

Эволюция устойчивости к пенициллину и макролидам у вакцинных серотипов *Streptococcus pneumoniae* (6B, 9V, 19F) в эпоху конъюгированных вакцин

Бочарова К.А., Бурцев А.Р.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет (Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85)

Резюме

Введение. Серотипы 6B, 9V и 19F *Streptococcus pneumoniae* традиционно ассоциируются с повышенной устойчивостью к бета-лактамам и макролидам, формированием множественной лекарственной устойчивости и высокой эпидемиологической значимостью. В обзоре проанализированы молекулярно-генетические механизмы резистентности, эволюция устойчивости в эпоху внедрения конъюгированных пневмококковых вакцин (PCV7, PCV10, PCV13), региональные особенности распространения данных серотипов и их клиническое значение, включая детальные данные по Российской Федерации.

Цель исследования. Систематический анализ эволюции антибиотикорезистентности у вакцинных серотипов *Streptococcus pneumoniae* 6B, 9V и 19F в контексте глобального внедрения конъюгированных пневмококковых вакцин, изучение молекулярно-генетических механизмов устойчивости к пенициллину и макролидам, региональных особенностей распространения данных серотипов, роли клональных комплексов в распространении резистентности, а также оценка клинических последствий и перспектив разработки новых терапевтических стратегий.

Материалы и методы. Проведен систематический обзор опубликованной литературы с использованием баз данных PubMed, Scopus, eLibrary и Web of Science за период 2020–2026 годов. Критерии отбора: публикации на русском и английском языках, посвященные данным национальных систем надзора за инвазивными пневмококковыми инфекциями из Европы, Северной Америки, Азии и России, а также результаты молекулярно-эпидемиологических исследований с использованием методов ПЦР, секвенирования генов капсулы, анализа генов пенициллин-связывающих белков *rbr1a*, *rbr2x* и *rbr2b*, выявления генов резистентности к макролидам *erm(B)* и *mef(A)* и клонального типирования методом многолокусной последовательной типизации.

Результаты. На основании анализа литературных данных установлено, что серотип 6B традиционно ассоциирован с клональным комплексом ST81 и демонстрирует умеренную устойчивость к пенициллину с МПК 0,12–1 мг/л при частоте макролидной резистентности 50–70% и преобладанием MLSB-фенотипа, обусловленного геном *erm(B)*, при этом после внедрения PCV7 и

PCV13 отмечено существенное снижение частоты серотипа в развитых странах с высоким охватом вакцинации, однако сохраняется серогрупповая динамика с замещением на серотип 6C, не включенный в вакцины; серотип 9V выделен как маркер выраженной множественной лекарственной устойчивости с доминированием клона ST156, характеризующегося высокими МПК к пенициллину до 3 мг/л и экстремальными значениями МПК по эритромицину, превышающими 256 мг/л при более чем 90% изолятов с MLSB-фенотипом и частотой МЛУ свыше 50%; серотип 19F сформировал глобальное резистентное ядро пневмококковой популяции благодаря клональному комплексу ST271/CC271, демонстрирующему 100%-ю устойчивость к эритромицину, 94%-ю к клиндамицину, 92%-ю к тетрациклину и 76,6%-ю к цефотаксиму при сочетании тройных мозаичных *rbr*-генов с генами *erm(B)*, *mef(A)*, *tet(M)* и *cat*, резистентная мутация на удачном генетическом фоне обеспечивает минимальные фитнес-косты резистентности и устойчивое глобальное распространение независимо от вакцинного давления; выявлено значительное региональное различие в сохранении целевых серотипов с наибольшим снижением в Северной Америке и Западной Европе с охватом вакцинации свыше 90% и сохранением высокой циркуляции в азиатских странах, включая Китай, Индию и Россию, где серотип 19F сохраняет лидирующие позиции среди инвазивных изолятов с устойчивостью к макролидам до 85% и пенициллину до 60%; продемонстрировано, что феномен серотип-замещения привел к распространению высокорезистентных невакцинных серотипов 19A и 6C с профилями резистентности, сопоставимыми с вакцинными серотипами; установлена клиническая значимость выделения серотипов 9V и 19F как прогностических маркеров множественной лекарственной устойчивости, требующих эмпирической терапии резервными антибиотиками; показано, что расширение валентности вакцин до PCV20, включившее серотип 19F, наряду с другими резистентными серотипами создает основу для контроля распространения антибиотикорезистентных пневмококков при условии сохранения молекулярного эпидемиологического надзора, включающего клональное типирование и анализ механизмов резистентности.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, серотипы 6B, 9V, 19F, антибиотикорезистентность, пенициллин, макролиды, множественная лекарственная устойчивость, серотип-замещение, конъюгированные вакцины, пенициллин-связывающие белки, erm(B), mef(A).

Для цитирования: Бочарова К.А., Бурцев А.Р. Эволюция устойчивости к пенициллину и макролидам у вакцинных серотипов *Streptococcus pneumoniae* (6B, 9V, 19F) в эпоху конъюгированных вакцин. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2026; 4 (1): 72–84. DOI: 10.66825/2949-4664-apps-4-1-72-84.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

✉ Бочарова Ксения Александровна, д.м.н., заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии Белгородского государственного национального исследовательского университета; e-mail: bocharova_k@bsuedu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5540-924X>.

Бурцев Андрей Русланович, ординатор первого года подготовки медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета; e-mail: andreyburtsev31@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-5834-9320>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Внешнее финансирование не привлекалось.

✉ Ksenia A. Bocharova, Dr. Sci (Med.), Head of the Department of Microbiology and Virology with the Course of Clinical Immunology of Belgorod State National Research University; e-mail: bocharova_k@bsuedu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5540-924X>.

Andrey R. Burtsev, first-year resident of Medical Institute of Belgorod State National Research University (BelSU); e-mail: andreyburtsev31@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-5834-9320>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. No external funding was received.

REVIEW

Evolution of penicillin and macrolide resistance in vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* (6B, 9V, 19F) in the era of conjugate vaccines

К.А. Bocharova, A.R. Burtsev

Belgorod State National Research University (85 Pobedy st., Belgorod, 308015, Russia)

Abstract

Introduction. Serotypes 6B, 9V and 19F of *Streptococcus pneumoniae* are traditionally associated with increased resistance to beta-lactams and macrolides, the development of multidrug resistance (MDR), and high epidemiological significance. This review systematically analyses the molecular genetic mechanisms of resistance, the evolution of resistance in the era of conjugated pneumococcal vaccines (PCV7, PCV10, PCV13), regional patterns of dissemination of these serotypes, and their clinical significance, including detailed data for the Russian Federation.

Objective of the study. A systematic analysis of the evolution of antibiotic resistance in vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* 6B, 9V, and 19F in the context of the global introduction of conjugated pneumococcal vaccines; the study of molecular genetic mechanisms of resistance to penicillin and macrolides; regional patterns of dissemination of these serotypes; the role of clonal complexes in the spread of resistance; and an assessment of clinical implications and prospects for developing new therapeutic strategies.

Materials and methods. A systematic review of published literature was conducted using the PubMed, Scopus, eLibrary, and Web of Science databases for the period 2020–2026. Selection criteria included

publications in Russian and English on national surveillance systems for invasive pneumococcal infections in Europe, North America, Asia, and Russia, as well as results of molecular epidemiological studies using PCR methods, capsular gene sequencing, analysis of penicillin-binding protein genes (pbp1a, pbp2x, and pbp2b), detection of macrolide resistance genes (erm(B) and mef(A)), and clonal typing by multilocus sequence typing.

