 20, 21, 22, 23], личный вклад соискателя – 95%. Определение серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих в Беларуси, нашло отражение в следующих публикациях [15, 16, 23], личный вклад соискателя – 95%. На основании проведенного исследования разработаны 2 инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь: «Антибактериальная терапия сепсиса» [22], вклад соискателя составил 45% и «Метод организации диагностики, лечения и профилактики внебольничных инфекций дыхательных путей, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*» [23], вклад соискателя составил 95%.

#### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследований, включенные в диссертацию, доложены и обсуждены на: IV съезде врачей-инфекционистов Республики Беларусь (1997); V съезде врачей-инфекционистов Республики Беларусь (2003); VI Европейском конгрессе по химиотерапии и инфекциям (Флоренция, Италия, 2004); VII Международном конгрессе по антимикробной терапии (Москва, Российская Федерация, 2005); городском научно-практическом семинаре для врачей-инфекционистов (2013); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инфекционный эндокардит: современные проблемы эпидемиологии, диагностики и рациональной терапии» (2014); обществе врачей-инфекционистов Минска (2015); XXVI Европейском

конгрессе клинической микробиологии и инфекционистов (Амстердам, Нидерланды, 2016).

Результаты исследования внедрены в лечебную практику учреждений здравоохранения Минска и Минской области, учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последиplomного образования».

### **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано: 17 статей в рецензируемых научных журналах (в соответствии с пунктом 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь) общим объемом 3,276 авторских листа; 2 статьи в научных сборниках и материалах конференций; 5 тезисов докладов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 183 источника (на русском языке – 49, на иностранном языке – 134), списка публикаций соискателя. Диссертация изложена на 136 страницах компьютерного текста и включает 11 таблиц, 74 рисунка.

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

### **Клиническая характеристика пациентов и методов исследования**

Настоящее диссертационное исследование проводилось в 2006–2016 гг. Объектом исследования стали 102 пациента с внебольничными инфекциями дыхательных путей, вызванными *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, которые были госпитализированные в стационары г. Минска.

С целью оценки и прогнозирования ситуации развития антибиотикорезистентности основных респираторных патогенов также было проведено обследование закрытых организованных коллективов (коллектив № 1 и № 2). В исследование были включены мужчины, которые находились в закрытом коллективе год и более. Обследовано 250 человек из закрытого коллектива № 1. Было выделено 186 штаммов *S. pneumoniae* и 210 штаммов *H. influenzae*. Также обследовано 150 человек закрытого коллектива № 2, от которых выделено 76 штаммов *S. pneumoniae* и 116 штаммов *H. influenzae*.

Первичное исследование патологического материала и идентификация возбудителя проводились на базе микробиологической лаборатории ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии», а также на базе

городской клинической инфекционной больницы г. Минска. Все штаммы, идентифицированные как *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, были повторно реидентифицированы в НИИ антимикробной химиотерапии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Смоленск, РФ), где проводилась их окончательная идентификация, определение чувствительности и резистентности к антимикробным лекарственным средствам.

Критериями внебольничного происхождения выделенных клинических изолятов служили: выделение возбудителей из материала, взятого менее чем через 48 часов после поступления пациента в организацию здравоохранения; отсутствие сведений об инфицировании пациента *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в течение предыдущих 3 месяцев перед настоящей госпитализацией, а также отсутствие сведений о перенесенном респираторном заболевании в предыдущие 3 месяца.

Мужчины среди пациентов с *S. pneumoniae* и *H. influenzae*-ассоциированными инфекциями составляли 60% (61 человек), женщины – 40% (41 человек). Медиана возраста указанных пациентов составляла 56 лет (P<sub>25</sub>–P<sub>75</sub>: 45–68 лет). Пациенты, включенные в исследование, находились на лечении в десяти больничных организациях здравоохранения города Минска (центры № 1–10). Абсолютное большинство пациентов с инфекциями, вызванными *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, на момент выделения возбудителя находились в отделениях терапевтического профиля (пульмонологическое, терапевтическое и неврологические отделения) – 69%, в отделениях интенсивной терапии и реанимации – 31%. Медиана продолжительности госпитализации для пациентов с заболеваниями, вызванными *S. pneumoniae*, включенными в исследование, составляла 27 койко-дней (P<sub>25</sub>–P<sub>75</sub>: 14–45 койко-дней), медиана длительности пребывания в ОРИТ – 14 койко-дней (P<sub>25</sub>–P<sub>75</sub>: 9–28 койко-дней).

В соответствии с рекомендациями CLSI/NCCLS 2011 года исследование чувствительности *S. pneumoniae* с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) проводили методом микроразведения в катион-сбалансированном бульоне Мюллера–Хинтон (BBL, США) с добавлением лизированной лошадиной крови (итоговая концентрация 5%). Бактериологическое исследование проводилось по принятым стандартам. В центральной лаборатории для субкультивирования *S. pneumoniae* использовали колумбийский агар [bioMerieux, Франция] с добавлением 5% дефибринированной лошадиной крови. Инкубация проводилась в атмосфере с повышенным содержанием CO<sub>2</sub> (5%) при температуре +35°C в течение 24 ч. Реидентификация пневмококков осуществлялась на основе морфологии



колоний на кровяном агаре, наличия  $\alpha$ -гемолиза, чувствительности к оптохину, лизиса в присутствии солей желчных кислот с 10% раствором дезоксихолата натрия (Sigma, США) и/или положительных результатов латекс-агглютинации с использованием набора «Slide Pneumo-Kit» (bioMerieux, Франция). Определялась чувствительность *S. pneumoniae* к 22 антимикробным лекарственным средствам: пенициллину, амоксициллину, цефтриаксону, цефиксиму, цефтибутену, эритромицину, азитромицину, кларитромицину, мидекамицину ацетату, клиндамицину, джозамицину, спирамицину, левофлоксацину, моксифлоксацину, ципрофлоксацину, гемифлоксацину, тетрациклину, хлорамфениколу, триметоприму/сульфаметоксазолу, ванкомицину, линезолиду и эртапенему.

Обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием программ Microsoft Excel (Microsoft<sup>®</sup>, Соединенные Штаты Америки), Statistica v.6.0 (StatSoft<sup>®</sup>, Соединенные Штаты Америки), Primer of Biostatistics v.4.03 by Stanton A. Glantz (McGrawHill<sup>®</sup>, Соединенные Штаты Америки). Результаты всех этапов исследования признавались статистически достоверными, если значение ошибки 1-го рода (p) было меньше 0,05.

### Результаты собственных исследований

#### Клинические особенности инфекций, вызываемых *S. pneumoniae*

В исследование было включено 502 человека. У 102 пациентов (20,3%), включенных в исследование, были зарегистрированы *S. pneumoniae*-ассоциированные инфекции. Мужчины среди пациентов с *S. pneumoniae*-ассоциированными инфекциями составляли 60% (61 человек), женщины – 40% (41 человек). Абсолютное большинство пациентов с инфекциями, вызванными *S. pneumoniae*, на момент выделения возбудителя находились в отделениях терапевтического профиля – 69%, в ОРИТ – 31%. В структуре инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, преобладали инфекции дыхательных путей (68%), а именно: ХОБЛ – 16%, пневмония – 43%, болезни ЛОР-органов – 9%. Инфекции ЦНС наблюдались в 21% случаев, сепсис – в 11% случаев (рисунок 1).

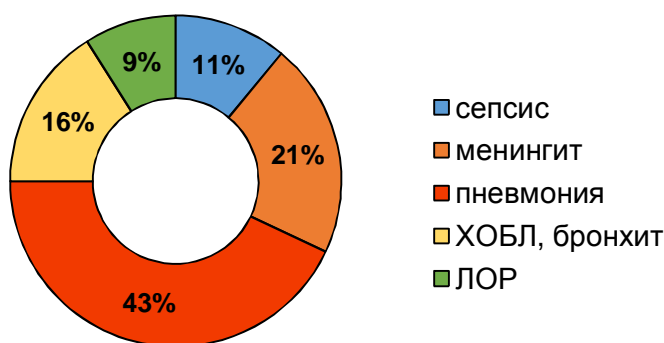


Рисунок 1. – Структура инфекций, вызываемых *S. pneumoniae* (n=102)

Таким образом, в структуре внебольничных *S. pneumoniae*-ассоциированных инфекций преобладают инфекции верхних и нижних дыхательных путей (68% от всех клинических случаев).

### **Влияние адекватности эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии на исходы инфекций, вызванных *S. pneumoniae***

В группе пациентов с благоприятным клиническим исходом инфекции в течение 30 дней от момента выделения *S. pneumoniae* адекватная эмпирическая антибактериальная терапия имела место у 85 пациентов, в группе неблагоприятных клинических исходов – у 2 пациентов.

Учитывая тот факт, что этиотропная антимикробная терапия оказывает значительное влияние на исход заболевания при инфекциях, вызванных *S. pneumoniae*, все пациенты, включенные в исследование на данном этапе, были распределены в зависимости от её адекватности. Группу пациентов, которым проводилась адекватная этиотропная терапия, составили 85 человек, неадекватная – 17 человек.

Обе группы были также сравнимы по половозрастному составу и удельному весу пациентов, госпитализированных в ОРИТ. Медиана возраста пациентов в группе адекватной терапии составила 58 лет ( $P_{25}$ – $P_{75}$ : 39–68 лет), в группе неадекватной терапии – 54,5 года ( $P_{25}$ – $P_{75}$ : 46–63 года). Мужчины составляли 62,2% и 74% в первой и второй группе соответственно ( $Z=0,94$ ;  $p=0,35$ ).

Удельный вес пациентов, госпитализированных в ОРИТ, в группе адекватной этиотропной терапии *S. pneumoniae*-ассоциированных инфекций – 25,7%, неадекватной – 78% ( $Z=-0,01$ ;  $p=0,996$ ).

Было установлено, что проведение адекватной антипневмококковой терапии достоверно снижает продолжительность госпитализации в ОРИТ у пациентов с *S. pneumoniae*-ассоциированными инфекциями.

### **Характеристика чувствительности внебольничных изолятов *S. pneumoniae* к антимикробным лекарственным средствам**

В исследование были включены 102 внебольничных изолята *S. pneumoniae*. В 68% случаев пневмококки были выделены из респираторных образцов: 57 штаммов (56,5%) – мокрота, 12 (11,5%) – аспират синуса.

Из стерильных в норме локусов получено 32% изолятов: 27 (26,9%) – кровь, 6 (5,1%) – ликвор. Структура клинического материала, из которого были выделены исследованные штаммы *S. pneumoniae*, представлена на рисунке 2.

