

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи



ПРОТАСОВА Ирина Николаевна

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА
ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ
И СЕРОТИПОВОГО ПЕЙЗАЖА *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*
НА ФОНЕ УНИВЕРСАЛЬНОЙ ВАКЦИНАЦИИ**

3.2.2. Эпидемиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

засл. деятель науки РФ, д. м. н., профессор **Фельдблюм Ирина Викторовна**

член-корр. РАН, д. м. н., профессор **Сидоренко Сергей Владимирович**

Красноярск 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
Актуальность темы исследования	7
ГЛАВА 1 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	20
1.1 Пневмококковая инфекция: эпидемиологическая и социальная значимость	20
1.2 Эпидемиология серотипов и основные генетические линии <i>S. pneumoniae</i> у больных и носителей, изменения на фоне вакцинопрофилактики	28
1.3 Антибиотикорезистентность <i>S. pneumoniae</i> в довакцинальный период и на фоне иммунизации против пневмококковой инфекции	42
1.4 Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых. Характеристика популяционного иммунитета	50
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	58
2.1 Дизайн исследования	58
2.2 Изучение закономерностей развития эпидемического процесса.....	61
2.3 Сбор, хранение и транспортировка биологического материала	64
2.4 Выделение и идентификация чистых культур <i>S. pneumoniae</i>	66
2.5 Исследование чувствительности <i>S. pneumoniae</i> к антибактериальным препаратам	68
2.6 Молекулярно-генетические методы.....	70
2.6.1 Выделение и хранение ДНК <i>S. pneumoniae</i>	70
2.6.2 Выявление маркерных генов <i>S. pneumoniae</i>	70
2.6.3 Определение серотипа <i>S. pneumoniae</i>	71

2.6.4 Мультилокусное сиквенс-типирование штаммов <i>S. pneumoniae</i>	76
2.6.5 Выявление генетических детерминант резистентности <i>S. pneumoniae</i> к антибактериальным препаратам.....	78
2.7 Статистическая обработка результатов	80
ГЛАВА 3 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ <i>S. PNEUMONIAE</i>, НА ФОНЕ ВНЕДРЕНИЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ	82
3.1 Эпидемиологические проявления заболеваемости населения гнойным бактериальным менингитом.....	86
3.2 Эпидемиологические проявления заболеваемости населения болезнями среднего уха и сосцевидного отростка	90
3.3 Эпидемиологические проявления заболеваемости населения внебольничными пневмониями	109
ГЛАВА 4 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В СТАЦИОНАРЫ Г. КРАСНОЯРСКА В ДОВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД И НА ФОНЕ ИММУНИЗАЦИИ.....	130
4.1 Эпидемиологическая характеристика гнойных бактериальных менингитов у детей.....	130
4.2 Эпидемиологическая характеристика острых гнойных средних отитов у детей.....	134
4.3 Эпидемиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей	139
4.3.1 Характеристика случаев тяжелой внебольничной пневмонии	143
4.3.2 Характеристика случаев внебольничной пневмонии средней степени тяжести.....	146

4.3.3 Сравнительная характеристика случаев внебольничной пневмонии у детей, вакцинированных и не вакцинированных против пневмококковой инфекции.....	150
ГЛАВА 5 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В СТАЦИОНАРЫ Г. КРАСНОЯРСКА В ДОВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД И НА ФОНЕ ИММУНИЗАЦИИ.....	153
5.1 Эпидемиологическая характеристика гнойных бактериальных менингитов у взрослых.....	153
5.2 Эпидемиологическая характеристика острых гнойных средних отитов у взрослых.....	155
5.3 Эпидемиологическая характеристика внебольничной пневмонии у взрослых.....	158
5.3.1 Характеристика случаев внебольничной пневмонии с летальным исходом.....	160
5.3.2 Характеристика случаев внебольничной пневмонии с выздоровлением.....	164
ГЛАВА 6 СЕРОТИПОВОЙ ПЕЙЗАЖ <i>S. PNEUMONIAE</i> В ДОВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД И НА ФОНЕ ИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ.....	185
6.1 Серотипы <i>S. pneumoniae</i> у здоровых детей в возрасте до 5 лет в период до начала универсальной вакцинации против пневмококковой инфекции.....	185
6.2 Серотипы <i>S. pneumoniae</i> у здоровых детей в возрасте до 5 лет на фоне универсальной вакцинации против пневмококковой инфекции.....	187
6.3 Серотипы <i>S. pneumoniae</i> у здоровых детей в возрасте 6-17 лет в довакцинальный период и на фоне иммунизации.....	190
6.4 Серотипы <i>S. pneumoniae</i> у больных детей.....	192

6.4.1 Микробный пейзаж и серотипы <i>S. pneumoniae</i> при гнойном бактериальном менингите.....	192
6.4.2 Микробный пейзаж и серотипы <i>S. pneumoniae</i> при остром гнойном среднем отите	195
6.4.3 Микробный пейзаж и серотипы <i>S. pneumoniae</i> при внебольничной пневмонии.....	197
6.4.4 Микробный пейзаж и серотипы <i>S. pneumoniae</i> при остром тонзиллите	199
ГЛАВА 7 КЛОНАЛЬНЫЙ СОСТАВ ПОПУЛЯЦИИ <i>S. PNEUMONIAE</i> В ДОВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД И НА ФОНЕ ИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ.....	212
7.1 Генотипы <i>S. pneumoniae</i> у здоровых детей в возрасте до 5 лет в период до начала универсальной вакцинации против пневмококковой инфекции.....	212
7.2 Генотипы <i>S. pneumoniae</i> у здоровых детей в возрасте до 5 лет на фоне универсальной вакцинации против пневмококковой инфекции	215
7.3 Генотипы <i>S. pneumoniae</i> у здоровых детей в возрасте 6-17 лет в довакцинальный период и на фоне иммунизации	220
7.4 Генотипы <i>S. pneumoniae</i> у больных детей	221
ГЛАВА 8 ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ <i>S. PNEUMONIAE</i> К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ В ДОВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД И НА ФОНЕ ИММУНИЗАЦИИ.....	226
8.1 Результаты определения чувствительности изолятов <i>S. pneumoniae</i> к антибактериальным препаратам за весь период исследования.....	227
8.1.1 Чувствительность изолятов <i>S. pneumoniae</i> к β -лактамам	228
8.1.2 Чувствительность изолятов <i>S. pneumoniae</i> к макролидам, клиндамицину и тетрациклину	231

8.2 Чувствительность к антибактериальным препаратам изолятов <i>S. pneumoniae</i> , выделенных от носителей и больных в довакцинальный период и на фоне иммунизации.....	234
8.2.1 Чувствительность к антибактериальным препаратам изолятов <i>S. pneumoniae</i> , полученных от здоровых детей до 5 лет в довакцинальный период	234
8.2.2 Чувствительность к антибактериальным препаратам изолятов <i>S. pneumoniae</i> , полученных от здоровых детей до 5 лет на фоне иммунизации	238
8.2.3 Чувствительность к антибактериальным препаратам изолятов <i>S. pneumoniae</i> , полученных от здоровых детей 6-17 лет в довакцинальный период и на фоне иммунизации.....	244
8.2.4 Чувствительность к антибактериальным препаратам изолятов <i>S. pneumoniae</i> , полученных от больных детей	245
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	253
ВЫВОДЫ	264
РЕКОМЕНДАЦИИ.....	267
ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	268
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	269
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	271

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Инфекционные заболевания, вызываемые пневмококком, являются глобальной проблемой ввиду широкой распространенности и высокого патогенного потенциала *Streptococcus pneumoniae*. Данный микроорганизм присутствует в носоглотке 40-60% детей и 5-30% взрослых [209, 271, 281]. Распространенность носительства в различных возрастных группах зависит от семейного, социального статуса, состояния здоровья и других факторов: в детском возрасте доля носителей выше среди воспитанников организованных коллективов (детские сады, интернаты, дома ребенка), у взрослых к формированию носительства предрасполагают иммунодефицитные состояния, наличие хронических заболеваний органов дыхания и др., вредные привычки, профессия (медицинский работник, воспитатель и др.), наличие в семье детей дошкольного возраста, проживание в интернате или доме престарелых [8, 49, 73].

Несмотря на то, что колонизация носоглотки пневмококком не всегда предшествует развитию заболевания, носительство является начальным этапом инфекционного процесса [73, 294]. Именно носители *S. pneumoniae* являются наиболее значимой категорией источника возбудителя инфекции, а, следовательно, и профилактические мероприятия в отношении инфекций, вызываемых *S. pneumoniae*, должны быть направлены приоритетно на снижение распространенности носительства [21].

В качестве пускового фактора развития пневмококковых заболеваний обычно выступает острая респираторная вирусная инфекция (грипп, респираторно-синцитиальная инфекция). Поражение вирусом эпителия дыхательных путей способствует интенсивной колонизации и инвазии бактерий, в том числе их аспирации в альвеолы [141]. Распространение *S. pneumoniae* в пределах дыхательных путей приводит к развитию неинвазивных (поверхностных) воспалительных забо-

леваний – синусита, среднего отита, конъюнктивита, острого бронхита, внебольничной (небактериальной) пневмонии. Инвазивными пневмококковыми заболеваниями являются менингит, пневмония с бактериемией, септицемия, эндокардит, артрит и другие. Инвазивные инфекции отличаются высокой летальностью и большим количеством осложнений [8, 21]. В структуре причин инвалидности населения РФ приоритетные ранговые места занимают пневмококковая и менингококковая инфекции [5, 7, 24].

Степень разработанности темы исследования

Наиболее распространенными формами пневмококковой инфекции являются пневмония, менингит и острый средний отит [21, 127]. Количественные и качественные проявления эпидемического процесса пневмококковой инфекции зависят от многих факторов, включая уровень, качество диагностики и организации специфической профилактики, и различаются в различных федеральных округах и регионах нашей страны [1, 15, 41, 42, 51, 55]. Существенной проблемой здравоохранения являются низкая информативность и качество эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией.

Внебольничная пневмония в России занимает одно из ведущих мест в структуре причин смертности от инфекционных болезней: 50,4% у взрослых и 35% у детей, при этом роль пневмококка в этиологии заболевания изучена недостаточно [11,12, 40, 46].

Заболеваемость пневмококковым менингитом в РФ также не имеет тенденции к снижению [5]. По данным Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами, пневмококковый менингит составляет 27% от числа гнойных бактериальных менингитов. В возрастной структуре больных преобладают дети до 5 лет. Летальность в среднем составляет 22%, наивысший показатель – 32% – отмечается в Сибирском федеральном округе [5].

Пневмококк играет лидирующую роль в этиологии острого среднего отита, вызывая от 30 до 50% случаев данного заболевания [71]. Более половины заболевших – дети в возрасте до 5 лет, у которых довольно часто наблюдается хронизация процесса с последующим снижением и/или потерей слуха [77, 171]. Обра-

щает на себя внимание высокая частота встречаемости «отитных» штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к антибактериальным препаратам [52, 58].

Таким образом, высокая распространенность пневмококковой инфекции среди населения, многообразие клинических форм, высокая инвалидность и летальность в сочетании с отсутствием возможности эффективного воздействия на источник возбудителя инфекции и неконтролируемость путей передачи обусловили значимость вакцинопрофилактики в борьбе с данной инфекцией.

В настоящее время к применению разрешены два типа пневмококковых вакцин: полисахаридные и конъюгированные [138]. Данные препараты характеризуются высоким профилем безопасности и иммуногенности [217]. Для специфической профилактики пневмококковой инфекции у детей используются конъюгированные вакцины, стимулирующие не только гуморальный, но и клеточный иммунный ответ [21, 138]. Иммунопрофилактика взрослым проводится как конъюгированными, так и полисахаридными вакцинами [138]. Мнения по тактике иммунизации взрослого населения в условиях массовой иммунизации детей весьма противоречивы.

Как правило, длительность массового применения пневмококковых вакцин ограничена в связи с разнообразием серотипов *S. pneumoniae* (в настоящее время их насчитывается 100) и возможностью их «переключения» – элиминации «вакцинных» типов и замещения их на «невакцинные» [271, 268]. В результате специфической профилактики неизбежно происходит изменение серотипового пейзажа, и, как правило, резистентности популяции пневмококков. Данная проблема требует проведения эпидемиологического и микробиологического мониторинга с целью своевременной коррекции и смены применяемых вакцинных препаратов. В РФ исследования по оценке серотипового состава циркулирующей популяции пневмококков и его изменению на фоне проводимой вакцинопрофилактики немногочисленны и не интегрированы в эпидемиологию пневмококковой инфекции. В настоящее время проводится многоцентровое проспективное исследование по изучению сероэпидемиологии пневмококков в РФ (программа SAPIENs). Первые результаты данного исследования показали значительный «серотиповой сдвиг»:

почти половина типов пневмококков, выявленных у здоровых детей, относилась к «невакцинным» [204].

В современных условиях специфическая профилактика пневмококковой инфекции рассматривается не только как средство снижения заболеваемости и смертности, но и как элемент стратегии по снижению резистентности пневмококка к антибактериальным препаратам [64, 169, 197]. Вопрос о сравнительной оценке резистентности *S. pneumoniae* в различных субъектах РФ и ее изменении на фоне проводимой иммунизации является актуальным и малоизученным.

Профилактическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции многократно доказана на примере разных стран и определяется приоритетно снижением показателей заболеваемости вакцинированных лиц инвазивными формами инфекции – менингитом и септициемией [120, 122]. Среди привитого населения также снижается заболеваемость средним отитом, пневмонией, уменьшается распространенность носительства *S. pneumoniae* [89, 230, 268]. Однако вопросы формирования популяционного иммунитета остаются спорными. По некоторым данным, высокий охват вакцинацией детей раннего возраста имеет «непрямой эффект» снижения заболеваемости и носительства в старших возрастных группах, главным образом, за счет элиминации «вакцинных» серотипов [166, 179, 197]. Другие авторы приводят доказательства того, что ожидаемый «непрямой эффект» в данной ситуации выражен слабо: заболеваемость в старших возрастных группах, особенно среди пожилых, не имеет тенденции к снижению [249, 302]. Между тем именно эти позиции во многом определяют стратегию и тактику иммунизации взрослого населения против пневмококковой инфекции. Исходя из вышеизложенного, сформулированы цель и задачи работы.