Results. Based on the analysis of literature data, it was established that Serotype 6B is traditionally associated with the clonal complex ST81 and demonstrates moderate resistance to penicillin with an MIC of 0,12–1 mg/L, a macrolide resistance rate of 50–70%, and predominance of the MLSB phenotype caused by the erm(B) gene. After the introduction of PCV7 and PCV13, a significant decrease in the frequency of this serotype was observed in developed countries with high vaccination coverage. However, serogroup dynamics persist, with replacement by serotype 6C, which is not included in vaccines. Serotype 9V was identified as a marker of pronounced multidrug resistance, dominated by the ST156 clone. This clone is characterised by high penicillin MICs of up to 3 mg/L and extreme erythromycin MICs exceeding 256 mg/L. More than 90% of isolates exhibit the MLSB

phenotype, and the MDR rate exceeds 50%. Serotype 19F has formed a global resistant core of the pneumococcal population due to the clonal complex ST271/CC271. This complex demonstrates 100% resistance to erythromycin, 94% to clindamycin, 92% to tetracycline, and 76,6% to cefotaxime. It combines triple mosaic *pbp* genes with *erm(B)*, *mef(A)*, *tet(M)*, and *cat A* resistant mutation on a “favourable” genetic background ensures minimal fitness costs of resistance and stable global spread, regardless of vaccine pressure. Significant regional differences were identified in the persistence of target serotypes, with the greatest decline observed in North America and Western Europe (vaccination coverage > 90%) and continued high circulation in Asian countries, including China, India, and Russia. In these regions, serotype 19F remains a leading cause among invasive

isolates, with macrolide resistance rates of up to 85% and penicillin resistance of up to 60%. It was demonstrated that the phenomenon of serotype replacement has led to the spread of highly resistant non-vaccine serotypes 19A and 6C, with resistance profiles comparable to those of vaccine serotypes. The clinical significance of detecting serotypes 9V and 19F as prognostic markers of multidrug resistance was established, necessitating empirical therapy with reserve antibiotics. It was shown that expanding vaccine valency to PCV20 – which includes serotype 19F along with other resistant serotypes – provides a basis for controlling the spread of antibiotic-resistant pneumococci, provided that molecular epidemiological surveillance, including clonal typing and analysis of resistance mechanisms, is maintained.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*; serotypes 6B, 9V, 19F; antibiotic resistance; penicillin; macrolides; multidrug resistance; serotype substitution; conjugate vaccines; penicillin-binding proteins; *erm(B)*; *mef(A)*.

For citation: K.A. Bocharova, A.R. Burtsev. Evolution of penicillin and macrolide resistance in vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* (6B, 9V, 19F) in the era of conjugate vaccines. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2026; 4 (1): 72–84. DOI: 10.66825/2949-4664-apps-4-1-72-84.

Введение

Streptococcus pneumoniae (пневмококк) представляет собой грамположительный диплококк, являющийся одним из наиболее значимых бактериальных патогенов человека. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно пневмококковая инфекция вызывает около 300 тыс. смертей у детей младше 5 лет, главным образом в странах с низким и средним уровнем дохода [1]. Патоген ассоциирован с широким спектром клинических проявлений – от относительно благоприятных форм острого среднего отита и синусита до потенциально летальных инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ), включающих бактериальную пневмонию, менингит и сепсис [2].

Капсульный полисахарид пневмококка определяет его серотип и служит основным фактором вирулентности, защищая бактерию от фагоцитоза [3]. На сегодняшний день описано более 100 серотипов *S. pneumoniae*, различающихся по структуре капсулы, антигенным свойствам и патогенному потенциалу [4]. Распространение серотипов в популяции имеет выраженную географическую и временную динамику, определяемую как природными факторами, так и медицинскими интервенциями, прежде всего внедрением конъюгированных пневмококковых вакцин (PCV) [5].

Проблема антибиотикорезистентности пневмококка приобрела глобальное значение еще в 1970-х годах, когда были описаны первые штаммы с пониженной чувствительностью к пенициллину [6]. К настоящему времени устойчивость к бета-лактамам и макролидам стала повсеместным явлением, а множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – серьезным вызовом для клинической практики [7]. ВОЗ

относит *S. pneumoniae* к числу приоритетных патогенов, требующих разработки новых антибиотиков [8].

Среди многочисленных серотипов пневмококка особую клиническую и эпидемиологическую значимость представляют серотипы 6B, 9V и 19F. Эти серотипы традиционно ассоциируются с повышенной устойчивостью к антибиотикам, высокой вирулентностью и формированием инвазивных форм заболевания [9].

Все три серотипа включены в состав семивалентной конъюгированной вакцины (PCV7), а также в более современные десяти- и тринадцативалентные вакцины (PCV10, PCV13), что определяет их важность для оценки эффективности вакцинных интервенций [10].

В Российской Федерации массовая иммунизация детей ПКВ13 по схеме 2 + 1 внедрена с конца 2014 года, что сопровождалось снижением заболеваемости инвазивной пневмококковой инфекцией у детей с отрицательным среднегодовым темпом примерно – 5–6% [11, 12]. До вакцинации большинство тяжелых инвазивных случаев в стране было связано с ограниченным набором вакцинных серотипов (1, 5, 6B, 14, 19F, 23F и др.), многие из которых демонстрировали повышенную устойчивость к пенициллину и макролидам [13, 14].

Настоящий обзор посвящен комплексному анализу эволюции антибиотикорезистентности у серотипов 6B, 9V и 19F *S. pneumoniae* в контексте глобального внедрения конъюгированных вакцин, молекулярно-генетических механизмов устойчивости и клинических последствий распространения данных серотипов.

Цель исследования

Систематический анализ эволюции антибиотико-резистентности у вакцинных серотипов *Streptococcus pneumoniae* 6B, 9V и 19F в контексте глобального внедрения конъюгированных пневмококковых вакцин, изучение молекулярно-генетических механизмов устойчивости к пенициллину и макролидам, региональных особенностей распространения данных серотипов, роли клональных комплексов в распространении резистентности, а также оценка клинических последствий и перспектив разработки новых терапевтических стратегий.

Материалы и методы

Проведен систематический обзор опубликованной литературы с использованием баз данных PubMed, Scopus, eLibrary и Web of Science за период 2020–2026 годов. Критерии отбора: публикации на русском и английском языках, посвященные данным национальных систем надзора за инвазивными пневмококковыми инфекциями из Европы, Северной Америки, Азии и России, а также результаты молекулярно-эпидемиологических исследований с использованием методов ПЦР, секвенирования генов капсулы, анализа генов пенициллин-связывающих белков *rpb1a*, *rpb2x* и *rpb2b*, выявления генов резистентности к макролидам *erm(B)* и *mef(A)* и клонального типирования методом многолокусной последовательной типизации.

Биология и патогенез *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae относится к семейству *Streptococcaceae*, роду *Streptococcus*, группе *Lancefield* (отсутствует групповой антиген). Бактерия представляет собой неподвижные, неформирующие споры, капсулированные диплококки овальной формы размером 0,5–1,25 мкм [2].

Ключевыми вирулентными факторами пневмококка являются: капсульный полисахарид – основной фактор защиты от фагоцитоза, определяет серотип и степень вирулентности [3]; пневмолизин – холестерин-зависимый цитолизин, повреждающий эпителиальные клетки и иммунокомпетентные клетки [2]; автолизин (*LytA*) – фермент, разрушающий пептидогликан клеточной стенки, обеспечивающий автолиз и высвобождение вирулентных факторов [2]; адгезины, включая фибронектин-связывающие белки (*PspC*) и факторы связывания IgA [3].