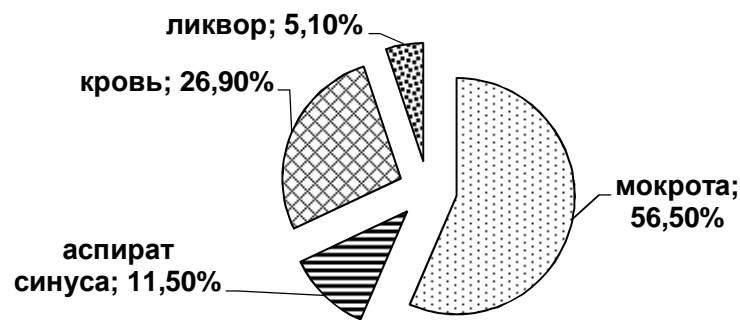


Рисунок 2. – Структура клинического материала, из которого был выделен *S. pneumoniae*

Важная роль в прогнозировании ситуации с резистентностью принадлежит распределению штаммов по значениям минимальной подавляющей концентрации (МПК). Из всех исследованных пневмококков 30,8% штаммов обладали устойчивостью к трем и более классам антибиотиков. Имела место одновременная устойчивость к 14- и 15-членным макролидам, триметоприму/сульфаметоксазолу, хлорамфениколу, тетрациклину, реже – к пероральным цефалоспорином III поколения (цефиксиму и цефтибутену). Все полирезистентные штаммы сохраняли 100% чувствительность к гемифлоксацину, моксифлоксацину, левофлоксацину, амоксициллину, цефтриаксону, эртапенему, линезолиду и ванкомицину. Данные по резистентности представлены на рисунке 3.

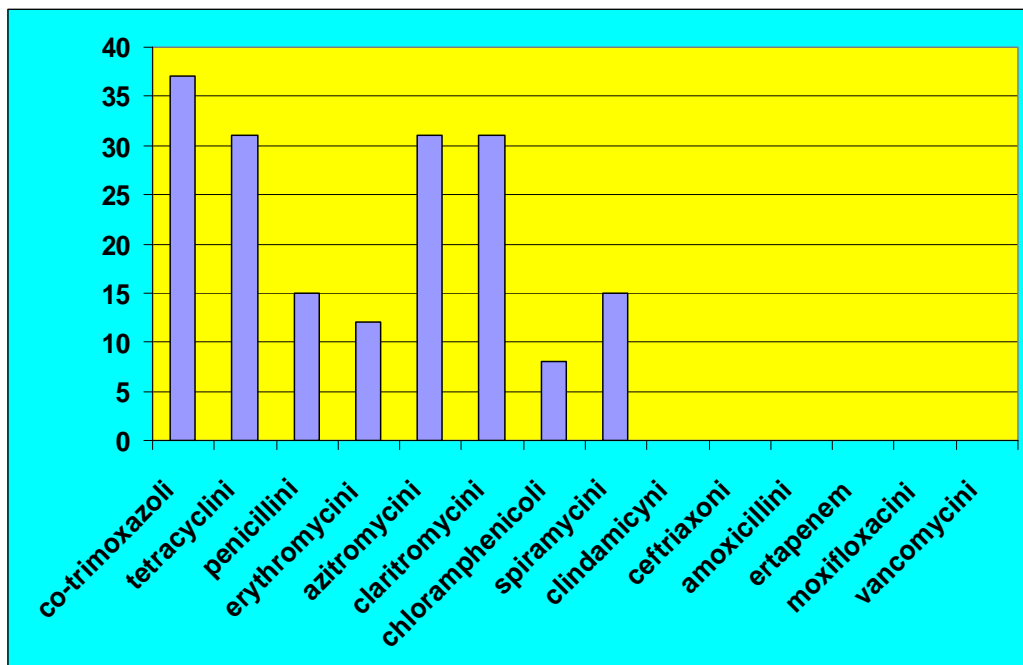


Рисунок 3. – Данные по общей резистентности *S. pneumoniae*

В настоящее время пенициллины, цефалоспорины с высокой антипневмококковой активностью (например, цефтриаксон), линкозамиды, «респираторные фторхинолоны» (гемифлоксацин, моксифлоксацин

и левофлоксацин) сохраняют высокую активность в отношении пневмококков, и могут быть рекомендованы для эмпирической и этиотропной терапии пневмококковых инфекций в качестве лекарственных средств выбора. Из макролидов наиболее высокой активностью в отношении пневмококков обладают 16-членные макролиды. Все тестированные изоляты были чувствительными к респираторным фторхинолонам (гемифлоксацину, моксифлоксацину, левофлоксацину), клиндамицину, джозамицину, амоксициллину, цефтриаксону, эртапенему, ванкомицину и линезолиду. Наименьшей активностью среди всех исследованных лекарственных средств обладают триметоприм/сульфаметоксазол и тетрациклин, нечувствительными к которым являются 38,5% и 30,8% штаммов соответственно.

#### **Исследование назофарингеального носительства *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, определение чувствительности к антимикробным лекарственным средствам**

За период с 2006 по 2016 гг. обследовано 400 человек из двух закрытых коллективов: из первого закрытого коллектива выделено 186 штаммов *S. pneumoniae* и 210 штаммов *H. influenzae*, из второго закрытого коллектива – 76 штаммов *S. pneumoniae* и 116 штаммов *H. influenzae*.