Цель исследования – изучить влияние специфической профилактики на эпидемиологические проявления заболеваемости детей и взрослых различными клиническими формами пневмококковой инфекции и серотиповой пейзаж *Streptococcus pneumoniae*.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку эпидемиологических проявлений заболеваемости населения основными клиническими формами пневмококковой инфекции в периоды до и после начала массовой иммунизации детей пневмококковыми вакцинами.

2. Оценить этиологическую роль пневмококка в формировании заболеваемости острым средним отитом, внебольничной пневмонией и гнойным бактериальным менингитом до и после начала массовой вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции.

3. Изучить влияние массовой иммунизации детей пневмококковыми вакцинами на заболеваемость населения различными клиническими формами пневмококковой инфекции (популяционный эффект).

4. Провести сравнительную оценку серотипового состава популяции циркулирующих пневмококков до и после начала массовой вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (на примере изолятов, полученных от детей).

5. Выявить доминирующие генетические линии *S. pneumoniae* и их эпидемиологическую значимость до и после начала массовой вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (на примере изолятов, полученных от детей).

6. Оценить чувствительность *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам до и после начала массовой вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (на примере изолятов, полученных от детей).

Научная новизна

Получены новые знания о профилактической эффективности массовой универсальной иммунизации детей раннего возраста в отношении проявлений эпидемического процесса при различных клинических формах пневмококковой инфекции, как среди детей, так и взрослого населения.

Доказан профилактический эффект массовой иммунизации детей на заболеваемость населения пневмококковой инфекцией (популяционный эффект).

Определена несостоятельность существующей системы эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией в условиях массовой иммунизации детей и селективной иммунизации взрослых.

Доказано влияние массовой иммунизации детей на серотиповой пейзаж и клональную структуру *S. pneumoniae*, циркулирующих среди детей.

Выявлены ведущие серотипы *S. pneumoniae*, имеющие эпидемиологическую значимость и обуславливающие развитие инвазивных клинических форм пневмококковой инфекции у детей.

Установлено влияние массовой вакцинопрофилактики на резистентность *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическое значение. Полученные знания о пневмококковой инфекции на всех уровнях развития патологического процесса вносят существенный вклад в теоретические основы эпидемиологии инфекционных болезней и противоэпидемического обеспечения населения, расширяют представления о биологии возбудителей инфекционных заболеваний.

Практическая значимость работы заключается в обосновании включения конъюгированных пневмококковых вакцин в Национальный календарь профилактических прививок и региональный календарь прививок Красноярского края. Полученные результаты применяются в настоящее время для формирования стратегии вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции на территории Красноярского края, а также направлены в медицинские организации для использования с целью оптимизации тактики антибактериальной терапии инфекционных заболеваний пневмококковой этиологии у детей.

Результаты исследования по оценке профилактической эффективности универсальной иммунизации детей против пневмококковой инфекции являются основанием для внесения корректив в систему учета случаев пневмококковой инфекции (формы статистического наблюдения № 1 и № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») с отдельной регистрацией ведущих клинических форм (менингита, острого среднего отита и внебольничной пневмонии,

подтвержденных лабораторно); в систему учета профилактических прививок (форма статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках» и № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний») с регистрацией привитости групп риска, регламентированных Национальным календарем профилактических прививок, и внедрения микробиологического мониторинга с оценкой серотипов и антибиотикорезистентности циркулирующих штаммов *S. pneumoniae*.

Методология и методы исследования

В соответствии с поставленной целью была спланирована методология диссертационного исследования. Решение поставленных задач выполнено с помощью комплекса адекватных общенаучных, эпидемиологических, микробиологических (ПЦР, секвенирование) и статистических методов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Массовая иммунизация детей грудного и раннего возраста против пневмококковой инфекции привела к существенному снижению заболеваемости детей бактериальным менингитом, острым средним отитом и евстахиитом. Снижение показателей заболеваемости взрослых бактериальным менингитом и отитом с уменьшением удельного веса тяжелых клинических форм является результатом популяционного эффекта вакцинации.

2. Рост заболеваемости внебольничной пневмонией во всех возрастных группах обусловлен отсутствием лидирующей этиологической роли *S. pneumoniae* и преобладанием других возбудителей.

3. Клиническое течение внебольничной пневмонии и острого гнойного среднего отита у привитых детей в сравнении с непривитыми характеризуется меньшей распространенностью патологического процесса и меньшей частотой осложнений, что приводит к сокращению сроков госпитализации.

4. Вакцинация конъюгированными пневмококковыми вакцинами обуславливает снижение уровня носительства *S. pneumoniae* в детской популяции с одновременным эффектом смены преобладающих серотипов и геновариантов возбу-

дителя не только среди привитых, но и среди непривитых детей (популяционный эффект).

5. На фоне массовой иммунизации наблюдается снижение резистентности к антибактериальным препаратам штаммов *S. pneumoniae*, циркулирующих среди детей, за счет элиминации резистентных серотипов, входящих в состав конъюгированных вакцин.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа поддержана федеральными и международными грантами и госзаданиями, в том числе: грант JREX «Young Exchange» для прохождения стажировки в Японии, май-июнь 2010 г.; трэвел-грант МНТЦ для прохождения стажировки в Международном медицинском исследовательском центре (Ниигата, Япония), октябрь-ноябрь 2012 г.; грант ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы совместно с Тольяттинским государственным университетом (регистрационный номер НИОКТР 01201281879); трэвел-гранты МНТЦ для прохождения стажировки в Международном медицинском исследовательском центре (Ниигата, Япония), апрель и октябрь 2013 г.; государственное задание Министерства образования РФ по теме «Молекулярно-генетические исследования в клинической микробиологии и эпидемиологии», 2012-2015 гг.; государственное задание Министерства здравоохранения РФ по теме «Молекулярно-генетические основы патогенности и антибиотикорезистентности актуальных нозокомиальных и внебольничных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний различного генеза», 2015-2017 гг. и 2017-2019 гг. (регистрационный номер НИОКТР АААА-А18-118122990007-0); государственное задание Министерства здравоохранения РФ по теме «Молекулярно-генетические особенности актуальных возбудителей инфекционных заболеваний на территории Красноярского края», 2020-2022 гг. (регистрационный номер НИОКТР АААА-А20-120022190028-1).

Достоверность полученных результатов, основных положений, сформулированных выводов и рекомендаций определена использованием и аналитическим обобщением данных по изучаемой проблеме из открытых и проверяемых реле-

вантных источников; комплексом общепризнанных способов сбора и обработки информации официального статистического наблюдения; соответствием используемых подходов к построению дизайна исследований, анализу и интерпретации результатов стандартным методам эпидемиологического анализа. Для решения поставленных задач использованы воспроизводимые последовательности действий и стандартизированные методы исследования, применяемые для научных доказательств и оценок в медицине.

Достоверность полученных результатов базируется на убедительном объеме и длительности (с 2010 по 2019 гг.) проведенных эпидемиологических и микробиологических исследований. Профилактическая эффективность вакцинопрофилактики на популяционном уровне изучена в эпидемиологическом описательном исследовании на основании сравнительной оценки эпидемиологических проявлений заболеваемости гнойным бактериальным менингитом, болезнями среднего уха и сосцевидного отростка и внебольничной пневмонией среди населения в целом и на группе госпитализированных пациентов в период до начала массовой иммунизации детей против пневмококковой инфекции (2010-2014 гг.) и в период массовой иммунизации детей против пневмококковой инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок (2015-2019 гг.). Оценка эпидемиологических проявлений заболеваемости и привитости населения на территориальном уровне проведена по данным официальной статистики КГБУЗ «Красноярский краевой медицинский информационно-аналитический центр» и Управления Роспотребнадзора по Красноярскому краю за 10 лет. Оценка клинико-эпидемиологических проявлений пневмококковой инфекции при различных клинических формах в до и поствакцинальные периоды на организменном уровне проведена на основании экспертизы историй болезни 2264 пациентов, госпитализированных в ведущие стационары г. Красноярска в 2011-2019 гг. Проанализировано 870 историй болезни детей, в том числе 355 – больных пневмонией, 340 – острым гнойным средним отитом, 175 – гнойным бактериальным менингитом и 1394 истории болезни взрослых, из них 1000 – больные пневмонией, 221 – острым гнойным средним отитом, 173 – гнойным бактериальным менингитом. Оценка

профилактической эффективности конъюгированной пневмококковой вакцины в различных возрастных группах пациентов с различными клиническими формами ПИ проведена в условиях эпидемиологического аналитического когортного ретроспективного исследования («историческая когорта»). В группу наблюдения вошли 163 ребенка, привитые против пневмококковой инфекции, из них 96 детей, госпитализированных с диагнозом «Внебольничная пневмония» и 67 детей с диагнозом «Острый гнойный средний отит». Группу сравнения составили 532 ребенка, не привитые против пневмококковой инфекции, из них 259 с диагнозом «Внебольничная пневмония» и 273 с диагнозом «Острый гнойный средний отит». Серотиповой пейзаж, клональная структура и резистентность *S. pneumoniae* были изучены в ходе микробиологических исследований с использованием культуральных и молекулярно-генетических методов.

Результаты исследований доложены на 49th Japanese Society of Bacteriology Chubu-Branch Meeting (г. Канадзава, Япония, 2012) (устный доклад); научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (г. Красноярск, 2012) (устный доклад); 2-й школе-семинаре «Поддержка развития внутрироссийской мобильности научных и научно-педагогических кадров путем выполнения научных исследований молодыми учеными и преподавателями в научно-образовательных центрах», (г. Тольятти, 2012) (устный доклад); The Japan-Russia International Workshop (г. Токио, Япония, 2013) (устный и постерный доклады); IV Сибирской конференции по антимикробной терапии (г. Красноярск, 2014) (устный доклад); XVI Международном конгрессе МАКМАХ по антимикробной терапии (г. Москва, 2014) (постерный доклад); The 7th Pneumo Surveillance Summit (г. Стамбул, Турция, 2014) (постерный доклад); Российско-китайской научно-практической конференции по медицинской микробиологии и клинической микологии (XVIII Кашкинские чтения) (г. Санкт-Петербург, 2015) (постерный доклад); The 8th PneumoSummith (г. Вена, Австрия, 2015) (устный доклад); V Сибирском конгрессе «Человек и лекарство» (г. Красноярск, 2016) (устный доклад); XVIII Международном конгрессе МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии (г. Москва, 2016) (постерный до-

клад); Российско-Японский форум G-MedEx (г. Красноярск, 2016) (устный доклад); IV Национальном конгрессе бактериологов (Международный симпозиум «Микроорганизмы и биосфера» MICROBIOS-2018 (г. Омск, 2018 (постерный доклад); XXI Международном конгрессе МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии (г. Москва, 2019) (постерный доклад); 4-м Евро-Азиатском саммите специалистов по пневмококковой инфекции (г. Санкт-Петербург, 2020) (постерный доклад); XII Международном конгрессе МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии (г. Москва, 2020) (постерный доклад); Межрегиональной научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы антибиотикотерапии в постковидном формате изменившихся свойств экосистемы человек-микроб» (г. Омск, 2021) (устный доклад); 5-м Евро-Азиатском саммите специалистов по пневмококковой инфекции (г. Санкт-Петербург, 2021) (устный и постерный доклады); V международном медицинском инвестиционном форуме (г. Москва, 2021) (устный доклад); VIII Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (г. Москва, 2022) (устный доклад); XII Съезде Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (г. Москва, 2022) (устный доклад); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (г. Москва, 2022) (устный доклад); X Конгрессе с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (г. Москва, 2022) (устный доклад).

Работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Инфекционные болезни. Фтизиатрия. Дерматовенерология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 05-22 от 13 декабря 2022 г.).

Внедрение результатов исследований

Обосновано включение конъюгированных пневмококковых вакцин в Национальный календарь профилактических прививок и региональный календарь прививок Красноярского края (информационное письмо № 2879 от 12.12.2013 г., акт о внедрении в деятельность министерства здравоохранения Красноярского края № 71-18915 от 06.12.2022 г.).

Основные положения диссертационной работы нашли отражение в руководстве для врачей «Вакцинопрофилактика у детей и взрослых» (Москва, 2023).

Данные о влиянии массовой иммунизации детей раннего возраста на серотиповой пейзаж, клональную структуру и резистентность *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам используются при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами на кафедре детских болезней с курсом ПО (акт о внедрении № 03-22-10/130 от 17.01.2023), кафедре госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО (акт о внедрении № 03-22-10/129 от 17.01.2023), кафедре микробиологии имени доцента Б.М. Зельмановича ФГБОУ ВО КрасГМУ имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого (акт о внедрении № 03-22-10/12 от 17.01.2023), кафедре эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера (акт внедрения № 91 от 11.01.2023 г.).

Личный вклад автора

Личный вклад заключается в определении дизайна исследования, в том числе последовательности, методов и объемов исследований; в сборе, анализе и аналитическом обобщении результатов статистической обработки эпидемиологических исследований, в работе с историями болезни пациентов, участии в проведении бактериологических и молекулярно-генетических исследований, в формировании электронных баз данных; в формулировании основных положений, выносимых на защиту, выводов по результатам исследования; в разработке практических рекомендаций; подготовке публикаций. Доля личного участия автора в планировании, организации и выполнении исследования для решения поставленных задач составила 87%.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 43 печатные работы, из них 19 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертационных исследований, в том числе 7 статей – в научных изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Структура и объем диссертации

Результаты диссертационной работы изложены на 311 страницах машинописного текста и иллюстрированы 41 таблицей, 137 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, включающего 306 источников, из которых 56 – отечественных, 250 – зарубежных авторов.