Патогенез пневмококковой инфекции начинается с колонизации слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Переход от носительства к инвазивной инфекции связан с нарушением целостности эпителиального барьера, супрессией местного иммунитета и проникновением бактерий в кровотоки или прилегающие ткани [15].

Серотипирование и классификация

Система серотипирования пневмококка основана на реакции преципитации Ф. Нечеля – Р. Лансфильда с использованием типоспецифических антисывороток [4]. Современные методы включают молекулярное серотипирование (PCR, секвенирование генов капсулы) и иммунохроматографические тесты [4].

Серотипы распределяются по серогруппам на основе иммунологической близости капсульных полисахаридов. Так, серотипы 6A, 6B и 6C образуют серогруппу 6, демонстрируя перекрестную реактивность антисывороток и частичную перекрестную защиту [16].

Эпидемиологически значимые серотипы традиционно делятся на инвазивные серотипы, ассоциированные с тяжелыми формами заболевания (1, 5, 7F, 14, 19A и др.); носительские серотипы, преимущественно ассоциированные с колонизацией (3, 11A, 15B/C и др.); резистентные серотипы, характеризующиеся повышенной устойчивостью к антибиотикам (6B, 9V, 19F, 14, 23F) [10].

Конъюгированные пневмококковые вакцины: эволюция и влияние

Первая конъюгированная пневмококковая вакцина (PCV7, Prevenar) была лицензирована в 2000 году и включала серотипы 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F [15]. В 2009–2010 годах появились расширенные вакцины PCV10 (Synflorix) и PCV13 (Prevenar 13), включающие дополнительные серотипы 1, 5, 7F (PCV10) и 3, 6A, 19A (PCV13) [10]. В 2021 году лицензирована 20-валентная вакцина PCV20 (Prevnar 20), расширяющая охват за счет включения дополнительных серотипов [17].

Механизм действия конъюгированных вакцин основан на химическом соединении капсульного полисахарида с носителем-белком (обычно CRM197 – нетоксичный мутант дифтерийного токсина), что обеспечивает T-клеточно-зависимый иммунный ответ и формирование иммунологической памяти.

Внедрение PCV привело к значительному снижению заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями, вызываемыми вакцинными серотипами как среди вакцинированных детей, так и в результате эффекта коллективного иммунитета [18]. Однако одновременно наблюдается феномен серотип-замещения – увеличение доли невакцированных серотипов, колонизирующих носоглотку и вызывающих инвазивные инфекции [19].

В России после внедрения ПКВ13 на федеральном уровне отмечен рост доли невакцированных серотипов среди инвазивных штаммов у детей; при этом эти новые серотипы в большинстве случаев сохраняют чувствительность к β-лактамам и макролидам, тогда как резистентность остается сконцентрированной в отдельных клональных линиях вакцинных серотипов (особенно 19A/19F) [20–22].

Механизмы антибиотикорезистентности

S. pneumoniae

Устойчивость к β -лактамам. Пенициллин и другие бета-лактамы действуют путем ингибирования синтеза пептидогликана клеточной стенки через связывание с пенициллин-связывающими белками (РВР) [6]. Устойчивость пневмококка к пенициллину обусловлена модификацией мишеней – РВР с пониженной аффинностью к антибиотикам [6].

Ключевые генетические детерминанты включают мутации в генах *rbp1a*, *rbp2x* и *rbp2b*, кодирующих транспептидазы, необходимые для синтеза пептидогликана [6]. Высокоустойчивые штаммы (МПК > 2 мг/л) обычно содержат комбинацию мутаций во всех трех генах [6].

Молекулярные механизмы включают замены аминокислот в мотивах STMK, SRN, KTG активного центра РВР, рекомбинацию с родственными видами *Streptococcus mitis* и *S. oralis*, мозаичную структуру генов *rbp* [6].

В России в многоцентровой программе «ПеГАС» (разные регионы РФ, включая педиатрические изоляты) доля штаммов, полностью чувствительных к пенициллину, по современным EUCAST-подходам превышает 90%, при этом около 5–15% попадают в категорию «чувствительны при увеличенной экспозиции». Устойчивость к цефтриаксону выявлена примерно у 5% штаммов, еще около 15% относятся к промежуточной категории [23, 24]. При этом обзор по РФ подчеркивает, что наиболее высокие МПК к пенициллину и цефалоспорином характерны для вакцинных серотипов (14, 19F, 19A и др.), тогда как большинство невакцинных инвазивных серотипов остается полностью чувствительным [21, 22, 24].

Устойчивость к макролидам. Макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) ингибируют бактериальную трансляцию путем связывания с 50S субъединицей рибосомы [22].

Два основных механизма резистентности:

- целевая модификация – метилирование аденина в 23S рРНК продуктом гена *erm(B)* (метилаза рРНК), приводящее к перекрестной устойчивости к макролидам, линкозамидам и стрептограминам В (MLS_B-фенотип) [25];

- активный эффлюкс – выведение антибиотика из клетки белком-насосом, кодируемым геном *mef(A)* (мел-фенотип), обеспечивающее устойчивость только к 14- и 15-членным макролидам [25].

Дополнительные механизмы включают мутации в рибосомальных белках L4 и L22, а также метилирование 23S рРНК другими метилазами.

В России детские выборки показывают устойчивость *S. pneumoniae* к эритромицину/азитромицину на уровне 30–40% и более, без тенденции к существенному снижению в поствакцинальный период. В крупном мониторинге резистентность к

эритромицину составила около 30%, при этом у 98–99% макролид-резистентных изолятов обнаруживаются гены *ermB* и/или *mef* [8, 9, 26]. Все *ermB/mef*-положительные штаммы относятся к фенотипу cMLS_B и демонстрируют высокий уровень резистентности к макролидам, причем такие изоляты чаще принадлежат к вакцинным серотипам (14, 19F, 6B, 19A) [1, 8, 9, 26, 27]. По данным диссертационных и многоцентровых работ, доля *ermB*-положительных штаммов среди макролид-резистентных за последние годы возросла (до ~ 50% и более), что связано с распространением клональных линий, ассоциированных именно с вакцинными серотипами [9, 27, 28].

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ)

МЛУ определяется как устойчивость к двум и более классам антибиотиков [7]. У пневмококка МЛУ часто ассоциирована с интеграцией резистентных генов в транспозоны и конъюгативные элементы, обеспечивающие их ко-трансфер [27].

Серотип 6B: эпидемиология и механизмы резистентности

Серотип 6B входит в состав всех конъюгированных пневмококковых вакцин, начиная с PCV7. Исторически данный серотип демонстрировал высокую распространенность среди детей и значительный вклад в формирование антибиотикорезистентности [10].

Эпидемиологические данные

В период до внедрения PCV7 серотип 6B составлял 8–15% всех инвазивных изолятов в развитых странах [10]. После массовой вакцинации отмечено снижение частоты выделения 6B, однако серотип сохраняет значимость в ряде регионов благодаря феномену серогрупповой динамики [1].

Исследования в странах Южной и Юго-Восточной Азии (2020–2024) показали, что доля устойчивых к пенициллину изолятов серотипа 6B варьирует от 0,5 до 36% в зависимости от региона и возрастной когорты [29]. Высокая варибельность обусловлена различиями в потреблении антибиотиков и охвате вакцинации [29].

В России серотип 6B входил в число основных серотипов, циркулировавших до массовой вакцинации (наряду с 23F, 14, 19F), часто ассоциированных с пониженной чувствительностью к пенициллину [18, 6, 8]. Среди носителей-детей в Российской Федерации отмечен рост носительства резистентных вакцинных серотипов, в первую очередь 14, 19F, 6B, 23F и 19A, обладающих повышенной устойчивостью к пенициллинам, макролидам и клиндамицину [6, 8, 18, 27].