В настоящее время пенициллины, цефалоспорины с антипневмококковой активностью, линкозамиды, «респираторные фторхинолоны» (гемифлоксацин, моксифлоксацин и левофлоксацин) сохраняют высокую активность в отношении пневмококков и могут быть рекомендованы для эмпирической и этиотропной терапии пневмококковых инфекций в качестве лекарственных средств выбора. Все тестированные изоляты были чувствительными к гемифлоксацину, моксифлоксацину, левофлоксацину, клиндамицину, амоксициллину, цефтриаксону, эртапенему, ванкомицину и линезолиду. Наименьшей активностью среди всех исследованных лекарственных средств обладают триметоприм/сульфаметоксазол и тетрациклин. Нечувствительными к триметоприм/сульфаметоксазолу являются 13% штаммов в первом случае и 26% – во втором, к тетрациклину – 18% и 11% соответственно. Наименьшей активностью среди всех исследованных лекарственных средств по отношению к гемофильной палочке обладает триметоприм/сульфаметоксазол, нечувствительными к которому оказались 22,2% штаммов, что в сочетании с его фармакодинамическими характеристиками свидетельствует о невозможности использования этого антибиотика в качестве потенциального лекарственного средства эмпирической терапии гемофильных инфекций в настоящее время.

### **Серотипы *S. pneumoniae*, циркулирующие в Беларуси, выделенные у носителей их организованных коллективов и пациентов с неинвазивными и инвазивными формами инфекций**

На долю примерно 20 серотипов приходится более 80% случаев инвазивных пневмококковых инфекций во всех возрастных группах; 13 (1, 5, 6А, 6В, 14, 19F, 23F) наиболее часто встречающихся серотипов ответственны не менее чем за 70–75% случаев инвазивной инфекции у детей. В то время как большое разнообразие серотипов вызывает неинвазивные заболевания типа среднего отита и синуситов, серотипы 1, 5, 6А, 6В, 14, 19F и 23F обычно вызывают ИПИ среди детей в возрасте до 5 лет. Так, серотипы 1, 5 и 14 вместе по всем регионам ассоциируются с 28–43% ИПИ и с 30% ИПИ в 20 из наиболее бедных стран мира, а серотипы 23F и 19F ответственны за 9–18% случаев ИПИ в мире. Серотип 18С широко распространен в регионах с большим числом стран с высокими доходами (Европа, Северная Америка). Некоторые серотипы, такие как 6В, 9V, 14, 19А, 19F и 23F, ассоциируются с резистентностью к медицинским лекарственным средствам [McIntosh, 2011].

Специфическая профилактика, основанная на использовании вакцин, в состав которых входят наиболее актуальные серотипы пневмококка, способствует не только снижению заболеваемости, но и ограничению циркуляции устойчивых к антибиотикам пневмококков.

В современных условиях для профилактики инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, в мире применяют вакцины двух типов – полисахаридную вакцину (в состав входят 23 серотипа) и 3 конъюгированные вакцины (7-, 10- и 13-валентную конъюгированную вакцину (ПКВ7, ПКВ10 и ПКВ13) [McIntosh, 2011]. Конъюгированные вакцины различаются количеством серотипов пневмококка, белком-конъюгатом и количеством полисахарида для каждого конъюгата.

В Республике Беларусь вакцина рекомендована для детей первого года жизни с повышенным риском развития пневмококковых инфекций (хронические заболевания печени, почек, сердца и легких, иммунодефицитные состояния, муковисцидоз). Основным недостатком полисахаридной вакцины является ее низкая эффективность среди детей первых 2 лет, так как капсульный полисахарид является тимус-независимым антигеном, не формирует иммунологической памяти и практически не иммуногенен для детей первых лет жизни. Поэтому в настоящее время используют так называемые конъюгированные пневмококковые вакцины (ПКВ), в которых типоспецифический полисахарид соединен с белковым носителем (дифтерийным или столбнячным анатоксинами, протективными белками других патогенов) [Костюкова Н.Н., Бехало В.А., 2014]. С 2012 года

предусмотрено включение вакцинации против пневмококка в Национальный календарь прививок Республики Беларусь.

Вместе с тем на фоне снижения заболеваемости инфекциями, вызываемыми «вакцинными» серотипами, отмечается возрастание роли «невакцинных» серотипов [Huang, 2009, Jefferies, 2010].

Одной из задач исследования явилось изучение серотипов клинических и колонизирующих штаммов *S. pneumoniae*, циркулирующих в Беларуси, выделенных у пациентов в разных возрастных группах. В исследование включено 314 штаммов *S. pneumoniae*, полученных от пациентов в возрасте от 0 до 90 лет. Проводился отбор клинически значимых штаммов, а также штаммов, выделенных из назофарингеальных мазков здоровых носителей (таблица 1).

Таблица 1. – Структура штаммов *S. pneumoniae*, включенных в исследование (n=314)

Носительство, n (%)	Клинический материал, n=276		
	Неинвазивные, n (%)		Инвазивные, n (%)
	пневмонии	ОСО	
236 (75,2)	42 (13,4)	17 (5,4)	19 (6,0)

Серотипирование штаммов *S. pneumoniae* проводилось с помощью 14 пуловых, 21 групповых диагностических сывороток PNEUMOTEST-LATEX (Statens Serum Institut, Копенгаген, Дания). Преобладающими серотипами *S. pneumoniae* у носителей в Беларуси явились: 3 (13,0%), 19F (5,5%), 9N (5,0%), 8 (5,0%), 19A (2,5%) (рисунок 4).