ГЛАВА 1 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Пневмококковая инфекция: эпидемиологическая и социальная значимость

Streptococcus pneumoniae относится к условно-патогенным микроорганизмам, распространен повсеместно и является возбудителем группы различных заболеваний, объединенных названием «пневмококковая инфекция» (ПИ) [271]. Нозологические формы ПИ делятся на две группы: инвазивные и неинвазивные [295]. Инвазивными считаются инфекции, при которых возбудитель присутствует в крови и/или ликворе, суставной или перитонеальной жидкости: септицемия, менингит, пневмония с бактериемией, эндокардит, артрит, перитонит. Неинвазивными являются острый средний отит, синусит, пневмония без bacteriemia, бронхит, конъюнктивит; в этих ситуациях микроорганизм выделяется непосредственно из очага инфекции [21].

В структуре заболеваемости ПИ лидируют внебольничная пневмония, острый гнойный средний отит, менингит [6, 7, 138, 259, 295].

Источником возбудителя инфекции может являться как больной ПИ, так и носитель *S. pneumoniae* [73, 194]. Передача возбудителя происходит воздушно-капельным путем. Также доказано, что микроорганизм может сохранять жизнеспособность на предметах окружающей среды довольно длительное время (до 4 недель) при попадании на них в виде биопленки и, соответственно, передаваться контактно-бытовым путем [194, 306].

Интенсивность эпидемического процесса пневмококковой инфекции в РФ представлена спорадической заболеваемостью и бессимптомным носительством, на фоне которых регистрируются отдельные вспышки [6, 7].

Вспышечная заболеваемость характерна в большей степени для закрытых организованных коллективов – стационаров, домов ребенка, интернатов различного профиля, воинских частей. Факторами риска в данном случае являются: скученность, наличие источников инфекции (в т.ч. бессимптомных носителей), возраст до 2 лет и старше 50 лет, иммунодефицитные состояния [6, 7].

Носительство пневмококка наблюдается чаще у детей в возрасте до 5 лет, его распространенность составляет от 27 до 85% [271]. Доля носителей значительно выше в развивающихся странах с низким уровнем дохода и, соответственно, с низким охватом вакцинацией против ПИ [80, 81]. Факторами риска формирования бактерионосительства считаются: возраст до 2 лет, искусственное вскармливание, пребывание в организованном детском коллективе, холодное время года, пассивное курение [151, 247]. По данным многоцентрового исследования SAPIENs, проведенного в 2016-2018 гг., в РФ распространенность носительства пневмококка у детей 0-6 лет достаточно высока и составляет 27,3-56,9% [204]. Назофарингеальная колонизация *S. pneumoniae* является начальным этапом патогенеза пневмококковых заболеваний, следовательно, уменьшение распространенности носительства играет важнейшую эпидемиологическую роль в борьбе с ПИ [76, 279].

Внутригодовая динамика заболеваемости ПИ характеризуется осенне-зимней сезонностью с повышением заболеваемости в холодное время года (ноябрь – февраль) и снижением в летний период. Сезонный подъем заболеваемости ПИ коррелирует с таковыми при гриппе и других респираторных инфекциях. В преддверии повышения заболеваемости увеличивается и распространенность носительства *S. pneumoniae* [6, 7].

Группами риска по развитию ПИ являются:

- иммунокомпрометированные лица: с врожденными и приобретенными иммунодефицитами, аспленией; получающие иммуносупрессивную и противоопухолевую терапию; с кохлеарными имплантами, подтеканием спинномозговой жидкости; подлежащие трансплантации/получившие ее; находящиеся на гемодиализе;

- иммунокомпетентные лица: страдающие хроническими заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой систем, печени; страдающие сахарным диабетом, ожирением, алкоголизмом; часто болеющие и тубинфицированные дети; дети и взрослые, выздоравливающие после острого среднего отита, менингита, пневмонии; курильщики; находящиеся в закрытых организованных коллективах; работники вредных производств; дети, посещающие детские сады; медицинские работники; лица в возрасте до 5 и старше 65 лет [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

До настоящего времени ПИ признается Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения [271].

Глобальное бремя пневмококковых заболеваний у детей в возрасте до 5 лет составляет 9 180 000 случаев, из них 3 670 000 – тяжелых. В среднем показатель заболеваемости ПИ составляет 1419 на 100 тыс. населения, смертности – 45 на 100 тыс. Наивысший показатель заболеваемости (2509 на 100 тыс.) отмечается в странах Юго-Восточной Азии, смертности (92 на 100 тыс.) – в странах Африки [78].

Из 5,83 млн. летальных исходов у детей до 5 лет 317 300 ($\frac{1}{18}$) происходит вследствие заболеваний, вызванных *S. pneumoniae* (данные 2015 г.). В 81% случаев летальный исход наступает на фоне пневмонии, в 12% – менингита, в 7% – инфекций другой локализации [78, 271].

Наиболее высокий уровень смертности во всех возрастных группах наблюдается при инвазивных пневмококковых заболеваниях, возникающих с частотой от 10 до 100 случаев на 100 тыс. населения [79]. Показатели заболеваемости в разных странах мира зависят от уровня экономического развития, охвата вакцинацией против ПИ, особенностей статистического учета и других факторов.

У взрослых в большинстве случаев инвазивные пневмококковые заболевания представлены бактериемической пневмонией (53-76%), в меньшей степени – септициемией и менингитом (11-40% и 5-7%, соответственно), иногда ($\approx 6\%$) – инфекциями другой локализации [271, 127, 128]. Заболеваемость и летальность

наиболее высоки среди лиц старше 50 лет: более половины от общего числа инвазивных заболеваний регистрируется в данной возрастной группе, а летальность вследствие септицемии у лиц старше 65 лет достигает 60% при летальности у взрослых в целом $\approx 20\%$ [127, 271]. У детей первых лет жизни преобладают септицемия и менингит [127]; летальность достигает 20% при септицемии и 50% – при пневмококковом менингите [271].

В Российской Федерации статистический учет бактериемической пневмонии и септицемии пневмококковой этиологии не ведется. По данным НИИ детских инфекций (г. Санкт-Петербург) частота встречаемости бактериемической пневмококковой пневмонии среди всех внебольничных пневмоний составляет 14,6% у детей и 24,4% у взрослых [42].

Глобальный показатель заболеваемости пневмококковым менингитом у детей до 5 лет находится на уровне 13 на 100 тыс.: от минимального – 3-4 на 100 тыс. в странах Америки и Европы до максимального – 21 на 100 тыс. в странах Африки [78]. В среднем 44% больных в мире (5 на 100 тыс.) погибает [78].

Согласно данным Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами *S. pneumoniae* составляет 27% в этиологической структуре гнойных бактериальных менингитов, уступая только менингококку (49%) [5]. В США бактериальный менингит имеет пневмококковую этиологию в 50% случаев, при этом в 8% у детей и в 22% у взрослых наступает летальный исход [271].

Показатель заболеваемости ПМ в России существенно ниже, чем в других странах, но имеет тенденцию к повышению: с 2010 по 2019 гг. он возрос с 0,19 до 0,26 на 100 тыс., среди заболевших преобладают дети в возрасте до 5 лет. Летальность составляет в среднем 22%: среди детей до 5 лет $\approx 15\%$, среди взрослых $\approx 25\%$; наибольшее количество неблагоприятных исходов отмечается среди больных старше 65 лет ($\approx 35\%$) [5, 38].

Благодаря способности *S. pneumoniae* проникать в вещество мозга ПМ отличается особой тяжестью [38]. В мировой практике неврологические последствия менингита, такие как потеря слуха, задержка психического развития, двига-

тельные нарушения, наблюдаются в среднем у 24,7% выживших детей; в странах Африки и Азии – в 3 раза чаще, чем в Европе [146]. В РФ уровень инвалидизации после перенесенного ПМ достигает 60% [20].

Внебольничная пневмония (ВБП) пневмококковой этиологии является широко распространенным острым инфекционным заболеванием с высоким риском неблагоприятного исхода [0, 271, 138, 141, 207, 271, 271, 295].

Вклад пневмококковой пневмонии в структуру смертности от заболеваний нижних дыхательных путей у детей до 5 лет во всем мире составляет 55,8% с наиболее высокими показателями в странах Африки, Юго-Восточной Азии и Карибского бассейна (57-61,2%) [271]. Заболеваемость детей пневмококковой пневмонией составляет 1356 на 100 тыс. населения, тяжелой пневмококковой пневмонией – 535 на 100 тыс. Максимальные показатели заболеваемости регистрируются в странах Юго-Восточной Азии (2432 и 954 на 100 тыс., соответственно). Минимальные показатели отмечаются в Америке и Европе: 187 и 121 на 100 тыс., соответственно. В среднем 3% больных пневмококковой пневмонией погибает, что соответствует показателю смертности 36 на 100 тыс. В странах Америки и Европы показатель гораздо меньше – 6-7 на 100 тыс. населения. Тяжелая пневмония заканчивается летально в 7% случаев [78, 271, 296].

У взрослых показатели заболеваемости внебольничной пневмонией составляют 200-11600 на 100 тыс. населения [271]. Летальность, как и заболеваемость, значительно выше среди лиц пожилого возраста [60]. В 10-30% случаев пневмококковая ВБП протекает с бактериемией. Осложнения включают эмпиему, перикардит, дыхательную недостаточность, что может привести к инвалидизации в дальнейшем [271]. Летальность среди пожилых людей, перенесших ВБП, в течение 1 месяца, 6 месяцев и 1 года после госпитализации достигает 13%, 23,4% и 30,6%, соответственно [60]. В течение 5 лет после перенесенной ВБП летальность составляет около 50%, смерть наступает в результате злокачественных новообразований, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сердечнососудистых заболеваний [271, 253].

В Российской Федерации ВБП занимает важное место среди причин смерти от инфекционных заболеваний, составляя 50,4% у взрослых и 35% у детей (Роспотребнадзор, форма №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», 2019 г.), при этом роль пневмококка в этиологии заболевания изучена недостаточно, а имеющиеся данные неоднозначны. Показатель заболеваемости пневмококковой пневмонией по данным официальной статистики оценивается на уровне 7,2-9,95 на 100 тыс. [31]. Согласно некоторым исследовательским данным доля *S. pneumoniae* в структуре возбудителей ВБП у взрослых составляет 44-76% [Ошибка! Источник ссылки не найден.], у детей – 32,3-65,9% [0, 51]. В США и странах Европы с высоким и очень высоким уровнем охвата вакцинацией этиологическая роль пневмококка при ВБП в последние годы не превышает 36% [207, 271].

В России наблюдается рост заболеваемости ВБП: с 2011 по 2019 гг. показатель вырос с 315,1 до 518,9 на 100 тыс. населения. В 2019 г. заболеваемость значительно превысила среднегодовалый показатель – 401,7 на 100 тыс. По сравнению с 2018 г. прирост показателя заболеваемости составил 5,5%. В возрастной структуре больных преобладают взрослые, составляя в среднем 62%. Среди детей максимальный показатель наблюдается в возрастной группе 1-2 года (1622 на 100 тыс.) [31].

При этом в отдельных регионах РФ на фоне массовой иммунизации динамика заболеваемости ВБП детей характеризуется резким снижением показателей, также отмечается тенденция снижения смертности от ВБП детей первого и второго года жизни [35].

В целом в Российской Федерации показатель смертности от ВБП в 2019 г. составил 3,73 на 100 тыс. населения, уменьшившись по сравнению с 2018 г. на 12,2%. В числе умерших отмечалось абсолютное преобладание взрослого населения (в основном, пожилых); доля детей была невелика и составила 1,5% (83 из 5484) [31].

Острый средний отит (ОСО) является широко распространенным заболеванием, поражающим чаще детей первых лет жизни [52, 71, 171, 271, 295]. Приблизительно 709 млн. детей ежегодно переносят ОСО, в 51% случаев это дети до 5

лет. В течение первых 3 лет жизни 80% детей переносят, по меньшей мере, один эпизод ОСО; к 7 годам у 40% количество эпизодов ОСО достигает 6 и более [77].

Показатели заболеваемости ОСО среди детей до 5 лет в разных странах мира значительно различаются и составляют от 1171 до 36000 на 100 тыс. [126, 165, 172].

В РФ на фоне рутинной иммунизации детей отмечается тенденция к снижению заболеваемости острым и хроническим отитом [35]. В 2019 г. показатель заболеваемости ОСО составил 784,5 на 100 000, хроническим – 213,1 на 100 000; у детей 0-14 лет – 2606,3 и 141,4, соответственно [17, 18]. Ежегодное количество детей от 0 до 5 лет, страдающих ОСО, по оценочным данным в нашей стране составляет около 2,4 млн. [19].

Первый эпизод ОСО, как правило, приходится на возраст 6-12 месяцев [185]. Приблизительно в 5% случаев происходит хронизация процесса [77].

Рецидивирующее течение ОСО представляет серьезную проблему, являясь причиной задержки речевого развития, нарушения когнитивных функций, трудностей в обучении [77, 219, 220].

Пневмококк играет лидирующую роль в этиологии ОСО, вызывая до 50% случаев данного заболевания [71]. Более половины больных пневмококковым отитом – дети в возрасте до 5 лет, у которых довольно часто наблюдается хронизация процесса с последующим снижением и/или потерей слуха [77]. Глухота развивается в среднем с частотой 31 на 10 тыс. детей [221]. Тяжелыми, смертельно опасными осложнениями пневмококкового отита являются мастоидит, менингит, абсцесс головного мозга [77, 271].