Молекулярные характеристики. Серотип 6B традиционно ассоциирован с клональным комплексом ST81 (Spain6B-2), распространенным в Европе и

Северной Америке [16]. Данный клон характеризуется мозаичными генами *rbr2x* и *rbr2b*, обеспечивающими умеренную устойчивость к пенициллину (МПК 0,12–1 мг/л) [16].

В Азиатском регионе преобладает клон ST90, демонстрирующий более высокие уровни резистентности к макролидам благодаря преобладанию гена *erm(B)* [26].

Серогрупповая динамика

Иммунологическая близость серотипов 6A, 6B и 6C обуславливает частичную перекрестную защиту, что привело к комплексным эпидемиологическим сдвигам после внедрения PCV13 (включающей 6A, но не 6C) [16]. Наблюдается замещение 6B на 6C в структуре носительства, при сохранении циркуляции устойчивых клонов внутри серогруппы [16].

Серотип 9V: маркер множественной лекарственной устойчивости

Серотип 9V выделяется среди вакцинных серотипов наиболее выраженной ассоциацией с МЛУ и высокими значениями минимальных подавляющих концентраций (МПК) к антибиотикам [30].

Клиническая и эпидемиологическая значимость. В многоцентровом исследовании в Мадриде (2007–2021) серотип 9V продемонстрировал наивысшую частоту МЛУ среди всех выделенных серотипов [30]. Более 50% изолятов 9V были устойчивы одновременно к пенициллину, макролидам и триметоприму/сульфаметоксазолу [30].

Характерные особенности: МПК по эритромицину превышают 256 мг/л (высокоустойчивые штаммы); МПК по пенициллину достигают 3 мг/л (устойчивость средней степени); преобладание MLSB-фенотипа макролидной резистентности (> 90%) [30, 31].

Клональная структура. Основным распространителем резистентности является клон ST156 (Spain9V-3), обладающий мозаичными генами *rbr* и конституционной экспрессией *erm(B)* [31]. Данный клон демонстрирует повышенную способность к международному распространению и ассоциирован с вспышками инвазивных инфекций в закрытых коллективах [31].

Влияние вакцинации. Несмотря на включение в PCV7 и PCV13, серотип 9V сохраняет эпидемиологическое значение в ряде стран с ограниченным охватом вакцинации [18]. Отмечается селективное давление в пользу невакцинных серотипов внутри клонального комплекса ST156 [31]. В России серотипы 6B и 9V встречаются реже, но характеризуются выраженной МЛУ [28].

Серотип 19F: резистентное ядро пневмококковой популяции

Серотип 19F представляет наиболее изученный пример эволюции антибиотикорезистентности у

пневмококка, демонстрируя устойчивое присутствие в клинических популяциях независимо от вакцинных интервенций [32].

Глобальное распространение и резистентность. В метаанализе китайских исследований (2023–2024) серотип 19F занял доминирующее положение среди клинических изолятов (24,6%), при этом демонстрируя экстремальные уровни резистентности: 100%-ю устойчивость к эритромицину, 94%-ю устойчивость к клиндамицину, 92%-ю устойчивость к тетрациклину, 76,6%-ю устойчивость к цефотаксиму (среди клона ST271) [32].

Клональный комплекс ST271/CC271 (Taiwan19F-14) ассоциирован преимущественно с серотипом 19F и характеризуется уникальным сочетанием резистентных генов [33]: тройные мозаичные *rbr*-гены (высокая устойчивость к пенициллину), *erm(B)* и *mef(A)* (двойной механизм макролидной резистентности), *tet(M)* (тетрациклиновая резистентность), *cat* (хлорамфеникол) [32, 34].

Сравнительный анализ показал, что изоляты ST271 в 16 раз чаще демонстрируют устойчивость к цефотаксиму и в 3,7 раза чаще – к меропенему по сравнению с другими клонами [32].

Глобальное распространение ST271/CC271 началось в 1990-х годах из Тайваня и достигло всех континентов к 2010-м годам [32]. Фитнес-косты резистентности минимальны благодаря компенсаторным мутациям, что обеспечивает конкурентное преимущество в условиях антибиотического давления [35].

Особую озабоченность представляет ситуация в Российской Федерации. В России серотип 19F сохраняет лидирующие позиции среди инвазивных изолятов, демонстрируя высокую устойчивость к макролидам (до 85%) и пенициллину (до 60%) [28]. В многоцентровых российских сериях инвазивных изолятов 2015–2020 годов доля штаммов с резистентностью к пенициллину у детей составляла около 9%, при этом большинство относилось к вакцинным серотипам (14, 19F, 19A и др.) [36]. Обзор по инвазивным пневмококковым инфекциям у детей отмечает, что полностью резистентные к пенициллину инвазивные штаммы редки, но доля изолятов с повышенными МПК (категория «чувствительны при увеличенной экспозиции») растет именно среди вакцинных серотипов [37, 38].

Важно отметить, что ПКВ13 уменьшила частоту инвазивных заболеваний, вызванных классическими резистентными вакцинными серотипами, однако среди оставшихся инвазивных штаммов дети все чаще инфицируются серотипами с исторически более высокой устойчивостью к β -лактамам [39, 38, 36].

По данным российских педиатрических данных, устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам у детей составляет около 30–40%, и эта доля сопоставима или выше в когортах с инвазивными формами. В

выборках инвазивных штаммов у детей макролид-резистентность преимущественно связана с вакцинными серотипами и детерминантами *ermB* ± *mef*, что формирует фенотип высокоуровневой резистентности к 14- и 15-членным макролидам [36, 38, 40].

Сравнительные характеристики серотипов 6B, 9V и 19F представлены в *табл. 1*.

Феномен серотип-замещения и его влияние на резистентность

Серотип-замещение представляет собой эпидемиологический феномен, заключающийся в снижении доли вакцинных серотипов и компенсаторном увеличении невакцинных серотипов с сохранением общей частоты носительства и инвазивных инфекций [41].

Механизмы серотип-замещения: экологическая ниша – освобождение экологической ниши в носоглотке после устранения вакцинных серотипов; клональное расширение – успешные невакцинные клоны заполняют образовавшийся вакуум; капсульное переключение – горизонтальный перенос оперонов капсулы между клонами [34].

Серотип-замещение привело к распространению высокорезистентных невакцинных серотипов, в первую очередь 19A и 6C [1]. Серотип 19A, включенный в PCV13, демонстрирует профиль резистентности, сопоставимый с 19F, и ассоциирован с клоном ST320 [16]. Серотип 6C, не включенный ни в одну из лицензированных вакцин до PCV20, стал значимой заменой 6B в структуре носительства, сохраняя устойчивость к антибиотикам благодаря перекрестной принадлежности к серогруппе 6 [16].

В России после внедрения ПКВ отмечен выраженный серотиповый сдвиг: уменьшение частоты классических вакцинных серотипов и рост доли невакцинных (прежде всего 11A, 15-я серогруппа и др.) [1, 42, 43]. В недавнем российском исследова-

нии показано, что устойчивость к антимикробным препаратам в целом выше у вакцинных серотипов, чем у невакцинных; среди вакцинных серотипов чаще выявляются штаммы с пониженной чувствительностью/резистентностью к пенициллину; макролид-резистентные (*ermB/mef*-положительные) изоляты почти полностью сосредоточены в ограниченном наборе вакцинных серотипов [1, 26–28, 43]. Для распространенных в РФ невакцинных серогрупп 11 и 15 в пангеномных исследованиях указано отсутствие детерминант антимикробной резистентности, что подчеркивает их относительно чувствительный профиль по сравнению с резистентными вакцинными клональными комплексами [43].