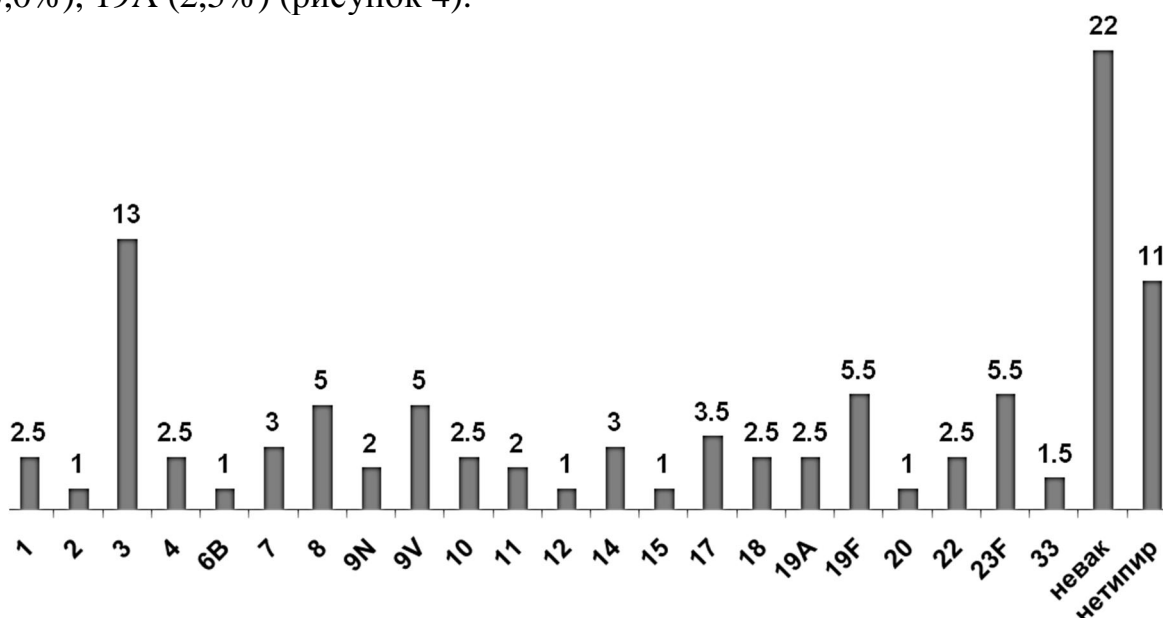


Рисунок 4. – Распределение серотипов *S. pneumoniae* в назофарингеальных образцах, %

Таким образом, 7-валентная и 13-валентная вакцины перекрывали спектр 30,05% и 46,0% серотипов исследованных штаммов *S. pneumoniae* в Беларуси, соответственно (таблица 2).

Таблица 2. – Сравнительная характеристика серотипов *S. pneumoniae*, входящих в состав пневмококковых вакцин

7-валентная вакцина		10-валентная вакцина		13-валентная вакцина	
4 серотип	2,5%	1 серотип	2,5%	1 серотип	2,5%
6В серотип	1,0%	4 серотип	2,5%	3 серотип	13,0%
9V серотип	5,0%	5 серотип	0 (0%)	4 серотип	2,5%
14 серотип	3,0%	6В серотип	1,0%	5 серотип	0%
18С серотип	2,5%	7F серотип	3,0%	6А серотип	8,3%
19F серотип	5,5%	9V серотип	5,0%	6В серотип	19,4%
23F серотип	5,5%	14 серотип	3,0%	7F серотип	3,0%
		18С серотип	2,5%	9V серотип	5,0%
		19F серотип	5,5%	14 серотип	3,0%
		23F серотип	5,5%	18С серотип	2,5%
				19А серотип	2,5%
				19F серотип	5,5%
				23F серотип	5,5%
<b>ВСЕГО</b>	<b>25,0%</b>		<b>30,5%</b>		<b>46%</b>

В настоящее время в Беларуси циркулируют все серотипы пневмококков, входящих в состав 7- и 13-валентных конъюгированных пневмококковых вакцин. Целью дальнейшего исследования может быть изучение влияния ПКВ 13 в сравнении ПКВ 7 на носительство пневмококков, поскольку эти данные определяют популяционный иммунитет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Основными проблемами устойчивости пневмококков в Беларуси являются резистентность к тетрациклинам и триметоприму/сульфаметоксазолу, отмеченная у 30,8 % и 38,5% штаммов соответственно, что свидетельствует о нецелесообразности их использования в качестве эмпирической терапии пациентов с внебольничными инфекциями дыхательных путей. Фенотипы резистентности среди назофарингеальных штаммов и клинических штаммов *S. pneumoniae* существенно не отличаются. Сохраняющаяся чувствительность к 16-членным макролидам (100%) и выявленная тенденция к резистентности к 14- и 15-членным макролидам у инвазивных штаммов (нечувствительными к азитромицину и кларитромицину оказались 30,8% штаммов) свидетельствует о необходимости тщательного мониторинга антибиотикорезистентности в отношении последних [1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 20, 21, 23].

2. Мониторинг антибиотикорезистентности неинвазивных штаммов *S. pneumoniae* целесообразно проводить один раз в четыре-пять лет, так как на протяжении изучаемых лет не выявлено существенных изменений фенотипов резистентности пневмококков к основным группам антибактериальных

лекарственных средств, применяемых для терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. Наиболее активными в отношении изученных штаммов *S. pneumoniae* являлись аминопенициллины (100%), ингибитор-защищенные пенициллины (100%) и респираторные фторхинолоны (100%). Высокая антибактериальная активность сохранялась у пенициллина (95% чувствительности в 2008 г. и 97% – в 2012 г.), а также у макролидов (чувствительность к эритромицину в 2008 и 2012 гг. составила 100%, нечувствительными к азитромицину и кларитромицину оказались 2% тестированных штаммов как в 2008 г., так и в 2012 г.) [1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 20, 21, 23].