В Российской Федерации по данным исследования PAPIRUS (2012-2014 гг.) *S. pneumoniae* был обнаружен у 20,2% детей до 5 лет, больных ОСО, а его доля среди возбудителей отита составляет в среднем 36,6% [40]. По результатам госпитального эпидемиологического исследования, проведенного в Санкт-Петербурге (2010-2012 гг.), пневмококк был выявлен у 32,8% детей 0-17 лет, при этом максимальный процент выявления наблюдался у детей до 2 лет – 41,7%, а в более старшем возрасте показатели были ниже: с 2 до 5 лет – 36,9%, с 5 до 18 лет – 23% [42].

S. pneumoniae является одним из основных бактериальных возбудителей острого синусита, при котором частота обнаружения пневмококка составляет 20-43% [3, 25]. Так, по данным Brook I. (2011), *S. pneumoniae* занимает первое место среди возбудителей острого гнойного синусита и выделяется из очага воспаления в 31% случаев при верхнечелюстном синусите, в 35% – при этмоидите, в 33% – при фронтите, в 6% – при сфеноидите [75].

Острый синусит может сопровождаться гнойно-воспалительными осложнениями, приводящими к утрате трудоспособности либо летальному исходу: орбитальными (флегмона орбиты, периостит орбиты, субпериостальный абсцесс, ретробульбарный неврит зрительного нерва), внутричерепными (арахноидит, менингит, абсцесс головного мозга), одутловатой опухолью Потта, тромбозом кавернозного синуса и другими [4, 14, 218]. Орбитальные осложнения возникают у 0,5-25% больных, внутричерепные встречаются в 2,1% случаев [3, 153]. Значительно чаще осложненные формы синусита возникают у детей [3]. При осложненных формах заболевания пневмококк обнаруживается в 9% случаев [291].

В РФ острым риносинуситом страдает около 10 млн. человек в год [25, 26, 48]. Лица с острым бактериальным риносинуситом составляют более $\frac{1}{3}$ пациентов (36%), госпитализируемых в отоларингологические отделения. По локализации процесса преобладает верхнечелюстной синусит (56-73%) [271, 190, 191]. Количество осложненных риносинуситов не имеет тенденции к снижению [3].

Более редкими клиническими формами пневмококковой инфекции являются эндокардит, перитонит, артрит (относятся к инвазивным), конъюнктивит (относится к неинвазивным) [70, 271, 271, 248, 276].

По данным Regier A. с соавт. (2019) инфекционный эндокардит пневмококковой этиологии составляет порядка 2% от общего числа случаев инфекционного эндокардита, поражая в основном лиц мужского пола в возрасте около 60 лет [248]. Летальность при пневмококковом эндокардите высока: в течение 90 дней погибает 33% больных [248]. Крайне редко, с частотой 0,9-7,8 случаев на 10 млн. человек, встречается так называемый «австрийский синдром» – триада заболева-

ний, вызванных *S. pneumoniae*: пневмонии, эндокардита и менингита. Летальность при «австрийском синдроме» составляет 32% [269].

Септический артрит, вызванный пневмококком, наблюдается в 0,6-2,2% инвазивных пневмококковых заболеваний [271].

Пневмококковый перитонит наблюдается крайне редко, при этом пути проникновения возбудителя в брюшную полость не ясны. Предположительно, *S. pneumoniae* способен преодолевать желудочный барьер и колонизировать кишечник с последующей транслокацией в брюшную полость [271, 276]. У женщин пневмококк может присутствовать во влагалище и распространяться восходящим путем через полость матки и фаллопиевы трубы [271].

Также чрезвычайно редко развивается пневмококковый конъюнктивит, встречающийся с частотой 1,3% всех случаев конъюнктивита бактериальной природы [70].

Таким образом, *S. pneumoniae* способен вызывать тяжелые поражения многих, в т.ч. жизненно важных органов и систем вплоть до инвалидизации и летального исхода. В Российской Федерации заболеваемость пневмококковой инфекцией на фоне проводимой вакцинопрофилактики находится на высоком уровне, имеет место неравнозначность интенсивности и тенденций развития эпидемического процесса в отдельных субъектах РФ и возрастных группах, что диктует необходимость более детального изучения причин неравнозначного влияния проводимой вакцинопрофилактики на эпидемиологические проявления заболеваемости и совершенствования мер профилактики.

1.2 Эпидемиология серотипов

и основные генетические линии *S. pneumoniae* у больных и носителей, изменения на фоне вакцинопрофилактики

S. pneumoniae отличается значительным антигенным (серотиповым) разнообразием [271, 273]. В настоящее время насчитывается 100 серотипов, имеющих разную степень вирулентности, и, соответственно, различную эпидемиологиче-

скую и клиническую значимость [56, 274]. Кроме того, среди антигенных вариантов пневмококка отмечаются существенные различия по чувствительности к лекарственным препаратам [108].

Серотиповой пейзаж циркулирующей популяции пневмококков весьма динамичен, что определяет необходимость микробиологического контроля происходящих изменений с целью оптимизации тактики профилактических и лечебных мероприятий [65, 169, 256, 294, 302]. На территории РФ система мониторинга отсутствует, имеются данные отдельных эпидемиологических исследований [16, 19, 40, 52, 55, 204].

Серотип пневмококка определяет полисахаридная капсула, которая считается основным фактором вирулентности возбудителя [56, 177, 237, 305]. Капсула способствует адгезии пневмококка к эпителиальным клеткам, а также выполняет антифагоцитарную функцию как при комплемент-зависимом, так и при комплемент-независимом фагоцитозе [273].

Синтез капсулы осуществляется синтазозависимым либо *Wzx/Wzy*-зависимым путем [271]. Синтазозависимый путь характерен для двух серотипов – 3 и 37, в его основе лежит перенос углевода на липидный акцептор с дальнейшим присоединением сахаров и формированием полисахарида при участии фермента синтазы [192, 195].

S. pneumoniae других серотипов используют *Wzx/Wzy*-зависимый путь, при котором повторяющаяся субъединица синтезируется путем последовательного присоединения сахаров к ундекапренил-фосфатному акцептору на внутренней поверхности клеточной мембраны. Полная субъединица перемещается на внешнюю поверхность, а *Wzy*-полимераза добавляет к ней растущую полимерную цепь [271]. У пневмококков, использующих *Wzx/Wzy*-зависимый путь, *cps*-локус находится в хромосоме между генами глюкан-1,6- α -глюкозидазы *dexB* и олигопептидного ABC-транспортера *aliA* и начинается с консервативных генов *cpsA*, *cpsB*, *cpsC* и *cpsD* [303]. Довольно часто наблюдается «переключение серотипов», при котором вследствие рекомбинации происходит замена части или всего *cps*-локуса на гомологичный участок генома штамма другого серотипа. Это явление

отмечается, в том числе, в популяции, вакцинированной полисахаридными пневмококковыми вакцинами [161, 173, 301].

Известно, что большинство инвазивных пневмококковых заболеваний вызывается ограниченным количеством серотипов (≈ 20); наиболее актуальные из них (как правило, демонстрирующие устойчивость к антибактериальным препаратам), включены в международную базу данных Pneumococcal Molecular Epidemiological Network в качестве так называемых PMEN-клонов. Необходимо отметить, что принадлежность к тому или иному клону в данном случае определяется не серотипом, а генотипом (сиквенс-типом) возбудителя; при этом представители разных серотипов могут иметь один и тот же генотип. Данный факт частично может быть объяснен феноменом «переключения капсулы» вследствие горизонтального переноса генов, характерного для пневмококков [143, 181].

Взаимосвязь между серотипом и инвазивностью в настоящее время изучена недостаточно. В зависимости от толщины капсулы (от наименьшей к наибольшей) выделяют серотипы с высокой степенью инвазивности – 1, 5, 7F, средней степенью – 4, 9V, 14, 18C и низкой степенью инвазивности – 3, 6A, 6B, 8, 19F, 23F. При этом, согласно клиническим и эпидемиологическим наблюдениям, тяжесть заболеваний имеет обратную закономерность: наиболее тяжелым течением отличаются инфекции, вызываемые менее инвазивными серотипами с «толстой» капсулой – 3, 6A, 6B, 19A, 19F, 23F [67, 271, 226]. Данный факт подтверждается обнаружением более высоких титров специфических антител у больных, перенесших пневмококковую пневмонию, вызванную серотипами с «тонкой» капсулой и средним или высоким потенциалом инвазивности: 1, 4, 7F, 9N, 9V, 14, 18C. Пациенты, у которых заболевание было вызвано серотипами с более выраженной капсулой (3, 6B, 11A, 19F, 23F) демонстрировали меньшие титры противопневмококковых антител [67]. В клинических наблюдениях доказана выраженная способность типов 1, 5, 7F, 9V, 14, 19A и 22F вызывать пневмонию у детей, в то время как у пневмококков 6A, 6B, 23A и 35B данная способность была существенно ниже [271]. В исследовании Nathaway L.J. с соавт. (2016) было показано, что тяжесть пневмококкового менингита у экспериментальных животных зависит от

толщины капсулы: штаммы серотипа 6В с более толстой капсулой вызывали более интенсивный воспалительный ответ и деструктивные изменения в головном мозге, и, соответственно, более высокую летальность по сравнению с представителями серотипа 7F с менее выраженной капсулой [274]. Таким образом, «избыточная» толщина капсулы пневмококков, с одной стороны, предрасполагает к длительному носительству, но, с другой стороны, в случае инвазии таких штаммов заболевание протекает тяжелее и длительнее по причине недостаточно эффективной иммунной защиты макроорганизма [67].

В последние годы появились сообщения о выявлении бескапсульных штаммов *S. pneumoniae* при неинвазивных [186] и, крайне редко, при инвазивных заболеваниях [243]. В силу вышеуказанных причин активно исследуется роль других факторов вирулентности в патогенезе пневмококковых инфекций.

Серотиповой пейзаж «болезнетворной» популяции пневмококков зависит от возраста, нозологической формы и тяжести вызываемого заболевания, географического положения региона, наличия/отсутствия генов резистентности к антибактериальным препаратам у циркулирующих штаммов [271] и во многом определяет эпидемиологию инфекции. Традиционно «педиатрическими» серотипами считаются 14, 23F, 19F, 6В, 38, 15С, а серотипами, поражающими преимущественно взрослых – 3, 22F, 8, 4, 23А, 12F, 9N, 15А, 6С, 31. В настоящее время значительное влияние на распределение серотипов оказывают применяемые пневмококковые вакцины. Первыми лицензированными иммунобиологическими препаратами являлись ППСВ14 – 14-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (1977 г.), содержащая капсульные полисахариды 14 серотипов *S. pneumoniae*: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 14, 18, 23, 25, 46, и ППСВ23 – 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (1983 г.), содержащая капсульные полисахариды 23 серотипов: 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F [271, 242]. ППСВ23 была внедрена в широкую клиническую практику в 1996 г. и рекомендована для детей старше 2 лет и взрослых старше 65 лет [74]. Основным недостатком ППСВ явилась невозможность их применения у детей раннего возраста ввиду отсутствия формирования иммунологической памяти в

ответ на полисахаридные антигены [21, 183].

С момента лицензирования ПКВ7 – 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины в 2000 г. – началась «эра конъюгированных вакцин» [284]. Позже, в 2009 и 2010 гг. были разрешены к применению ПКВ10 и ПКВ13 [102]. В состав ПКВ входят капсульные полисахариды различных серотипов пневмококка, конъюгированные с белками-носителями – производным дифтерийного токсина CRM197 в составе ПКВ7 и ПКВ13, либо дифтерийным (для серотипа 19F), столбнячным (для серотипа 18С) анатоксинами и D-протеином *Haemophilus influenzae* (для типов 4, 6В, 9V, 14, 23F, 1, 5, 7F) в составе ПКВ10. Такие комбинации показали высокую иммуногенность для детей с первых месяцев жизни, что явилось основанием для включения данных препаратов в национальные программы иммунизации [78, 241, 242]. Серотиповой состав трех указанных выше ПКВ различен:

ПКВ7: 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F;

ПКВ10: 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F, 1, 5, 7F;

ПКВ13: 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6А, 19А.

В процессе проведения клинических и эпидемиологических исследований было установлено, что массовая специфическая профилактика ПИ приводит к так называемому феномену «замещения серотипов» – постепенному исчезновению «вакцинных» и увеличению доли «невакцинных», вплоть до полной смены первых вторыми в течение 5-7 лет после внедрения очередной ПКВ [107, 158].

Данный феномен можно продемонстрировать на примере серотипов пневмококков, вызывающих инвазивные инфекции. Так, до начала применения пневмококковых вакцин, в 1980-1998 гг., среди инвазивных педиатрических изолятов (n=3570), полученных от детей от 1 года до 6 лет в США и странах Европы, в 81% доминировали пневмококки семи типов, впоследствии вошедших в состав ПКВ7: 14 (28%), 6В (14%), 19F (11%), 18С (8%), 4 (7%), 23F (7%), 9V (6%) [183]. Подобная ситуация наблюдалась и в большинстве европейских стран [183]. В Израиле, Египте и странах Африки была достаточно велика роль серотипа 1 [183, 271]. Среди штаммов, полученных от детей старше 6 лет и взрослых с инвазивными за-

болеванями ($n=2322$), указанные 7 серотипов составляли 50% и распределялись следующим образом: 4 (13%), 14 (11%), 9V (7%), 23F (7%), 6B (6%), 18C (3%), 19F (3%). Наблюдались различия и в частоте встречаемости типов 3 и 12F: 2 и 5% – 3 серотип, 1 и 6% – 12F серотип у больных младше и старше 6 лет, соответственно [183].

На фоне универсальной вакцинации детей ПКВ7 ситуация изменилась. При общем снижении заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями во многих странах произошел рост числа заболеваний, вызванных серотипами 19A, 3, 5, 7F, 1 [129, 250, 261], а также 6A и 6C [93, 245]. Применение ПКВ10, как правило, приводило к увеличению частоты возникновения инфекций, вызванных серотипами 3 и 19A [259].