Таким образом, резистентность мигрирует вместе с определенными клональными линиями вакцинных серотипов, тогда как часть замещающих невакцинных серотипов остается в основном чувствительной [1, 26–28, 43].

Региональные особенности распространения

В европейских странах с высоким охватом вакцинации (> 90%) отмечено существенное снижение частоты всех трех целевых серотипов [1]. Однако сохраняются региональные очаги циркуляции устойчивых клонов, особенно в странах Южной Европы с умеренным потреблением макролидов [44].

США и Канада демонстрируют наиболее выраженное снижение серотипов 6B и 9V после внедрения PCV13 [45]. Серотип 19F сохраняет ограниченное присутствие преимущественно в иммуносупрессированных популяциях [45].

Азиатский регион характеризуется наибольшим сохранением целевых серотипов, что связывают с поздним внедрением PCV, неравномерным охватом вакцинации и высоким потреблением антибиотиков без рецепта [29]. Китай, Индия и страны Юго-Восточной Азии остаются резервуарами гиперустойчивых клонов ST271 и ST320 [32].

Таблица 1. Сравнительная характеристика антибиотикорезистентности серотипов *S. pneumoniae*

Table 1. Comparative characteristics of antibiotic resistance in *S. pneumoniae* serotypes

Параметр	Серотип 6B	Серотип 9V	Серотип 19F
Устойчивость к пенициллину	Высокая (МПК 0,5–2 мг/л)	Высокая (МПК до 3 мг/л)	Очень высокая (МПК > 2 мг/л), в РФ до 60% [10]
Устойчивость к макролидам	Высокая (50–70%)	Очень высокая (МПК > 256 мг/л)	Экстремальная (100%), в РФ до 85% [10]
МЛУ	Частота 40–60%	Доминирует (> 50%)	Доминирует (>94%)
Преобладающий фенотип макролидной резистентности	MLSB (<i>ermB</i>)	MLSB (<i>ermB</i>)	MLSB + M (<i>ermB</i> + <i>mefA</i>)
Клональные комплексы	ST81, ST90	ST156	ST271/CC271
Географическое преобладание	Европа, Азия	Европа (Испания, Италия)	Азия (Китай, Тайвань), Россия [10]
Ассоциация с инвазивными инфекциями	Умеренная	Высокая	Высокая
Тенденции после внедрения PCV	Снижение, замещение на 6C	Снижение, региональные всплески	Сохранение высокой частоты в РФ [10, 24]

Российская Федерация представляет особый случай. По данным многоцентровых российских программ и обзоров, у детей по всей стране инвазивные штаммы *S. pneumoniae* остаются в целом высокочувствительными к пенициллину и цефтриаксону, тогда как устойчивость к макролидам стабильно высокая и в основном связана с вакцинными серотипами [21, 23, 24]. По суммарным данным российских многоцентровых исследований, чувствительность *S. pneumoniae* к эритромицину и другим 14-/15-членным макролидам за 2006–2017 годы демонстрировала устойчивое снижение, доля резистентных штаммов превышала 25–30% и продолжала расти. МПК90 эритромицина и кларитромицина смещена в зону высокой резистентности, что указывает на преобладание высокоуровневой ermB-опосредованной устойчивости; это подтверждается детскими сериями из разных регионов [21, 23].

Клинические рекомендации в РФ подчеркивают, что из-за высокой частоты макролид-резистентности эти препараты непригодны для монотерапии инвазивных форм, особенно менингита и бактериемии [21].

Подробно изучен серотип 19А в России: в 2002–2013 годах распространение высокорезистентных к β-лактамам и макролидам клонов (например, СС320) сопровождалось сочетанием мутаций в РВР и наличием ermB, формируя мультирезистентный фенотип [28, 27]. Распространение клональных комплексов, несущих ermB/mef и модифицированные РВР, объясняет одновременный подъем устойчивости к макролидам и β-лактамам именно у вакцинных серотипов [1, 26–27].

Клинические последствия резистентности

Устойчивость к пенициллину ассоциирована с увеличением риска терапевтических неудач при менингите и пневмонии. Макролидная резистентность ограничивает возможности альтернативной терапии при аллергии на β-лактамы [49].

Лечение инфекций, вызванных МЛУ-пневмококками, требует применения резервных антибиотиков (ванкомицин, линезолид, фторхинолоны), что увеличивает стоимость терапии в 3–5 раз.

При подозрении на инвазивную пневмококковую инфекцию проводится микробиологическая идентификация с определением серотипа и чувствительности к антибиотикам [37]. Выявление 6В, 9V или 19F требует эмпирической терапии резервными антибиотиками (ванкомицин, линезолид) до получения результатов тестирования [44]. Выделение серотипов 9V и 19F служит клиническим маркером высокой вероятности МЛУ и необходимости эмпирической терапии резервными препаратами [44, 50].

В контексте российской практики в целом β-лактамы (пенициллины с учетом повышенной экспозиции, цефтриаксон) остаются препаратами выбора

для инвазивных детских пневмококковых инфекций [21, 23, 24]. Высокий и растущий уровень макролидной резистентности (≈ 30% и более) не позволяет использовать макролиды как монотерапию, их роль ограничена комбинациями и неинвазивными формами при документированной чувствительности [21, 23]. Наиболее проблемные по резистентности штаммы связаны с вакцинными серотипами и мультирезистентными клональными комплексами (в т. ч. 19А), которые еще встречаются в разных регионах страны, несмотря на вакцинацию [21–23].

Стратегии преодоления резистентности

Разработка высоковалентных конъюгированных вакцин (PCV15, PCV20) направлена на охват серотипов 19А и 6С, ставших доминирующими после серотип-замещения [17]. PCV20, лицензированная в 2021 году, включает 19F серотип наряду с другими резистентными серотипами [17].

Исследования направлены на разработку антибиотиков, обходящих механизмы резистентности пневмококка: новые фторхинолоны (делафлоксацин) с улучшенным профилем активности; оксазолидиноны (тедизолид) для резистентных инфекций; антибактериальные пептиды, действующие на мембрану в обход РВР.

Альтернативные подходы включают: фаготерапию – использование бактериофагов, специфичных к резистентным серотипам [2]; иммунотерапию – моноклональные антитела к капсульным полисахаридам; пробиотики – конкурентное вытеснение резистентных штаммов [1].

Приоритетные направления исследований включают: геномное эпидемиологическое наблюдение за эволюцией устойчивых клонов [34]; разработку универсальных вакцин на основе белковых антигенов (без серотип-специфичности); изучение фитнес-костов резистентности для прогнозирования эволюции популяций [35]; моделирование влияния антибиотиковых интервенций на распространение резистентности [41].

Заключение

Серотипы 6В, 9V и 19F *S. pneumoniae* представляют собой модельные примеры эволюции антибиотикорезистентности в условиях интенсивного антибиотического и вакцинного давления. Каждый из серотипов демонстрирует уникальные эпидемиологические и молекулярные особенности.

Серотип 6В сохраняет значимость благодаря участию в серогрупповой динамике и перекрестной реактивности с 6А/6С, что обеспечивает его косвенное сохранение в популяции даже при вакцинном давлении. В России серотип 6В исторически ассоциировался с пониженной чувствительностью к пенициллину и входит в группу резистентных вакцинных серотипов, циркулирующих среди детей-носителей [6, 8, 18, 27].