3. Сохраняющаяся высокая чувствительность инвазивного пневмококка к цефалоспорином третьего поколения (МПК<sub>50</sub> составила 0,03 мг/л, МПК<sub>90</sub> – 0,06 мг/л) свидетельствует о возможности монотерапии гнойных менингитов пневмококкового генеза данной группой антибиотиков в монорежиме (цефтриаксон, цефотоксим). Лекарственные средства этой группы продемонстрировали высокую клиническую эффективность у пациентов с гнойным менингитом и сепсисом. В качестве альтернативного цефалоспорином средства может быть использован левомецетина сукцинат, сохраняющий чувствительность у 97% неинвазивных и 92,3% инвазивных штаммов [1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23].

4. В настоящее время респираторные инфекции, вызываемые *H. influenzae*, сохраняют чувствительность к аминопенициллинам, что подтверждается клиническим (99%) и бактериологическим (98,5%) эффектом терапии лекарственными средствами данной группы. Защищенные аминопенициллины и респираторные фторхинолоны демонстрировали МПК<sub>50</sub> – 0,25 и 0,015 МПК<sub>90</sub> – 0,5 и 0,03 соответственно. Сохранялась высокая резистентность к триметоприму/сульфаметоксазолу у 22,3% изученных штаммов. С учетом высокой чувствительности штаммов *H. influenzae* к цефалоспорином третьего поколения (цефотаксим – 100%) данная группа антибиотиков является приоритетной для лечения тяжелых форм заболевания [1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 20, 21, 23].

5. Преобладающими серотипами *S. pneumoniae* в Беларуси явились: 3 (13,0%), 19F (5,5%), 9N (5,0%), 8 (5,0%), 19A (2,5%), что необходимо учитывать при вакцинации клинических групп риска. Пневмококки с серотипами, входящими в состав используемых в Республике вакцин или перекрестно реагирующими с ними, составили 44,4%. Таким образом, 7-валентная и 13-валентная вакцины частично перекрывали спектр серотипов исследованных местных штаммов *S. pneumoniae* в Беларуси [15, 16, 17, 23].



### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Для проведения эмпирической и этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей в качестве лекарственных средств выбора могут использоваться пенициллины, цефалоспорины с высокой антипневмококковой активностью (например, цефтриаксон), линкозамиды, «респираторные фторхинолоны» (гемифлоксацин, моксифлоксацин и левофлоксацин) ввиду высокой активности в отношении пневмококков и *H. influenzae* [22, 23]. Из макролидов наиболее высокой активностью в отношении пневмококков обладают 16-членные макролиды [23].

2. Наименьшей активностью среди всех исследованных лекарственных средств обладают триметоприм/сульфаметоксазол и тетрациклин, нечувствительными к которым являются, соответственно, 38,5% и 30,8% штаммов, что в сочетании с их фармакодинамическими характеристиками свидетельствует о невозможности их использования в качестве потенциальных лекарственных средств эмпирической терапии пневмококковых инфекций в настоящее время [23].

3. Анализ проведенного серотипирования пневмококков показал, что в Республике Беларусь преобладали следующие серотипы: 3 (13,0%), 19F (5,5%), 9N (5,0%), 8 (5,0%), 19A (2,5%). Используемые в республике 7-валентная и 13-валентная конъюгированные вакцины перекрывают спектр исследованных серотипов в 44,4%, что необходимо учитывать при специфической профилактике пневмококковых инфекций [23].

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ****Статьи в рецензируемых научных журналах**

1. Карпов, И. А. Общие особенности антибактериальных препаратов / И. А. Карпов, Е. Ф. Качанко // Мед. панорама. – 2005. – № 9. – С. 16–20.
2. Качанко, Е. Ф. Современный взгляд на использование макролидов в терапии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей / Е. Ф. Качанко, И. А. Карпов // Рецепт. – 2005. – № 5. – С. 79–87.
3. Качанко, Е. Ф. Место линкозамидов в современной антибактериальной терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей / Е. Ф. Качанко, И. А. Карпов // Мед. новости. – 2006. – № 3. – С. 67–70.
4. Карпов, И. А. Приверженность к антибактериальной терапии при назначении коротких курсов антибиотиков в лечении заболеваний дыхательных путей инфекционного характера / И. А. Карпов, Е. Ф. Качанко // Мед. новости. – 2007. – № 6. – С. 71–74.
5. Карпов, И. А. Современные аспекты клинического применения азитромицина / И. А. Карпов, Е. Ф. Качанко // Мед. новости. – 2007. – № 6. – С. 56–60.
6. Качанко, Е. Ф. Левофлоксацин: новые возможности терапии / Е. Ф. Качанко, И. А. Карпов // Мед. панорама. – 2007. – № 3. – С. 68–71.
7. Качанко, Е. Ф. Механизмы бактериальной интоксикации / Е. Ф. Качанко, И. А. Карпов // Мед. новости. – 2007. – № 13. – С. 20–21.
8. Карпов, И. А. Резистентные грамположительные возбудители: роль определения чувствительности к антибиотикам и режимов дозирования в прогнозировании клинической эффективности терапии / И. А. Карпов, Е. Ф. Качанко // Мед. панорама. – 2008. – № 11. – С. 68–70.
9. Качанко, Е. Ф. Макролиды: препараты выбора или альтернатива в терапии пневмококковых инфекций / Е. Ф. Качанко // Мед. панорама. – 2008. – № 1. – С. 61–64.
10. Карпов, И. А. Лечение внебольничной пневмонии / И. А. Карпов, А. Н. Кирпиченко, Л. И. Деньга, Е. Ф. Качанко // Мед. новости. – 2008. – № 1. – С. 89–91.
11. Качанко, Е. Ф. Внебольничные инфекции дыхательных путей, вызванные *S. pneumoniae* и *H. influenzae*: этиология и патогенез / Е. Ф. Качанко // ARS medica. Искусство медицины. – 2010. – № 14. – С. 16–24.
12. Качанко, Е. Ф. Внебольничные инфекции дыхательных путей, вызванные *S. pneumoniae* и *H. influenzae*: диагностика и подходы к антибактериальной терапии / Е. Ф. Качанко, И. А. Карпов // ARS medica. Искусство медицины. – 2010. – № 14. – С. 25–34.