В последующие годы, после внедрения ПКВ13, также наблюдалось возрастание этиологической роли «невакцинных» типов *S. pneumoniae* – 8, 12F, 22F, 9N, 15A, 33F и других. Исследование, проведенное в 2010 г. в Европе, включало 2921 пациента всех возрастов с инвазивными пневмококковыми заболеваниями из 17 европейских стран [254]. Серотипы, входящие в состав ПКВ7, обнаруживались не более чем у 20% больных. ПКВ13-серотипы были выявлены у 58% детей <5 лет и у $\approx 40\%$ больных в возрасте 5-64 года и ≥ 65 лет. Доля «невакцинных» типов увеличивалась с возрастом: у пациентов ≥ 65 лет она составила 48%, 5-64 года – 40%, <5 лет – 22%. Обращает на себя внимание то, что наибольшее количество случаев менингита (41%) было вызвано «невакцинными» серотипами, в то время как другие инвазивные инфекции были связаны с типами, входящими в состав ПКВ13. Серотипами, преимущественно ассоциированными с летальным исходом, являлись «невакцинные» 35B и 11A [254].

По данным 2017 года, представленным Европейским центром по контролю заболеваемости (ECDC), ведущими серотипами, вызывающими инвазивные инфекции, являются: 8, 3, 22F, 19A, 12F, 9N, 15A, 10A, 11A, 23B; суммарно они составляют 66% «типизируемых» изолятов, выделенных от больных. У детей младше 5 лет преобладают 24F (10,6%), 3 (8,5%), 12F (7,8%), 19A (7,2%) и 10A (6,9%) [178]. В разных странах лидирующие «невакцинные» серотипы различны: так, в

Великобритании преобладают 12F, 24F, 23B (у детей – 12F, 8 и 10A), в Израиле – 12F и 2; в Германии – 10A и 24F, во Франции – 24F, 15BC, 23B и 12F [107]. В целом, в Европейском регионе отмечается небольшой рост заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями за счет увеличения доли серотипов, не входящих в состав ПКВ: среди изолятов, выделенных от детей в возрасте до 5 лет, доля таких штаммов составила 76%, лиц в возрасте 5-64 года – 72%, 65 лет и старше – 43% [178]. Необходимо отметить, что во многих европейских странах в программы иммунизации включена либо исключительно ПКВ10 (Финляндия, Польша, Бельгия, Австрия и др.), либо ПКВ10 и ПКВ13 одновременно (Швеция, Чехия, Словакия) [178]. Этим можно объяснить возрастание этиологической роли серотипов 19A и 3.

В США, где для массовой иммунизации с 2010 года используется ПКВ13, в последние годы 76% инвазивных заболеваний у детей вызывается «невакцированными» (не-ПКВ13) серотипами. В числе лидирующих – 35B, 23B, 33F и 22F [184].

В Российской Федерации, по данным Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами, среди изолятов *S. pneumoniae*, вызвавших менингит, преобладают представители 13-ти «вакцинных» серотипов, в общей сложности составляющих 69%: 3 (13%), 23F (9,8%), 19F (8,9%), 6A (7,3%), 1 (7,3%) и др. Среди «невакцированных» (31%) лидируют 15A (4%), 11A (3,3%), 10 (2,4%) и нетипируемые (4%) [5].

Данные по «замещению серотипов» при неинвазивных пневмококковых инфекциях ограничены; недостаточно исследован данный феномен при внебольничной пневмонии. Наиболее известным проектом, посвященным эффективности вакцинации и серотип-специфическому влиянию ПКВ13 при ВБП у взрослых, является двойное слепое рандомизированное исследование CAPiTA (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults). В результате ПКВ13 показала низкую эффективность в отношении серотипов 1, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 14, 18C, недостаточно высокую – в отношении серотипов 3 и 19A. В целом, ПКВ13 была эффективна в отношении 45% случаев ВБП, вызванной «вакцированными» серотипами. При анализе эффективности ПКВ13 в отношении бактериемической ВБП, вы-

званной «вакцинными» типами пневмококка, показатель был высок и составил 75%. Исключением явился *S. pneumoniae* 14 типа, выделявшийся только от вакцинированных и не обнаруживаемый в группе «плацебо» [57].

В исследовании Bewick соавт. (2012) приводятся данные о том, что преобладающими серотипами пневмококка у взрослых с ВБП являются 14, 1, 8, 3, 19А [265]. Масштабное исследование с участием 15572 взрослых больных ВБП, проведенное в США в 2013-2016 гг. на фоне универсальной вакцинации ПКВ13, начавшейся в 2010 г., также показало преобладание «вакцинных» серотипов: они составили 79% от всех типированных образцов; доминировали 1, 3, 5, 6А. Среди «невакцинных» лидировали 22F, 11А, 6С, 15А [271].

Европейские данные по оценке серотипового пейзажа при ВБП у взрослых в динамике на фоне внедрения ПКВ (с 1999 по 2011 гг.) показали, что ведущую роль в этиологии заболевания играли пневмококки 3 типа (18%), 11А (7%), 19F (7%), 19А (5%), 14 (4%), 22F (4%), 23F (4%) и 9N (4%). Доля ПКВ7-серотипов снизилась с 31% (1999-2003 гг.) до 11% (2011 г.), а соответствие составу ПКВ13 в 2009-2011 гг. составило всего 44% [271].

Приведенные выше результаты, с одной стороны, свидетельствуют о слабом влиянии вакцинации детей на серотиповой пейзаж пневмококков, вызывающих ВБП у взрослых, а с другой – на возрастные особенности серотип-специфической эффективности ПКВ: при иммунизации взрослых она ниже.

Данные, касающиеся серотип-специфической активности ПКВ при внебольничной пневмонии у детей, противоречивы. Некоторые авторы описывают классическое «замещение серотипов». Так, в Бельгии до внедрения ПКВ7 около 60% типов *S. pneumoniae*, обнаруженных при ВБП у детей, относилось к «вакцинным», преобладали 14, 1, 6В, 23F [162]. После 2 лет универсальной вакцинации ПКВ7 лидирующие позиции заняли «невакцинные» серотипы 1 (42,3%), 5 (16%), 7АF (12,8%), 19А и 3 (≈5%) [225].

Аргентинское исследование [222], проведенное среди детей до 5 лет, госпитализированных по поводу ВБП, показало недостаточную эффективность ПКВ13

в отношении серотипов 1, 19А, 6В, 7F. В то же время, наблюдалось возрастание этиологической роли типов 23А, 8, 9N, 22F, 15С и других.

В РФ, по данным отдельных исследований, до начала универсальной противопневмококковой вакцинации возбудителями ВБП у детей являлись серотипы 19, 3, 23F, серогруппа 6, серотипы 9VA, 14, 23F и 10А. Перекрытие данных серотипов ПКВ составляло 57,1 и 67,3% для ПКВ7 и ПКВ10, и 71,4-76,4% – для ПКВ13 [42, 46]. У взрослых лидировали серотип 3 (20,7%), 23F (17,2%), 19F и 19А (по 13,8%). Перекрытие серотипов ПКВ7 и ПКВ10 составляло 51,6%, ПКВ13 – 86,1% [42].

По данным эпидемиологического исследования SPECTRUM, проведенного в РФ в 2019 г. на фоне универсальной вакцинации против ПИ, у взрослых пациентов с пневмококковой пневмонией обнаруживались серотипы/серогруппы: 3 (12%), 19F и 6AB (по 10,2%), 14 и 11AD (по 5,4%), 15AF и 23А (по 4,8%), 9NL (4,2%), 18 и 22AF (по 2,4%), 19А и 23F (по 1,8%), 16, 9VA (по 1,2%), 4 и 33А/33F/37 (по 0,6%), «невакцинные» серотипы (30,3%). Перекрытие ПКВ13 и ППСВ23 составило 45,6% и 57% соответственно [55].

Феномен «замещения серотипов» описан и при остром среднем отите у детей. До начала применения конъюгированных вакцин серотипами/серогруппами пневмококков, вызывающих ОСО, чаще всего являлись 19F, 3, 23F, 6ABC [41, 42, 213], реже – 14 и 19А [52]. В пост-ПКВ7 период доминировали «невакцинные» типы: 1, 3, 5, 6А, 19А [83, 113].

На фоне вакцинации ПКВ13 у больных ОСО в Европейском регионе отмечается преобладание «невакцинных» типов/групп: 8, 11А, 13, 15В, 21, 23В, 24ABF, 33AF, 38 и других, они составляют от 66,7% до 91,7% в зависимости от возраста. Среди «вакцинных» велика роль серотипа 3 [90, 170].

«Замещение серотипов» у бактерионосителей наряду с уменьшением распространенности носоглоточного носительства пневмококка впервые было выявлено при проведении клинических исследований ПКВ в странах Африки, Европы и других [79, 116, 210, 251, 252]. В многочисленных обсервационных исследованиях было обнаружено значительное снижение (вплоть до полной элиминации)

носительства ПКВ7-серотипов (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F) среди детского населения в течение первых 7 лет применения вакцины, с одновременным увеличением распространенности «невакцинных» типов [99, 112, 163, 293]. Среди доминирующих пост-ПКВ7-серотипов выделялся, в первую очередь, 19А с высоким потенциалом инвазивности [101, 116, 212]. Другими «невакцинными» типами, колонизирующими носоглотку в «поствакцинальный» период, являлись 6А, 15ВС, 35В, 11А, 23А, 23В, 15А, 15А, 35F, 7F, 3, 10А, 16F [99, 112, 116]. Пост-ПКВ13-серотипами при ОСО в европейских странах в настоящее время являются 15ВС, 11А, 23В, 15А, 35В, 10А, 21, 23А. Распространенность носительства при этом близка к таковой до начала применения конъюгированных вакцин [107].

В РФ на фоне универсальной вакцинации ПКВ13 также наблюдается уменьшение роли «вакцинных серотипов» и появление «невакцинных». Так, по данным Маянского Н.А. с соавт. (2019) доля ПКВ13-типов снизилась с 77,7% в 2010-2015 гг. до 58,5% в 2017 г. [91]. Результаты многоцентрового исследования SAPIENS (2016-2018 гг.) показали аналогичный процент ПКВ13-серотипов (59,2%). При этом среди «вакцинных» преобладали 19F (12,7%), 4 (12,2%), 6ABCD (12%), 3 (5,9%), а среди «невакцинных» – 11AD (8,5%), 15AF (3%), 23А (2,9%), 12F (1,8%), 15BC (1,5%) [204]. У взрослых, согласно результатам исследования SPECTRUM, при носительстве выявлялись серотипы 19F (29%), 6AB (22,6%), 3 (16,1%), 11AD и 23F (по 9,7%), 23А (6,4%), 14 и 15AF (по 3,2%); соответствие ПКВ13 составило 80,6% [55].

Таким образом, подавляющее большинство серотипов пневмококка, вызывающих инвазивные инфекции, распространены также и у носителей, что подтверждает важную роль назофарингеального носительства в качестве начального этапа инфекционного процесса и источника возбудителя инфекции в организованных коллективах. Распределение серотипов в пневмококковой популяции микроорганизмов имеет существенные региональные отличия, что требует эпидемиологического и микробиологического контроля за этим процессом. В Российской Федерации такие исследования весьма малочисленны и охватывают лишь некоторые регионы страны. Данная проблема ждет своего решения.

Смена «вакцинных» серотипов «невакцинными» во многом зависит от длительности применения и антигенного состава ПКВ в той или иной стране или регионе. В РФ, начавшей массовую иммунизацию ПКВ13 в 2014 г., данные о «замещении серотипов» на фоне вакцинопрофилактики ограничены. В США и странах Европы, имеющих длительный (более 10 лет) опыт применения ПКВ, основная масса изолятов *S. pneumoniae*, выделяемых от больных и носителей, не перекрывается ПКВ13. В странах, использующих ПКВ10, велика этиологическая роль серотипов 3 и 19А.

Определение генотипа (сиквенс-типа) *S. pneumoniae* имеет важное значение в эпидемиологических исследованиях, позволяя выявлять генетическое родство изолятов, полученных как от носителей, так и от больных в различных регионах и странах [124]. Изучение популяционно-генетических характеристик позволяет отслеживать пути и масштабы распространения различных клональных линий пневмококков, в том числе характеризующихся высокой инвазивностью и резистентностью к антибактериальным препаратам [182]. Кроме того, определение генотипа (сиквенс-типа) *S. pneumoniae* способствует улучшению качества эпидемиологической диагностики в эпидемических очагах и на вспышках пневмококковой инфекции.

Использование MLST как одного из методов популяционной генетики основано на том, что каждый вид бактерий состоит из генетически родственных штаммов, происходящих от общего предка. Клональная эволюция происходит вследствие горизонтального переноса генов и возникновения мутаций при определенном влиянии факторов окружающей среды [292]. При этом даже виды, характеризующиеся высокой частотой рекомбинаций, такие как *S. pneumoniae*, включают отдельные субпопуляции с низкой способностью к трансформации, принадлежащие, как правило, к определенным клональным линиям с высоким инвазивным потенциалом [106]. Выявление таких линий и изучение их вирулентности целесообразно с точки зрения разработки новых подходов к профилактике и терапии пневмококковых заболеваний. Кроме того, проведение популяционно-генетических исследований на фоне массового применения ПКВ необходимо для

своевременного выявления новых геновариантов пневмококка, представляющих эпидемиологическую опасность [292].

В основе мультилокусного секвенирования-типирования пневмококков (МЛСТ) лежит анализ фрагментов 7-ми генов «домашнего хозяйства»: *aroE* (шикимат дегидрогеназа), *gdh* (глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа), *gki* (глюкокиназа), *recP* (транскетолаза), *spi* (сигнальная пептидаза I), *xpt* (ксантин фосфорибозилтрансфераза), *ddl* (D-аланин-D-аланин лигаза) [124].

Полученные нуклеотидные последовательности анализируются с помощью базы данных PubMLST.org с присвоением им соответствующих аллельных номеров. Полученный аллельный профиль относят к определенному сиквенс-типу (ST), а затем – к клональному комплексу (CC). В настоящее время база данных PubMLST.org включает 277869 аллелей, принадлежащих к 14882 генотипам (ST) *S. pneumoniae*. Соответственно, представители одного и того же сиквенс-типа могут относиться к различным серотипам и наоборот [94].