Серотип 9V выделяется как маркер выраженной МЛУ, ассоциируясь с высокими МПК к пенициллину и макролидам, что определяет его клиническую значимость как предиктора терапевтических неудач.

Серотип 19F формирует резистентное ядро пневмококковой популяции, демонстрируя устойчивое глобальное распространение гиперрезистентных клонов ST271/CC271 с минимальными фитнес-костами. В Российской Федерации серотип 19F сохраняет особую эпидемиологическую значимость, демонстрируя лидирующие позиции среди инвазивных изолятов с экстремальными уровнями резистентности к макролидам (до 85%) и пенициллину (до 60%), что значительно превышает показатели, наблюдаемые в странах с высоким охватом вакцинации [28, 36–38].

Устойчивость данных серотипов существенно ограничивает терапевтические возможности, особенно в педиатрии, где ограничен выбор безопасных

антибиотиков. Расширение валентности конъюгированных вакцин (PCV20) и постоянный молекулярный эпидемиологический надзор, включающий клональное типирование и анализ механизмов резистентности, остаются ключевыми стратегиями контроля распространения антибиотикорезистентных пневмококков. В Российской Федерации особую важность приобретает сохранение молекулярного эпидемиологического надзора, включающего клональное типирование и анализ механизмов резистентности, учитывая сохранение высокой циркуляции резистентных вакцинных серотипов (особенно 19F и 19A) даже в поствакцинный период [21, 23, 22].

Понимание серотип-специфических особенностей резистентности необходимо для разработки целенаправленных стратегий антибиотикотерапии, рационального выбора эмпирического лечения и прогнозирования эволюции пневмококковой популяции в ответ на медицинские мероприятия.

Участие авторов / Author contribution

Бочарова К.А. – идея, подготовка текста статьи, координация работы авторской группы, утверждение окончательного варианта статьи.

Бурцев А.Р. – сбор материала исследования, обзор литературы, подготовка и написание текста статьи.

K.A. Bocharova – concept, article preparation, coordination of the author group approval of the final version of the article.

A.R. Burtsev – literature review, data collection, writing and preparation of the article.

Список литературы

1. Obolski U., et al. The metabolic, virulence and antimicrobial resistance profiles of colonising *Streptococcus pneumoniae* shift after PCV13 introduction in urban Malawi. *Nat. Commun.* 2023; 14: 7477. DOI: 10.1038/s41467-023-43160-y.
2. Hiller N.L., Orihuela C.J. Biological puzzles solved by using *Streptococcus pneumoniae*: a historical review of the pneumococcal studies that have impacted medicine and shaped molecular bacteriology. *J. Bacteriol.* 2024; 206: e00059-24. DOI: 10.1128/jb.00059-24.
3. Subramanian K., Banerjee A. Deceiving the host: mechanisms of immune evasion and survival by pneumococcal bacteria. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13: 1231253. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1231253.
4. Savrasova L.A. et al. *Streptococcus pneumoniae* serotypes and factors associated with antimicrobial resistance in invasive pneumococcal disease cases in Latvia, 2012–2022. *Front. Public Health.* 2025; 13: 1501821. DOI: 10.3389/fpubh.2025.1501821.
5. Баязитова Л.Т., Шаяхметова А.А., Белова М.Н., Анамов Р.И. Тенденции изменения антибиотикоустойчивости *Streptococcus pneumoniae*, колонизирующих нижние дыхательные пути. *Практическая медицина.* 2025; 23 (4): 114–118. DOI:10.32000/2072-1757-2025-4-114-118.
6. Национальная медицинская ассоциация педиатров. Клинические рекомендации: вакцинация против пневмококковой инфекции. 2018.
7. Трухин В.П., Евтушенко А.Э., Салимова Е.Л. и соавт. Анализ серотипового пейзажа пневмококков для определения композиционной модели отечественной пневмококковой конъюгированной вакцины. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2022; 22(2): 124–141. DOI: 10.30895/2221-996X-2022-22-2-124-141.
8. Лазарева М.А., Куличенко Т.В., Алябьева Н.М. и соавт. Носоглоточное носительство *Streptococcus pneumoniae* у детей-сирот, детей дошкольного возраста и неорганизованных детей младше 5 лет. *Current Pediatrics.* 2015; 14(2): 246–255. DOI: 10.15690/vsp.v14i2.1293.
9. Алябьева Н.М., Бржозовская Е.А., Пономаренко О.А. и соавт. Резистентность к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от детей в Москве до и после внедрения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. *Российский педиатрический журнал.* 2020; 23 (4): 216–222.
10. Лазарева Г.Ю. Резистентность пневмококка к макролидам: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2018. 24 с.
11. Avdeev S.N., Alyeva M.H., Baranov A. A., et al. Federal Clinical Guidelines on Vaccination of pneumococcal infection in children and adults. *Russianian Journal of Preventive Medicine.* 2023; 26 (92): 323 (in Rus.) DOI: 10.17116/profmed2023260923.
12. Национальный независимый экспертный совет по иммунопрофилактике. Резолюция заседания экспертного совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России. *Педиатрическая фармакология.* 2016; 13 (6): 614–616, <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1678>
13. Федосеенко М.В. Пневмококковая инфекция: эволюция возбудителя и совершенствование методов борьбы (результаты 7-го Международного