13. Исследование антимикробной резистентности клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в Республике Беларусь / Е. Ф. Качанко, И. А. Карпов, О. И. Кречикова, Н. В. Иванчик, Н. Н. Левшина // *ARS medica. Искусство медицины.* – 2011. – № 12. – С. 37–44.

14. Карпов, И. А. Кларитромицин: возможности клинического использования / И. А. Карпов, Е. Ф. Качанко // *Мед. новости.* – 2012. – № 1. – С. 68–72.

15. Качанко, Е. Ф. Современные подходы к специфической профилактике пневмококковых инфекций / Е. Ф. Качанко, И. А. Карпов // *Здравоохранение.* – 2012. – № 10. – С. 60–63.

16. Качанко, Е. Ф. Внебольничные инфекции дыхательных путей, вызванные *S. pneumoniae* и *H. influenzae*: диагностика и подходы к антибактериальной терапии / Е. Ф. Качанко, И. А. Карпов // *Клин. инфектология и паразитология.* – 2013. – № 1. – С. 4–15.

17. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам серотипов *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих в различных регионах Беларуси и Украины, выделенных у детей до 5 лет и пациентов старше 65 лет / А. А. Муравьев, А. Н. Чагарян, Е. В. Братусь, Т. А. Перцева, И. А. Карпов, Е. Ф. Качанко // *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия.* – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 147–158

#### **Статьи в рецензируемых сборниках научных трудов конференций**

18. Качанко, Е. Ф. Комплексная оценка иммунологического состояния у лихорадящих больных / Е. Ф. Качанко, И. А. Карпов, О. М. Кудянова // IV съезд врачей-инфекционистов Республики Беларусь: сб. науч. тр. «Инфекционные болезни в современных условиях», Витебск, 17–18 сент. 1997 г. / Белорус. науч. о-во врачей-инфекционистов Респ. Беларусь; редкол.: А. А. Матвеев [и др.]. – Витебск, 1997. – С. 63–64.

19. Качанко, Е. Ф. Синдром интоксикации при бактериальных инфекциях / Е. Ф. Качанко, Н. Н. Юровский // *Инфекционные болезни человека: материалы V съезда инфекционистов Респ. Беларусь / Науч. о-во инфекционистов Респ. Беларусь; редкол.: И. А. Карпов [и др.].* – Минск, 2003. – С. 116.

#### **Тезисы докладов**

20. Kachanka, A. Profile of antibiotic resistance in *S. pneumoniae* for community-acquired pneumonia / A. Kachanka, I. Karpov, M. Kazatchenko // 6th European congress of chemotherapy and infection and the 24th Interdisciplinary meeting on anti-infection chemotherapy, Paris, 01–03 december 2004. – [Publ.] *Int. J. of Antimicrob. Agents.* – 2004. – Vol. 24, suppl. 2. – P. S138.

21. Kachanka, A. Nasopharyngeal carriage and antimicrobial resistance in isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Belarus [Electronic resource] / A. Kachanka, I. Karpov // 26th ESCMID 2016 : eposter, Amsterdam, 9–12 april 2016. – EV0195. – Mode of access: [https://www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_elibrary/material/?mid=4847](https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=4847)

### **Инструкции по применению**

22. Антибактериальная терапия сепсиса: инструкция по применению № 001-0114: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 12.03.2014 / И. А. Карпов, Ю. Л. Горбич, Н. В. Соловей, Т. Ф. Мигаль, А. Е. Кулагин, А. В. Бакштанович, Л. Н. Гавриленко, Н. Н. Левшина, Е. Ф. Качанко, А. В. Марочков. – Минск, 2014. – 14 с.

23. Метод организации диагностики, лечения и профилактики внебольничных инфекций дыхательных путей, вызываемых *S. pneumoniae* и *H. influenzae*: инструкция по применению №049-0615: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 17.06.2015 / Е. Ф. Качанко, И. А. Карпов. – Минск, 2015. – 14 с.

**Качанка Алена Фёдараўна**

**Сучасныя падыходы да этыятропнай тэрапіі пазабальнічных інфекцый  
дыхальных шляхоў, выкліканых *S. pneumoniae* і *H. influenzae***

**Ключавыя словы:** пазабальнічныя інфекцыі дыхальных шляхоў, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, антыбіётыкарэзістэнтнасць, антыбактэрыяльная тэрапія.

**Мэта работы:** удасканаленне этыятропнай тэрапіі пазабальнічных інфекцый дыхальных шляхоў, выкліканых *S. pneumoniae* і *H. influenzae*, на падставе вывучэння вынікаў маніторынгу рэзістэнтнасці гэтых узбуджальнікаў, а таксама ўдасканаленне прафілактыкі пнеўмакокавай інфекцыі на падставе сератыпавання пнеўмакокаў за апошнія гады.

**Метады даследавання:** клінічны, мікрабіялагічны, эпідэміялагічны, статыстычны.

**Атрыманя вынікі і іх навізна.** Сярод узбуджальнікаў пазабальнічных інфекцый дыхальных шляхоў у Рэспубліцы Беларусь пераважаюць грампазітыўныя мікраарганізмы, пры гэтым глабальныя паказчыкі ўстойлівасці пнеўмакока да пеніцыліна вагаюцца ад 5,8 да 54%, устойлівасць да макралідаў і хіналонаў таксама павялічваецца.