В «довакцинальный» период в Европейском регионе доминировали следующие сиквенс-типы и соответствующие им серотипы [92, 94]:

Сиквенс-тип (ST)	Серотипы, входящие в состав данного ST (жирным шрифтом обозначены серотипы с высоким потенциалом инвазивности)
9:	8, 14 , 19A
65:	6A, 9V
100:	14 , 33F
124:	14 , 33F
138:	6A, 6B
156:	9V , 14
162:	8, 9V , 14 , 19F
191:	6A, 6B, 7F
199:	1 , 15B, 19A , 19F
218:	8, 12F
227:	1 , 19F
309:	19A , 19F
835:	8, 14
866:	4 , 22F

На фоне внедрения ПКВ7 в период с 2004 по 2009 гг. отмечалось выраженное снижение этиологической роли большей части вышеперечисленных ST за

счет элиминации «вакцинных» серотипов, таких как серотип 14 (ST9 и ST124), 9V и 19F (ST162), 6B (ST191) [88].

Одновременно увеличилась доля ST, включающих «невакцинные» серотипы: ST180 (серотип 3), ST191 (7F), ST199 (19A), ST433 и 698 (22F), ST439 (23B), ST673 (33F), ST1262 (15BC). За истекший период произошло замещение основного клона, ассоциированного с серотипом 1 – ST227 – на ST306. Наибольшее генетическое разнообразие отмечалось у представителей серотипа 6A: они относились к 18 сиквенс-типам, основным из них являлся ST65 (CC460), также встречались CC176, CC395, CC396, CC439, CC473, CC490, ST1752 и ST2528. Серотипы 3 и 19A, в основном, относились к ST180 и ST199, соответственно [88]. Во многих странах мира (США, страны Юго-Восточной Азии, Европы и Латинской Америки) на фоне применения ПКВ7 и ПКВ10 значительно распространился клональный комплекс 320, включающий серотипы 19A и 19F, и характеризующийся высокой инвазивностью и резистентностью к антибактериальным препаратам [108, 198, 203, 290]. В Японии в период применения ПКВ7 преобладали ST3111 (серотип 19A) и ST2572 (серотипы 24B и 24F) одноименных клональных комплексов, CC63 (серотип 15A), представленный 15-ю сиквенс-типами, и CC199 (ST199, 15BC) [267].

В результате внедрения ПКВ13 в национальную программу иммунизации в Испании резко снизился удельный вес клональных комплексов CC306, CC191 и CC320, включающих, соответственно, серотипы 1, 7F и 19A. Одновременно возросла роль генотипов, представляющих «невакцинные» серотипы: ST989 (12F), CC53 и CC404 (серотип 8). У представителей 2-х клональных комплексов наблюдалось «переключение капсулы»: CC230 (с серотипа 19A на «невакцинный» 24F) и CC1201 (с 19A на «невакцинный» 7C) [262]. Подобное явление возникает вследствие генетических рекомбинаций с участием локуса, ответственного за капсульный биосинтез.

В пост-ПКВ13-периоде в Европейском регионе появились новые сиквенс-типы, представленные «невакцинными» серотипами: ST1635 (35F), ST2372 (23B), ST2068 (10A), ST177 (серогруппа 24), ST4149 и 8709 (нетипируемые), а предыду-

щие встречались редко либо полностью исчезли [288]. Исключение составили ST180 (серотип 3), ST193 (серотип 21), ST433 (22F), ST438 (23A). У 3-х сиквенс-типов отмечалось «переключение капсулы» – смена доминантного серотипа с «вакцинного» на «невакцинный»: ST162 и ST177 – с 19F на серогруппу 24; ST199 – с 19A на 15BC [288].

В США в пост-ПКВ13 периоде при инвазивных заболеваниях отмечалось преобладание «невакцинных» представителей CC156 (серотипы 23B, 15A, 11A, 31), при этом у представителей данного клонального комплекса также произошло «переключение капсулы»: с серотипа 9V (ST156) на 11A и 35B того же сиквенс-типа [206].

В Китае, где универсальная вакцинация ПКВ до настоящего времени не внедрена, преобладают пневмококки, относящиеся к серотипам 19F и 19A ST271 и ST320 [201].

По данным отдельных исследований, проведенных в РФ, клональная структура популяции пневмококков в нашей стране имеет существенные отличия: значительная ее часть представлена редкими сиквенс-типами [22]. Преобладающими клональными комплексами являются CC81, CC236, CC505, CC180, CC315, CC239, CC663, CC230, CC143, CC1025, CC2296, соответствующие «вакцинным» серотипам: 19F, 23F, 19A, 14, 3, 6ABCD. Большая часть данных геновариантов глобально распространена. Некоторые встречаются преимущественно в странах Европы (CC180) либо в странах Азии (CC230, CC236). Обращает на себя внимание то, что многие клональные группы обнаруживаются в основном или исключительно на территории России (CC505, CC239, CC663, CC143, CC1025, CC2296) [22].

Таким образом, многие циркулирующие генетические линии *S. pneumoniae* являются глобально распространенными. При этом некоторые геноварианты преимущественно встречаются в определенных странах мира, а также существуют уникальные, регион-специфические генотипы. Применяемая противопневмококковая вакцинация и особенности национальных программ оказывают значительное влияние на клональный пейзаж популяции пневмококков, приводя не только к смене генотипов, но и к «переключению капсулы» у преобладающих в настоящее

время.

Феномен смены генотипов и серотипов *S. pneumoniae* требует проведения эпидемиологического и микробиологического мониторинга с целью своевременной коррекции и смены применяемых вакцин. В РФ исследования по оценке клонального и серотипового состава циркулирующих пневмококков и его изменению на фоне проводимой вакцинопрофилактики весьма малочисленны и не интегрированы в эпидемиологию пневмококковой инфекции. В соответствии с этим одной из задач данного исследования явилось изучение влияния специфической профилактики пневмококковой инфекции на клональную структуру и эпидемиологию серотипов *S. pneumoniae*.

1.3 Антибиотикорезистентность *S. pneumoniae*

в довакцинальный период и на фоне иммунизации против пневмококковой инфекции

Проблема устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антимикробным препаратам носит глобальный характер и в настоящее время рассматривается как угроза национальной безопасности [47, 215]. В 2017 году ВОЗ опубликовала перечень наиболее актуальных резистентных патогенов, представляющих угрозу для здоровья человека [148]. В числе других бактерий в данный перечень входят и пенициллинрезистентные пневмококки (средний уровень приоритетности) [148].

С момента появления первых резистентных штаммов уровень устойчивости пневмококков к антибактериальным препаратам значительно возрос [109, 154]. Впервые клинический изолят *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину был описан в 1965 г. [282]. В 70-80-х годах по всему земному шару распространились пневмококки, резистентные к пенициллину, эритромицину и триметоприм-сульфаметоксазолу [155, 187]. Далее появились штаммы, резистентные к тетрациклину и хлорамфениколу, а также, в единичных случаях, к фторхинолонам [188, 298].

В период с 1992 по 2001 гг. уровень нечувствительности к пенициллину возрос с 24,9% до 30,2% в Испании, с 7,7% до 35,8% – во Франции, с 5,6% до 20,4% – в США [287]. По данным CDC в 1997 г. в США 13,6% штаммов *S. pneumoniae* обладали резистентностью к пенициллину (МПК > 2 мг/л), а 11,4% – умеренной резистентностью (МПК 0,12-1 мг/л). Около 14% изолятов проявляли устойчивость к макролидам [66].

По результатам исследования ПРОТЕКТ (США) доля изолятов, умеренно резистентных к пенициллину (МПК 0,12-1 мг/л), возросла с 12,5% в 2000-2001 гг. до 20% в 2003-2004 г., в то время как резистентность к пенициллину снизилась с 26,3 до 16,5% в тот же период времени. Устойчивость к амоксициллину (МПК \geq 8 мг/л) в указанный период не изменилась, оставаясь на уровне 4% [180]. В тот же период времени процент нечувствительных к пенициллину штаммов в странах Южной Африки составил 74%, на Дальнем и Среднем Востоке – 63% и 54%, соответственно. В числе европейских стран с наибольшей распространенностью нечувствительных к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* можно отметить Францию (40,4% умеренно резистентных и 15,9% резистентных), Грецию (42 и 15,9%) и Испанию (29,4 и 13,1%, соответственно) [287].

Уровень резистентности к макролидам также возрос. По результатам многоцентрового исследования Alexander Project доля пневмококков, устойчивых к макролидам, составила в мире в среднем 16,5-21,9% в 1996-1997 гг., увеличившись до 24,6% в 1999-2000 гг. [85]. По данным исследования ПРОТЕКТ в среднем в мире уровень макролидрезистентности *S. pneumoniae* находился на уровне 31% в 1999-2000 гг. и возрос до 37,2% в 2003-2004 гг. При этом картина различалась в зависимости от региона: среди штаммов, выделенных на Дальнем Востоке, устойчивыми к макролидам являлись 80%, в Южной Африке – 54%, в Европе – 31,5-55,6% [140].

В период 2015-2018 гг. на фоне универсальной вакцинации в большинстве европейских стран распространенность нечувствительных к пенициллину изолятов снизилась, составив к 2017 году в среднем 11,8% (от 0,1% до 40% (40% – Румыния)). Макролидрезистентность также уменьшилась, составив в среднем 14,5%

(2,5-32,3% (32,3% – Румыния)) [281]. В США после 14 лет применения конъюгированных вакцин также отмечалось снижение устойчивости пневмококков к антимикробным препаратам [72]. По оценкам CDC число случаев пневмококковых заболеваний, вызванных резистентными вакцинными штаммами, сократилось на 90% вследствие применения ПКВ [111].

Значительную проблему представляют мультирезистентные пневмококки, демонстрирующие устойчивость к трем и более антибактериальным препаратам. Такими препаратами, как правило, являются β -лактамы, макролиды, линкозамиды, тетрациклины и триметоприм-сульфаметоксазол. Доля данных штаммов в пневмококковой популяции составляет от 36% в Азии до 10-15% в Европе [287].

В России мониторинг антибиотикорезистентности пневмококков до 2010 г. осуществлялся в рамках проспективных многоцентровых микробиологических исследований ПеГАС-I (1999-2000 и 2001-2003 гг.), ПеГАС-II (2004-2005 гг.) и ПеГАС-III (2006-2009 гг.), проводимых НИИ антимикробной химиотерапии и Научно-методическим центром Минздравсоцразвития России по мониторингу антибиотикорезистентности г. Смоленска. Количество штаммов *S. pneumoniae*, полученных в процессе исследований, составило 2419 [23].

За период 1999-2009 гг. доля штаммов, резистентных к пенициллину, амоксициллину, цефиксиму, цефтибутену, цефтриаксону и цефотаксиму не превышала 11, 0,4, 6,8, 12,9 и 1%, соответственно. К эртапенему отмечалась 100%-ная чувствительность. Резистентность к 14-, 15- и 16-членным макролидам составила 8,2, 8,2 и 6,3%, соответственно. Нечувствительность к клиндамицину варьировала от 2,9% в 1999-2003 гг. до 4,5% в 2006-2009 гг. Отмечался высокий уровень резистентности к тетрациклину (27,3-24,6%) и ко-тримоксазолу (31,7-39,0%). К респираторным фторхинолонам (левофлоксацину, моксифлоксацину, гемифлоксацину), ванкомицину и линезолиду были чувствительны все изоляты. К хлорамфениколу были чувствительны 92,3-94,1% штаммов [16].

Полирезистентностью (мультирезистентностью) обладали 9,6-14,5% штаммов, причем значительных различий между периодами исследования не было.

Подавляющее большинство резистентных штаммов было выделено в Центральном и Сибирском федеральных округах [16].

Необходимо отметить, что в исследовании ПеГАС оценка полученных результатов осуществлялась по критериям, разработанным Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI) США. Стандартизированные значения МПК в американских рекомендациях существенно отличаются от европейских (EUCAST) в отношении антибиотиков β -лактамной группы. Так, «неменингитные» штаммы считаются резистентными к пенициллину при $\text{МПК} \geq 8$ мг/л по критериям CLSI, в то время как по критериям EUCAST резистентными являются изоляты с $\text{МПК} > 2$ мг/л [193]. Соответственно, результаты исследования ПеГАС (1999-2009 гг.) в части чувствительности к β -лактамам сложно сопоставить с результатами работ, в которых оценка производилась по критериям EUCAST. Тем не менее, можно сделать вывод о широкой распространенности *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину.

Исследование, проведенное в Санкт-Петербурге в 2010-2013 гг., включало 250 изолятов пневмококка, полученных от детей с острым отитом, пневмонией, а также здоровых носителей. Согласно критериям EUCAST снижение чувствительности к пенициллину имело место у 32,4% штаммов, к цефотаксиму – у 14%, к эритромицину – у 33,2%, к цефтаролину – у 6%. В 22,4% выявлялась сочетанная устойчивость к пенициллину и эритромицину. Распространенность устойчивости к тетрациклину, ко-тримоксазолу и хлорамфениколу находилась в пределах 30-50%. Устойчивости к моксифлоксацину не отмечалось [1]. Данные по резистентности пневмококков у детей с ОСО, полученные в 2011-2013 гг. в Москве, свидетельствовали о высоком уровне нечувствительности к пенициллину – 45% ($\text{МПК} > 0,06$). При этом устойчивости к амоксициллину не наблюдалось. Резистентность к макролидам была выявлена у 34%. В 30% отмечалась мультирезистентность [52].