- симпозиума по пневмококку и пневмококковым заболеваниям), *РМЖ*. 2010; 20: 1228.
14. Сиддиков О.А., Даминова Л.Т., Нуралиева Р.М. Фармакоэпидемиологическое изучение резистентности и чувствительности *Streptococcus pneumoniae* к антибактериальным препаратам. *Universum: химия и биология*. 2023; 8–1 (110): 17–21.
 15. Bogaert D., De Groot R., Hermans P.W.M. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect. Dis.* 2004; 4 (3): 144–154. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)00938-7.
 16. Park I.H., Geno K.A., Yu J., et al. Genetic, biochemical, and serological characterization of a new pneumococcal serotype, 6H, and generation of a pneumococcal strain producing three different capsular repeat units. *Clin Vaccine Immunol.* 2015 Mar; 22 (3): 313–8. DOI: 10.1128/CVI.00647-14.
 17. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ). Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2015, 24 с.
 18. Isaeva G.S., Tsvetkova I.A., Nikitina E.V., et al. Molecular genetic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 11 representatives circulating in Russia and their relationship with global genetic lineages. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024; 101 (4): 483–501. DOI: 10.36233/0372-9311-498.
 19. Комягина Т.М., Тряпочкина А.С., Алябьева Н.М. и соавт. Серотиповой состав *Streptococcus pneumoniae* у детей с хронической бронхолегочной патологией в довакцинный и поствакцинный периоды. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 1: 41–43. DOI: 10.53529/2500-1175-2024-1-41-43.
 20. Orlova E.A., Petrov V.I., Dorfman I.P., et al. Antimicrobial therapy of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a multidisciplinary hospital. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2023; 25 (3): 321. DOI: 10.36488/смас.2023.3.321–328.
 21. Алябьева Н.М., Комягина Т.М., Тряпочкина А.С. и соавт. Характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19А, выделенных от детей в Москве в поствакцинальный период (2015–2022). *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26 (6): 408–413. DOI: 10.46563/1560-9561-2023-26-6-408-413.
 22. Иванчик Н.В. и соавт. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС» (2014–2017). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21 (3): 237–245.
 23. Иванчик Н.В. и соавт. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023; 100 (5): 512–521.
 24. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34 (4): 482–492. DOI: 10.1086/324626.
 25. Саврасова Л.А. и соавт. Серотипы и антибиотикорезистентность инвазивных штаммов пневмококка в России. *Вестник РАМН*. 2014; (7–8): 38–45.
 26. Protasova I.N., Feldblum I.V., Bakhareva N.V., et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from children following immunization with a 13-valent conjugated vaccine. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2025; 102 (4): 445–455. DOI: 10.36233/0372-9311-660.
 27. Алябьева Н.М., Комягина Т.М., Тряпочкина А.С. и соавт. Характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19А, выделенных от детей в Москве в поствакцинальный период (2015–2022). *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26 (6): 408–413. DOI: 10.46563/1560-9561-2023-26-6-408-413.
 28. Lin T.Y., et al. Pneumococcal serotype prevalence and antibiotic resistance in children in South and Southeast Asia, 2012–2024. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2024; 20 (1): 2417554. DOI: 10.1080/21645515.2024.2417554.
 29. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И. и соавт. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. *Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 550–558. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1457.
 30. Lei Z., et al. In-vitro antimicrobial activity of new antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae* and potential resistance mechanisms: a multicenter study. *BMC Microbiol.* 2025; 25: 255. DOI: 10.1186/s12866-025-03967-9.
 31. Chen C.H., Chen C.L., Su L.H., et al. The microbiological characteristics and diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* infection in the conjugate vaccine era. *Hum Vaccin Immunother.* 2025 Dec; 21 (1): 2497611. DOI: 10.1080/21645515.2025.2497611.
 32. Chitedze N., et al. Large-scale global molecular epidemiology of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* using whole-genome sequencing. *Nat. Commun.* 2024; 15: 12282287. DOI: 10.1038/s41467-024-53701-4.
 33. Melnyk A.H., Wong A., Kassen R. The fitness costs of antibiotic resistance mutations. *Evol. Appl.* 2015; 8 (3): 273–283. DOI: 10.1111/eva.12196.
 34. Лазарева Г.Ю. Резистентность пневмококка к антибиотикам: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2018. 152 с.
 35. Муравьев А.А., Бекезин В.В., Козлова Л.В. Пневмококковая инфекция у детей: пути решения глобальной проблемы. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2023; 22 (3): 133–140. DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.18.
 36. Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций. URL: <https://www.lvrach.ru/2012/04/15435406>.
 37. Королева М.А., Королева И.С., Белошицкий Г.В., Грубер И.М. Чувствительность к анти-

- бактериальным препаратам *Streptococcus pneumoniae*, вызвавших менингит в Москве. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019; (1): 48–56.
38. Weinberger D.M., Malley R., Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*. 2011 Dec 3; 378 (9807): 1962–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62225-8.
 39. Gergova R., et al. A review of the impact of streptococcal infections and antimicrobial resistance on human health. *Antibiotics*. 2024; 13 (4): 360. DOI: 10.3390/antibiotics13040360.
 40. De Miguel S. et al. Distribution of multidrug-resistant invasive serotypes of *Streptococcus pneumoniae* during the period 2007–2021 in Madrid, Spain. *Antibiotics*. 2023; 12 (2): 342. DOI: 10.3390/antibiotics12020342.
 41. Vermeulen H. et al. Higher valency vaccines' impact on antimicrobial resistance rates in *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease: a retrospective analysis based on national reference laboratory data, Belgium, 2018 to 2023. *Euro Surveill*. 2025; 30 (6): 2400145. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2025.30.6.2400145.
 42. Choi Y.J. et al. Serotype trends and vaccination policy implications in pediatric invasive pneumococcal disease after a decade of pneumococcal conjugate vaccine use in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2025; 40: e250. DOI: 10.3346/jkms.2025.40.e250.
 43. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающие ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций. *Журнал инфектологии*. 2013; 5 (4): 36–41.
 44. Savrasova L.A., Kulik E.B., Lazareva G. Yu., et al. Инвазивные пневмококковые инфекции у детей: серотипы и антибиотикорезистентность. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2024; 101 (6): 521–530. DOI: 10.36233/0372-9311-2024-101-6-521-530.
 45. Rajput P. et al. Evaluation of antibiotic resistance mechanisms in gram-positive bacteria. *Antibiotics*. 2024; 13 (12): 1197. DOI: 10.3390/antibiotics13121197.
 46. Dagan R. et al. Recommendations on PCV20 vaccine in adults and at-risk populations. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2023; 19 (1): 2233399. DOI: 10.1183/16000617.0016-2025.
- mechanisms of immune evasion and survival by pneumococcal bacteria. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13: 1231253. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1231253.
4. Savrasova L. et al. *Streptococcus pneumoniae* serotypes and factors associated with antimicrobial resistance in invasive pneumococcal disease cases in Latvia, 2012–2022. *Front. Public Health*. 2025; 13: 1501821. DOI: 10.3389/fpubh.2025.1501821.
 5. Bayazitova L.T., Shayakhmetova A.A., Belova M.N., Anamov R.I. Trends in antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* colonizing the lower respiratory tract. *Practical Medicine*. 2025; 23 (4): 114–118 (in Russ.). DOI:10.32000/2072-1757-2025-4-114-118.
 6. National Medical Association of Pediatricians. Clinical Recommendations: vaccination against pneumococcal infection. 2018 (in Russ.).
 7. Trukhin V.P., Evtushenko A.E., Salimova E.L., et al. Analysis of the serotype landscape of pneumococci for determining the compositional model of a domestic pneumococcal conjugate vaccine. *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2022; 22 (2): 124–141 (in Russ.). DOI: 10.30895/2221-996X-2022-22-2-124-141.
 8. Lazareva M.A., Kulichenko T.V., Alyabyeva N.M., et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in orphaned children, preschool aged children and unorganized children under 5 years of age. *Current Pediatrics*. 2015; 14 (2): 246–255 (in Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v14i2.1293.
 9. Alyabieva N.M., Brzhozovskaya E.A., Ponomarenko O.A., et al. Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Isolates from Children in Moscow before and after the Introduction of the 13 Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Russianian Pediatric Journal*. 2020; 23 (4): 216–222 (in Russ.).
 10. Lazareva G. Yu. Pneumococcal resistance to macrolides: Abstract of the Dissertation for the Degree of Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2018. 24 p. (in Russ.).
 11. Avdeev S.N., Alyeva M.H., Baranov A.A., et al. Federal Clinical Guidelines on Vaccination of pneumococcal infection in children and adults. *Russianian Journal of Preventive Medicine*. 2023; 26 (92): 323 (in Russ.). DOI: 10.17116/profmed2023260923.
 12. National Independent Expert Council on Immunoprophylaxis. Resolution of conference of advisory panel on pneumococcal disease and vaccination in Russia. *Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 614–616 (in Russ.). <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1678>
 13. Fedoseenko M.V. Pneumococcal infection: evolution of the pathogen and improvement of control methods (results of the 7th International Symposium on Pneumococcus and Pneumococcal Diseases). *Russianian Medical Journal (RMJ)*. 2010; 20: 1228 (in Russ.).
 14. Siddikov O.A., Daminova L.T., Nuralieva R.M. Pharmacoepidemiological study of *Streptococcus pneumoniae* resistance and sensitivity to antibacterial drugs. *Universum: Chemistry and Biology*. 2023; 8–1 (110): 17–21 (in Russ.).