У дачыненні да пнеўмакока найменшай актыўнасцю сярод усіх даследаваных лекавых сродкаў валодаюць трымэтапрым/сульфаметаксазол і тэтрацыклін, неадчувальнымі да якіх з'яўляюцца, адпаведна, 38,5% і 30,8% штамаў, што сведчыць аб немагчымасці выкарыстання гэтых антыбіётыкаў у якасці патэнцыйных лекавых сродкаў эмпірычнай тэрапіі пнеўмакокавай інфекцыі ў цяперашні час.

Рэспіраторныя інфекцыі, выкліканыя *H. influenzae*, захоўваюць адчувальнасць да амінапеніцылінаў, што пацвярджаецца клінічным (99%) і бактэрыялагічным (98,5%) эфектам тэрапіі лекавымі сродкамі гэтай групы.

Распрацаваны рэкамендацыі па рацыянальнаму выбару рэжыму антыбактэрыяльнай тэрапіі пазабальнічных інфекцый дыхальных шляхоў.

Праведзена сератыпаванне штамаў *S. pneumoniae*, якія цыркулююць у Рэспубліцы Беларусь.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманя вынікі могуць быць выкарыстаны пры лячэнні і прафілактыцы бактэрыяльных пазабальнічных інфекцый дыхальных шляхоў, выкліканых *S. pneumoniae* і *H. influenzae*.

**Галіна прымянення:** інфекцыйныя хваробы, тэрапія, пульманалогія.

## РЕЗЮМЕ

**Качанко Елена Федоровна**

**Современные подходы к этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей, вызванных *S. pneumoniae* и *H. influenzae***

**Ключевые слова:** внебольничные инфекции дыхательных путей, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, антибиотикорезистентность, антибактериальная терапия.

**Цель работы:** усовершенствование этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей, вызванных *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, на основании изучения результатов мониторинга резистентности этих возбудителей, а также усовершенствование профилактики пневмококковой инфекции на основании серотипирования пневмококков за последние годы.

**Методы исследования:** клинический, микробиологический, эпидемиологический, статистический.

**Полученные результаты и их новизна.** Среди возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей в Республике Беларусь преобладают грамположительные микроорганизмы, при этом глобальные показатели устойчивости пневмококка к пенициллину колеблются от 5,8 до 54%, устойчивость к макролидам и хинолонам также увеличивается.

В отношении пневмококка наименьшей активностью среди всех исследованных лекарственных средств обладают триметоприм/сульфаметоксазол и тетрациклин, нечувствительными к которым являются, соответственно, 38,5% и 30,8% штаммов, что свидетельствует о невозможности использования этих антибиотиков в качестве потенциальных лекарственных средств эмпирической терапии пневмококковой инфекций в настоящее время.

Респираторные инфекции, вызванные *H. influenzae*, сохраняют чувствительность к аминопеницилинам, что подтверждается клиническим (99%) и бактериологическим (98,5%) эффектом терапии лекарственными средствами этой группы.

Разработаны рекомендации по рациональному выбору режима антибактериальной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей.

Проведено серотипирование штаммов *S. pneumoniae*, циркулирующих в Республике Беларусь.

**Рекомендации по использованию:** полученные результаты могут быть использованы при лечении и профилактике бактериальных внебольничных инфекций дыхательных путей, вызванных *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

**Область применения:** инфекционные болезни, терапия, пульмонология.

## SUMMARY

**Kachanka Alena Fedorovna**

### **Modern approaches to etiotropic therapy for community-acquired respiratory infections caused by *S. pneumoniae* and *H. influenzae***

**Key words:** community-acquired respiratory tract infections, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, antimicrobial resistance, antibacterial therapy.

**Objective:** improvement of etiotropic therapy of community-acquired respiratory tract infections caused by *S. pneumoniae* and *H. influenzae*, based on a study of the results of monitoring the resistance of these pathogens, as well as improving the prevention of pneumococcal infection based on the serotyping of pneumococci in recent years.

**Methods used in the study:** clinical, microbiological, epidemiological, statistical.

**Results and their novelty.** *S. pneumoniae* and *H. influenzae* are among the bacteria most frequently isolated from community-acquired respiratory tract infections. Global penicillin resistance rates for *S. pneumoniae* range from 5.8 to 54%, and resistance to macrolides and quinolones is also increasing.

The lowest activity among all the compounds studied were recorded for trimethoprim/sulfamethoxazole and tetracycline (38.5 and 30.8% respectively).

Nowadays penicillins, cephalosporins with high activity against *S. pneumoniae* and *H. influenzae* (e.g., ceftriaxone), lincosamides, and “respiratory fluoroquinolones” (gemifloxacin, moxifloxacin and levofloxacin), retain high activity against pneumococci, and can be recommended for empirical treatment of pneumococcal infections.

Monitoring antimicrobial resistance of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* enable us to estimate the state of antimicrobial resistance and to control its further development.

Serotyping of invasive and non-invasive strains of *S. pneumoniae* circulating in the Republic of Belarus was performed.

**Recommendation for use:** the results can be used in the treatment of community-acquired bacterial infections and prevention of respiratory tract infections caused by *S. pneumoniae* and *H. influenzae*.

**Application area:** infectious diseases, internal medicine, pulmonology.

Подписано в печать 23.01.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Херох office».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,21. Тираж 60 экз. Заказ 104.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.