В 2014-2017 гг. в РФ продолжилось исследование ПеГАС, в котором оценка результатов проводилась в соответствии с критериями EUCAST. Было выявлено, что 5,9% клинических штаммов *S. pneumoniae* являлись резистентными к пени-

циллину, а 28,9% относились к категории чувствительных при увеличенной экспозиции. К ампициллину и цефтриаксону были резистентны 14,3 и 5,4%, соответственно; 11 и 15,6% являлись чувствительными при увеличенной экспозиции. 93,6% проявляли чувствительность к эртапенему, 98,1% – к цефтаролину. Доля макролидрезистентных штаммов была высока и составила 27,2-32,2%; 14,1% изолятов были устойчивы к клиндамицину. Наибольшая резистентность наблюдалась к тетрациклину и ко-тримоксазолу: 33,9 и 41%, соответственно. Респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин) были активны в отношении 99,6% штаммов, хлорамфеникол – 98,3%. К линезолиду и ванкомицину наблюдалась 100%-ная чувствительность [2].

В целом в РФ за период с 2006 по 2017 гг. уровень резистентности *S. pneumoniae* к β -лактамам (пенициллину, ампициллину и цефтриаксону), макролидам, клиндамицину и тетрациклину возрос. Высокую активность сохраняют карбапенемы, цефтаролин, респираторные фторхинолоны, ванкомицин и линезолид [2, 15].

Молекулярные механизмы резистентности пневмококков характеризуются значительным разнообразием. К ряду препаратов (полипептиды, аминогликозиды и хинолоны I поколения) *S. pneumoniae* обладает природной устойчивостью. Ко многим другим формируется приобретенная резистентность [202].

С нечувствительностью пневмококка к β -лактамам ассоциированы три пенициллинсвязывающих белка (ПСБ) из имеющихся шести: ПСБ1а, ПСБ2х и ПСБ2в. Приобретение устойчивости связано с изменением структуры указанных ПСБ в результате мутаций и генетических рекомбинаций, характерных для *S. pneumoniae*. При этом «источниками» генов резистентности зачастую являются близкородственные виды стрептококков – *S. mitis* и *S. oralis* – представители нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей [271]. У штаммов, демонстрирующих высокие значения МПК бензилпенициллина, как правило, наблюдаются изменения структуры всех трех генов, кодирующих ПСБ – *pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x*. У цефалоспоринрезистентных пневмококков чаще наблюдается мозаичная структура двух генов – *pbp1a* и *pbp2x*, а ген *pbp2b* не вовлечен [260].

Также резистентность к β -лактамам может возникать в результате мутаций в генах, ответственных за синтез пептидогликана (*mraW*, *mraY*) либо процесс деления клетки (*ftsL*, *gpsB*) [270, 271, 142]. Возможно сочетание нескольких указанных механизмов.

Среди β -лактамных антибиотиков до настоящего времени наиболее терапевтически эффективными остаются карбапенемы, устойчивость к которым встречается достаточно редко [271].

Резистентность к макролидам у пневмококков обусловлена, в основном, двумя механизмами. Первый – рибосомальное метилирование, за которое ответственны гены *erm*, кодирующие трансферазу, метилирующую аденин A2058 домена V 23S-рНК. Гены *erm* входят в состав подвижных генетических элементов – транспозонов Tn1545 и Tn917. В результате происходит модификация сайта связывания антибиотиков с 23S рибосомальной РНК пневмококка и формируется так называемый MLS_B-фенотип – перекрестная устойчивость к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В. Второй механизм – макролидный эффлюкс (эффлюксный «насос») – активное выведение антибиотика из клетки, кодируемое генами *mef*, с формированием М-фенотипа и, соответственно, устойчивости к 14- и 15-членным макролидам. В последние годы все чаще встречается сочетание обоих указанных механизмов, что приводит к одновременной устойчивости пневмококков к 14-, 15- и 16-членным макролидам, линкозамидам и стрептограмину В. В Евро-Азиатском регионе доля таких штаммов превышает 30% [189, 202]. В результате точечных мутаций 23S рНК возможно формирование и других макролидрезистентных фенотипов: ML (устойчивость к 14, 15, 16-членным макролидам и линкозамидам у штаммов с мутацией A2059G) либо M16S_B (устойчивость к 16-членным макролидам и стрептограминам при наличии мутации A2062C) [202].

Большинство макролидрезистентных штаммов также проявляет устойчивость к тетрациклинам. Причиной, как правило, является инсерция (вставка) гена *ermB* в конъюгативные и композитные транспозоны семейства Tn916, несущие гены *tet*, кодирующие протеины «защиты рибосом». Данные белки блокируют сайт связывания молекулы антибиотика с 30S рибосомальной субъединицей S.

pneumoniae [189]. Гены *tetA*, *tetB*, *tetC* и *tet31* ответственны за тетрациклиновый эффлюкс [202].

Основным механизмом устойчивости *S. pneumoniae* к фторхинолонам является накопление мутаций в генах, кодирующих топоизомеразу (*parC* и *parE*) и ДНК-гиразу (*gyrA* и *gyrB*) – мишени действия данных антибактериальных препаратов. Таким образом, в данном случае происходит классическая «модификация мишени». Также, в случае наличия гена *pmrA*, возможно выведение препарата из клетки посредством эффлюкса. Данный механизм встречается гораздо реже и действует, в основном, в отношении цiproфлоксацина [63]. Фторхинолоны являются одними из наиболее эффективных противопневмококковых препаратов, т.к. большинство изолятов сохраняет к ним чувствительность [2, 16].

Устойчивость к триметоприм-сульфаметоксазолу (ко-тримоксазолу), широко распространенная в настоящее время, обусловлена мутациями в гене *dhf*, кодирующем дигидрофолат-редуктазу. В результате сродство к триметоприму резко снижается [2, 16].

Резистентность к хлорамфениколу у пневмококков, как и у многих других бактерий, связана с наличием хлорамфеникол-ацетилтрансферазы, кодируемой генами *cat*. В процессе ацетилирования хлорамфеникол утрачивает способность связываться с рибосомами [202].

Гликопептиды (ванкомицин), оксазолидиноны (линезолид) и ансамицины (рифампицин) сохраняют эффективность в отношении пневмококка. Штаммы, резистентные к данным препаратам, встречаются крайне редко [206].

В большинстве случаев антибиотикорезистентность *S. pneumoniae* ассоциирована с принадлежностью к определенному серотипу и генотипу [200]. Впервые мультирезистентные пневмококки были выделены от детей и ассоциированы с «педиатрическими» серотипами: 6А, 6В, 9V, 14, 19А, 19F, 23F [188, 199]. Позже, с внедрением в практику MLST, была сформирована база данных PMEN (The Pneumococcal Molecular Epidemiology Network), в которую были включены «успешные» глобально-распространенные резистентные клоны *S. pneumoniae*. Большая часть клонов была выявлена в Европе и США. В азиатских странах были

преимущественно распространены Spain^{23F}-1, Spain^{6B}-2, Taiwan^{19F}-14, Taiwan^{23F}-15 и Netherlands³-31 [157].

На фоне массового применения конъюгированных вакцин клональная структура резистентных пневмококков претерпевала изменения. Широко известным глобально-распространенным пост-ПКВ7 клональным комплексом стал CC320, родоначальником которого явился клон Taiwan^{19F}-14 (PMEN-14), представленный серотипами 19F и 19A [271, 244, 263]. В Европе в пост-ПКВ7 периоде обнаруживались также пневмококки, принадлежащие к клонам Netherlands^{15B}-ST199 (PMEN-37) серотипов 15B and 19A, Netherlands^{7F}-ST191 (PMEN-39), Sweden⁴-ST205 (PMEN-38) [266]. В различных странах после начала вакцинации ПКВ клиническое значение приобрел резистентный клон Sweden^{15A}-ST63 (PMEN-25) [65, 267]. В Японии выявлялся геновариант Colombia^{23F}-26/ST338 (серотип 23A) [157].

К пост-ПКВ13 резистентным генетическим линиям относятся сиквенс-типы, входящие в состав CC558 и CC156 (серотип 35B) [123], CC3774 (серотип 12F) [125], CC433 (серотип 22F) [205], а также многие другие. Данные генотипы до настоящего времени не входят в базу PMEN.

Таким образом, вакцинопрофилактика ПИ на примере многих стран доказала свою эффективность в качестве одного из инструментов сдерживания распространения резистентности. В то же время, устойчивость *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам является значимой проблемой ввиду многообразия механизмов резистентности и генетической изменчивости микроорганизма. Распространенность резистентных штаммов неоднородна и зависит от многих факторов, а имеющиеся в настоящее время данные не отражают в полной мере картину во всех регионах РФ. Практически отсутствуют данные о влиянии массовой иммунизации против ПИ на распространенность резистентных вариантов *S. pneumoniae*.

В то же время, мониторинг резистентности пневмококка важен не только с позиций рациональной антибактериальной терапии, но и с целью оценки влияния вакцинопрофилактики на уровень устойчивости возбудителя к антибактериальным препаратам.

1.4 Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых. Характеристика популяционного иммунитета

История создания пневмококковых вакцин насчитывает более 100 лет [68]. Первые экспериментальные вакцины, полученные в начале XX века, являлись цельноклеточными и содержали в своем составе убитые нагреванием *S. pneumoniae*. Эффективность данных препаратов не была доказана. В 40-х годах были разработаны первые полисахаридные вакцины – 4-валентная и 6-валентная, доказавшие свою эффективность, но невостребованные в связи с внедрением пенициллина в клиническую практику. Во второй половине XX века, с появлением резистентных вариантов пневмококка, разработки вакцин возобновились [68]. В 1977 и 1983 гг., соответственно, были лицензированы 14- и 23-валентная полисахаридные вакцины, доказавшие высокую профилактическую эффективность у взрослых, в т.ч. у пожилых [102, 271]. У детей, как было обнаружено позже, данные препараты демонстрировали крайне низкую иммуногенность. Необходимость проведения специфической профилактики ПИ у детей раннего возраста – основной группы риска – явилась поводом для разработки ПКВ. Данный тип вакцин оказал значительное влияние на эпидемиологию пневмококковых заболеваний во всех возрастных группах [68].

К конъюгированным вакцинам последнего поколения, внедряемым в практику, относятся ПКВ15 и ПКВ20, содержащие, по сравнению с ПКВ13, дополнительные серотипы *S. pneumoniae*:

ПКВ15: 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6А, 19А, 22F, 33F

ПКВ20: 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6А, 19А, 22F, 33F, 8, 10А, 11А, 12F, 15BC.

Включение в состав ПКВ новых серотипов проводилось на основании их возросшей в последние годы эпидемиологической роли [138, 216]. Оптимизация состава вакцин позволяет обеспечить специфическую защиту от тяжелых инвазивных заболеваний (8, 10А, 11А, 15BC, 22F, 33F), в том числе менингита (10А, 15BC, 22F, 33F), а также инфекций, вызванных резистентными вариантами *S.*

pneumoniae (11A, 15BC, 22F, 33F). В клинических исследованиях обе вакцины продемонстрировали высокую иммуногенность и безопасность, как для взрослых, так и для детей [138, 224, 256, 257].

В связи с нежелательным явлением «замещения серотипов» и возникновением этиологически значимых бескапсульных штаммов *S. pneumoniae* в последнее десятилетие созданы различные варианты вакцин, содержащих белковые антигены клеточной стенки пневмококка, обладающие иммуногенностью [139]. Некоторые из них находятся на стадии клинических испытаний [289]. При этом вопрос о возможности и целесообразности элиминации пневмококков из микробиоты верхних дыхательных путей является дискуссионным.

В настоящее время 145 стран мира (75%) применяют ПКВ в рамках программ иммунизации, еще 15 стран (8%) планируют внедрение ПКВ в ближайшие годы. В большинстве стран (112; 77%) используется ПКВ13, в 27 (19%) – ПКВ10, в 6 (4%) – обе указанные вакцины [304]. Почти в одинаковом количестве стран (58 и 60) используются схемы иммунизации 2+1 и 3+0, показавшие высокую иммунологическую эффективность [304]. 23 страны (14%) используют 4х-дозную схему 3+1, также высокоэффективную [264].

В течение 20 лет применения ПКВ в мире (с 2000 г. по настоящее время) смертность от пневмококковой инфекции снизилась на 51% [78].

Согласно оценкам ВОЗ за период массового применения ПКВ в мире количество детских смертей, обусловленных ПИ, значительно сократилось: с 0,7-1 млн в 2000 г. до 476 тыс. в 2008 г. и 317 тыс. в 2015 г. Благодаря вакцинации за указанный период удалось предотвратить около 200 тыс. летальных исходов [78].

К концу 2015 г., к моменту внедрения ПКВ в 129 странах, смертность от пневмококковых заболеваний интенсивно снижалась: в период 2000-2010 г. среднегодовой темп снижения составлял около 3%, а с 2010 по 2015 гг. – 8% [78].

В Российской Федерации рутинная иммунизация детей против ПИ в рамках национального календаря прививок началась в 2014 г. с применением ПКВ13 по схеме 2+1 [21, 29, 33]. До этого в отдельных регионах, включая Красноярский край, проводилась селективная вакцинация с применением ПКВ7, ПКВ13 и

ППСВ23. В ходе проведения универсальной вакцинации установлено снижение смертности детей до 1 года от внебольничных пневмоний на 35%, а также снижение заболеваемости острыми средними отитами. Несмотря на высокий уровень охвата вакцинацией против ПИ детей первых 2 лет жизни (87%), в большинстве регионов РФ существенная часть детей (73%) привита несвоевременно; также имеют место медицинские отводы (3%) и отказы (8-9%) [35].

Проводимые во всем мире исследования, посвященные профилактической эффективности ПКВ в отношении инвазивных заболеваний, показывают снижение заболеваемости не только среди вакцинируемых детей, но и во всей популяции [159, 170]. Так, в США в первые годы универсальной вакцинации ПКВ7 среди детей до 2 лет показатель заболеваемости ИПИ снизился на 69% в сравнении со среднемноголетним. Среди взрослых 20-39 лет показатель снизился на 32%, 40-64 года – на 8%, 65 лет и старше – на 18% [103].