References

1. Obolski U. et al. The metabolic, virulence and antimicrobial resistance profiles of colonising *Streptococcus pneumoniae* shift after PCV13 introduction in urban Malawi. *Nat. Commun.* 2023; 14: 7477. DOI: 10.1038/s41467-023-43160-y.
2. Hiller N.L., Orihuela C.J. Biological puzzles solved by using *Streptococcus pneumoniae*: a historical review of the pneumococcal studies that have impacted medicine and shaped molecular bacteriology. *J. Bacteriol.* 2024; 206: e00059-24. DOI: 10.1128/jb.00059-24.
3. Subramanian K., Banerjee A. Deceiving the host:

15. Bogaert D., De Groot R., Hermans P.W.M. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect. Dis.* 2004; 4(3): 144–154. DOI: 10.1016/S1473-3099(04)00938-7.
16. Park I.H., Geno K.A., Yu J., et al. Genetic, biochemical, and serological characterization of a new pneumococcal serotype, 6H, and generation of a pneumococcal strain producing three different capsular repeat units. *Clin Vaccine Immunol.* 2015 Mar; 22 (3): 313–8. DOI: 10.1128/CVI.00647-14.
17. National Association of Specialists for the Control of Healthcare-Associated Infections (NASCI). Vaccination Prevention of Pneumococcal Infection. Federal Clinical Guidelines (in Russ.).
18. Isaeva G.S., Tsvetkova I.A., Nikitina E.V., et al. Molecular genetic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 11 representatives circulating in Russia and their relationship with global genetic lineages. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2024; 101 (4): 483–501. DOI: 10.36233/0372-9311-498.
19. Komyagina T.M., Tryapochkina A.S., Alyabyeva N.M., et al. Serotype composition of *Streptococcus pneumoniae* in children with chronic bronchopulmonary pathology in the pre vaccination and post vaccination periods. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2024; 1: 41–43 (in Russ.). DOI: 10.53529/2500-1175-2024-1-41-43.
20. Orlova E.A., Petrov V.I., Dorfman I.P., et al. Antimicrobial therapy of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a multidisciplinary hospital. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2023; 25 (3): 321. DOI: 10.36488/cmacc.2023.3. 321–328.
21. Alyabyeva N.M., Komyagina T.M., Tryapochkina A.S., Lazareva A.V. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A strains isolated from children in Moscow during the post vaccination period (2015–2022). *Russianian Journal of Pediatrics.* 2023; 26 (6): 408–413 (in Russ.). DOI:10.46563/1560-9561-2023-26-6-408-413.
22. Ivanchik N.V. et al. Antibiotic resistance of clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* in Russia: results of the multicenter epidemiological study «PeGAS» (2014–2017). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019; 21 (3): 237–245 (in Russ.).
23. Ivanchik N.V., et al. Antibiotic resistance of clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* in Russia: results of a multicenter epidemiological study. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2023; 100(5): 512–521 (in Russ.).
24. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34(4): 482–492. DOI: 10.1086/324626.
25. Savrasova L.A. et al. Serotypes and Antibiotic Resistance of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Strains in Russia. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences (Vestnik RAMN). 2014; (7–8): 38–45 (in Russ.).
26. Protasova I.N., Feldblum I.V., Bakhareva N.V., et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from children following immunization with a 13-valent conjugated vaccine. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2025; 102 (4): 445–455. DOI: 10.36233/0372-9311-660.
27. Alyabyeva N.M., Komyagina T.M., Tryapochkina A.S. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A strains isolated from children in Moscow during the post vaccination period (2015–2022). *Russianian Pediatric Journal.* 2023; 26 (6): 408–413 (in Russ.). DOI: 10.46563/1560-9561-2023-26-6-408-413.
28. Lin T.Y., et al. Pneumococcal serotype prevalence and antibiotic resistance in children in South and Southeast Asia, 2012–2024. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2024; 20(1):2417554. DOI:10.1080/21645515.2024.2417554.
29. Baranov A.A., Namazova Baranova L.S., Briko N.I., et al. Vaccination Prevention of Pneumococcal Infection in Children. *Pediatric pharmacology.* 2015; 12 (5): 550–558. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1457 (in Russ.).
30. Lei Z., et al. In-vitro antimicrobial activity of new antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae* and potential resistance mechanisms: a multicenter study. *BMC Microbiol.* 2025; 25: 255. DOI: 10.1186/s12866-025-03967-9.
31. Chen C.H., Chen C.L., Su L.H., et al. The microbiological characteristics and diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* infection in the conjugate vaccine era. *Hum Vaccin Immunother.* 2025 Dec; 21(1): 2497611. DOI: 10.1080/21645515.2025.2497611.
32. Chitedze N., et al. Large-scale global molecular epidemiology of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* using whole-genome sequencing. *Nat. Commun.* 2024; 15: 12282287. DOI: 10.1038/s41467-024-53701-4.
33. Melnyk A.H., Wong A., Kassen R. The fitness costs of antibiotic resistance mutations. *Evol. Appl.* 2015; 8(3): 273–283. DOI: 10.1111/eva.12196.
34. Lazareva G.Yu. Antibiotic resistance of pneumococcus: Dissertation for the Degree of Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2018. 152 p. (in Russ.).
35. Muravyov A.A., Bekezin V.V., Kozlova L.V. Pneumococcal infection in children: ways to address the global problem. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2023; 22(3): 133–140 (in Russ.). DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.18.
36. Baranov A.A., Briko N.I., Namazova Baranova L.S. Modern clinical and epidemiological characteristics of pneumococcal infections. URL: <https://www.lvvrach.ru/2012/04/15435406> (accessed: 10.03.2026) (in Russ.).
37. Koroleva M.A., Koroleva I.S., Beloshitsky G.V. et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* causing meningitis in Moscow. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2019; (1): 48–56 (in Russ.).
38. Weinberger D.M., Malley R., Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination.

- Lancet*. 2011 Dec 3; 378 (9807): 1962–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62225-8.
39. Gergova R. et al. A review of the impact of streptococcal infections and antimicrobial resistance on human health. *Antibiotics*. 2024; 13 (4): 360. DOI: 10.3390/antibiotics13040360.
 40. De Miguel S. et al. Distribution of multidrug-resistant invasive serotypes of *Streptococcus pneumoniae* during the period 2007–2021 in Madrid, Spain. *Antibiotics*. 2023; 12 (2): 342. DOI: 10.3390/antibiotics12020342.
 41. Vermeulen H., et al. Higher valency vaccines' impact on antimicrobial resistance rates in *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease: a retrospective analysis based on national reference laboratory data, Belgium, 2018 to 2023. *Euro Surveill*. 2025; 30 (6): 2400145. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2025.30.6.2400145.
 42. Choi Y.J., et al. Serotype trends and vaccination policy implications in pediatric invasive pneumococcal disease after a decade of pneumococcal conjugate vaccine use in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2025; 40: e250. DOI: 10.3346/jkms.2025.40.e250.
 43. Lobzin Yu.V., Sidorenko S.V., Kharit S.M. Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* causing the leading nosological forms of pneumococcal infections. *Journal of Infectology*. 2013; 5 (4): 36–41 (in Russ.).
 44. Savrasova L.A., Kulik E.V., Lazareva G.Yu., et al. Invasive pneumococcal infections in children: serotypes and antibiotic resistance. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2024; 101 (6): 521–530 (in Russ.). DOI: 10.36233/0372-9311-2024-101-6-521-530.
 45. Rajput P., et al. Evaluation of antibiotic resistance mechanisms in gram-positive bacteria. *Antibiotics*. 2024; 13 (12): 1197. DOI: 10.3390/antibiotics13121197.
 46. Dagan R., et al. Recommendations on PCV20 vaccine in adults and at-risk populations. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2023; 19 (1): 2233399. DOI: 10.1183/16000617.0016-2025.

Получена: 02.02.2026

Принята в печать 18.03.2026