В 2012-2013 гг., через 2-3 года после внедрения ПКВ13, в США отмечалось выраженное снижение заболеваемости и смертности от ИПИ во всех возрастных группах, обусловленное уменьшением этиологической роли «вакцинных» серотипов. При этом снижение заболеваемости было наиболее выражено непосредственно среди вакцинированных (дети до 5 лет), а значимое снижение смертности отмечалось в возрастной группе старше 50 лет [119].

Результаты когортного исследования, проведенного в Нидерландах, свидетельствуют о снижении заболеваемости ИПИ всего населения на 21%, детей до 2 лет – на 71% на фоне иммунизации ПКВ13. Кроме того, среди населения снизилась на 28% 30-дневная смертность, обусловленная ИПИ [159].

В Великобритании в 2016-2017 гг. на фоне иммунизации детей ПКВ13 заболеваемость инвазивными формами ПИ всего населения снизилась на 37% по сравнению с «пре-ПКВ7» периодом и на 7% – по сравнению с «пре-ПКВ13» периодом. Снижение произошло, главным образом, за счет элиминации «вакцинных» типов пневмококка. При этом необходимо отметить прогрессирующий рост числа случаев ИПИ, вызванных «не-ПКВ13» серотипами [250]. Аналогичные данные были получены в Германии [302]: на фоне уменьшения заболеваемости

ИПИ детей до 2 лет (с 11,09 на 100 тыс. в 2003-2006 гг. до 5,94 на 100 тыс. в 2017-2018 гг.) заболеваемость ИПИ взрослых ≥ 60 лет за аналогичный период возросла (с 1,64 до 10,08 на 100 тыс.) за счет «не-ПКВ13» типов пневмококка. Таким образом, эффект «замещения серотипов» снижает эпидемиологическую эффективность ПКВ по мере продолжительности использования той или иной вакцины в рутинной практике. Также отмечается, что эффективность ПКВ13 в отношении разных серотипов, вызывающих ИПИ, различна: так, в отношении серотипа 7F она составила 100%, 19A – 76-96%, 3 – 13-93% [286].

Оценка влияния вакцинопрофилактики на заболеваемость ИПИ в РФ возможна только в отношении гнойного бактериального менингита, т.к. по другим нозологическим формам отсутствуют данные с этиологической расшифровкой [7]. По данным Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами, заболеваемость пневмококковым менингитом в РФ имеет тенденцию к росту [5, 7].

В отношении влияния ПКВ на заболеваемость внебольничной пневмонией данные неоднозначны. Проспективное обсервационное исследование, проведенное в Израиле в 2002-2016 гг. на фоне последовательного внедрения ПКВ7 и ПКВ13, показало снижение заболеваемости детей в возрасте до 5 лет ВБП, осложненной плевритом, на 70%; неосложненной ВБП – на 55% [271].

Внедрение ПКВ13 в программы иммунизации позволило резко снизить заболеваемость, сократить число госпитализаций и амбулаторных обращений по поводу ВБП не только среди детей до 1 года, но и в целом в возрастной группе до 14 лет, что свидетельствовало о формировании популяционного иммунитета [86, 87, 114]. Тем не менее, через несколько лет после начала использования ПКВ13 заболеваемость ВБП вновь возросла, что было связано с увеличением этиологической роли «невакцинных» серотипов [87].

С другой стороны, в ряде стран на фоне массового применения ПКВ7 значительное снижение заболеваемости ВБП регистрировалось, в основном, среди детей в возрасте до 2 лет, т.е., непосредственно среди вакцинированных [104,

211]. Одновременно отмечался значительный рост заболеваемости тяжелой ВБП, вызванной «ПКВ13-серотипами»: 1, 3, 5, 7F, 19A [131].

Заболеваемость ВБП взрослых на фоне универсальной иммунизации детей, по данным ряда исследований, имеет тенденцию к снижению за счет уменьшения числа случаев, вызванных «вакцинными» серотипами [105, 117, 164]. Согласно данным других исследований вакцинация детей не оказывает значительного влияния на заболеваемость ВБП взрослых, в том числе, за счет продолжающейся циркуляции некоторых серотипов пневмококка (3, 19A и других). Поэтому, несмотря на некоторое снижение заболеваемости в популяции в целом, авторы рекомендуют прямую вакцинацию взрослого населения [97, 278].

В РФ заболеваемость ВБП сохраняет тенденцию к росту, но смертность сократилась на 23,4% (с 4,87 до 3,73) за период 2016-2019 гг. Также в течение 2013-2019 гг. на 48% снизилась смертность от пневмонии детей до 1 года: с 2,7 в 2013 г. до 1,4 на 10 тыс. в 2019 г. [31]. Необходимо отметить, что заболеваемость и смертность от ВБП по субъектам РФ имеют существенные различия [7], что, по-видимому, зависит не только от уровня охвата и своевременности иммунизации против ПИ, но и от локальных особенностей этиологической структуры возбудителей, включая серотиповой пейзаж *S. pneumoniae*, а также других факторов.

Доказано, что иммунизация ПКВ существенно влияет на заболеваемость острым средним отитом. Так, по данным Fireman В. с соавт., универсальная вакцинация ПКВ7 в кратчайшие сроки позволила на 6-7,8% сократить количество амбулаторных посещений по поводу ОСО и на 5,7% – частоту назначения антибиотиков [168]. Также наблюдалось значительное снижение заболеваемости рецидивирующим ОСО: количество операций шунтирования барабанной полости уменьшилось на 20-24% [121]. При этом постепенно увеличивалось число случаев ОСО, вызванных «невакцинными» серотипами пневмококка – 6A, 6C, 19A [69]. Последующее внедрение ПКВ13 усилило протективный эффект: на примере исследования, проведенного в Израиле [213] было установлено, что за весь период применения ПКВ (2004-2013 гг.) заболеваемость детей до 2 лет ОСО, вызванного серотипами ПКВ7+6A, снизилась на 96%, а 5 добавочными ПКВ13-серотипами

(1, 3, 5, 7F, 19A) – на 85%. В общей сложности количество случаев ОСО у детей до 2 лет уменьшилось на 60%. Данные по влиянию универсальной вакцинации детей на заболеваемость ОСО в старших возрастных группах крайне ограничены, но можно предположить снижение заболеваемости детей старшего возраста и взрослых на основании результатов исследований назофарингеального носительства *S. pneumoniae*.

В Российской Федерации отмечается умеренно выраженная тенденция к снижению заболеваемости ОСО, но ввиду низкой этиологической расшифровки и отсутствия данных о частоте встречаемости пневмококковых отитов оценить эффективность вакцинопрофилактики не представляется возможным [7].

Снижение распространенности пневмококкового носительства в общей популяции на фоне вакцинации детей было впервые выявлено после начала массового применения ПКВ7 в педиатрической практике. Так, за период 1998-2004 гг. доля носителей среди взрослого населения Аляски снизилась с 28 до 4,5% [174].

Одновременно с уменьшением носительства ПКВ7-серотипов увеличивалась распространенность носительства ПКВ-13 типов: 3, 7F, 19A [228]. С 2010 г. в педиатрической практике начала применяться ПКВ13.

Снижение распространенности носительства ПКВ13-серотипов у неиммунизированных детей (непрямой эффект) наблюдалось спустя 11 месяцев после внедрения 13-валентной вакцины в программу иммунизации, когда 58% детей в возрасте до 5 лет были полностью привиты [167]. Два года спустя распространенность носительства «вакцинных» серотипов среди всех детей снизилась на 60% [167].

В исследовании Cohen с соавт. (2010-2011 гг.) с участием 943 детей с острым средним отитом в возрасте до 2 лет, 69% которых получили хотя бы 1 дозу ПКВ13, а 21% были привиты ПКВ7, было выявлено, что общий уровень носительства и уровень носительства не-ПКВ7 серотипов был значительно ниже у детей, вакцинированных ПКВ13. Соответствующие значения составляли 53,9 и 64,6% (общий уровень носительства); 9,5 и 20,7% (носительство не-ПКВ7 серотипов, в том числе 19A, 7F и 6C) [160].

По данным исследования, проведенного в Норвегии с участием детей 8-80 месяцев, посещающих детские сады, назофарингеальное носительство *S. pneumoniae* в 2015 г. на фоне массовой иммунизации ПКВ13 составило 48%, что на 38% ниже, чем в 2006 г. (до внедрения ПКВ7), и на 23% ниже, чем в 2013 г. (через 2 года после внедрения ПКВ13). При этом доля ПКВ13-серотипов в 2015 г. составила лишь 2,8%, что свидетельствует о происходящем «замещении серотипов» [89].

Таким образом, вакцинация ПКВ существенно снижает распространенность носоглоточного носительства пневмококков не только среди иммунизированных детей, но и в общей популяции. В РФ влияние вакцинации на распространенность носительства и серотиповой пейзаж *S. pneumoniae* изучено недостаточно. В то же время, мониторинг носительства важен для прогнозирования заболеваемости ПИ и контроля смены серотипов на фоне вакцинации.

Эпидемиологическая и микробиологическая эффективность вакцинации против ПИ в РФ не изучена, что весьма затруднено в связи с отсутствием данных о пневмококковой этиологии заболеваний в отчетно-учетных формах статистического наблюдения, за исключением внебольничной пневмонии. При этом уровень этиологической расшифровки ВБП остается крайне низким, что приводит к недооценке эпидемиологической значимости *S. pneumoniae*. Обращают на себя внимание существенные различия заболеваемости в регионах и федеральных округах РФ при равных уровнях охвата вакцинацией, что требует дополнительного изучения.

Таким образом, ПИ играет значимую роль в структуре инфекционной заболеваемости и смертности. Благодаря широкой распространенности носительства и многообразию антигенных вариантов, *S. pneumoniae* не утрачивает своей роли в качестве возбудителя инфекционных заболеваний, как инвазивных, так и неинвазивных.

Во многих странах вакцинопрофилактика ПИ у детей в рамках национальных программ иммунизации продемонстрировала популяционный эффект в от-

ношении инвазивных заболеваний, носоглоточного носительства *S. pneumoniae* и острого среднего отита [152].

В Российской Федерации популяционный эффект иммунизации детей раннего возраста практически не изучен ввиду несовершенства системы эпидемиологического надзора за инфекциями, вызываемыми *S. pneumoniae*. Учет инвазивных форм ПИ ограничивается только менингитами; зачастую отсутствует этиологическая расшифровка случаев гнойного бактериального менингита и острого гнойного среднего отита. Низкий процент этиологической расшифровки случаев внебольничной пневмонии не позволяет судить об истинной роли *S. pneumoniae* в возникновении заболевания.

Значимой общемировой проблемой универсальной вакцинации ПКВ является «замещение серотипов» пневмококка. Доля «невакцинных» типов в общей популяции *S. pneumoniae* становится значимой уже через 2-3 года после внедрения очередной ПКВ и достигает высоких значений через 5-7 лет, что требует коррекции состава применяемых вакцин. «Замещающие» серотипы могут при этом обладать более высоким потенциалом инвазивности и антибиотикорезистентности, что требует микробиологического контроля. В нашей стране вопросы эпидемиологии серотипов, генотипов и резистентности *S. pneumoniae* на фоне универсальной иммунизации изучены недостаточно.

Таким образом, проблемы, обозначенные выше, определили актуальность и структуру диссертационной работы.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Исследования выполнены в период с 2010 по 2019 гг. на базе ФГБОУ ВО КрасГМУ имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, в том числе на кафедре микробиологии имени доцента Б.М. Зельмановича и на базе Российско-Японского научного центра микробиологии, метагеномики и инфекционных заболеваний.

Объектами исследования явились: пациенты (дети и взрослые) с различными клиническими формами пневмококковой инфекции, биологический материал, полученный от здоровых и больных детей, штаммы *S. pneumoniae*, полученные в процессе культуральных исследований, а также взаимосвязи между привитостью против пневмококковой инфекции и заболеваемостью (распространенностью носительства, серотиповым пейзажем *S. pneumoniae* и др.) (на примере территории Красноярского края).

Предметом исследования явился эпидемический процесс пневмококковой инфекции (на примере территории Красноярского края), в том числе заболеваемость различными клиническими формами пневмококковой инфекции (гнойный бактериальный менингит, болезни уха, внебольничная пневмония), включая ее проявления (многолетняя динамика, возрастная и клиническая структура) и детерминанты – биологический (*S. pneumoniae*) и социальный (привитость населения от пневмококковой инфекции) факторы эпидемического процесса.

Профилактическая эффективность пневмококковых вакцин на популяционном уровне была изучена в эпидемиологическом описательном исследовании на территории Красноярского края на основании сравнительной оценки эпидемиологических проявлений заболеваемости гнойным бактериальным менингитом, болезнями среднего уха и сосцевидного отростка и внебольничной пневмонией в

период до начала массовой иммунизации детей против пневмококковой инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок (далее – довакцинальный период), (2010-2014 гг.) и в период на фоне массовой иммунизации детей против пневмококковой инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок (далее – поствакцинальный период или период на фоне массовой иммунизации), (2015-2019 гг.) (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Оценка эпидемиологических проявлений заболеваемости и привитости населения проведена по данным официальной статистики КГБУЗ «Красноярский краевой медицинский информационно-аналитический центр» и Управления Роспотребнадзора по Красноярскому краю за 10 лет.

С целью оценки профилактической эффективности конъюгированной пневмококковой вакцины в различных возрастных группах пациентов с различными клиническими формами ПИ проанализировано 870 историй болезни детей (из них 355 – больные пневмонией, 340 – острым гнойным средним отитом, 175 – гнойным бактериальным менингитом) и 1394 истории болезни взрослых (из них 1000 – больные пневмонией, 221 – острым гнойным средним отитом, 173 – гнойным

бактериальным менингитом), госпитализированных в крупные стационары г. Красноярска за период 2011-2019 гг. (Рисунок 1). Сравнительная эпидемиологическая характеристика различных клинических форм пневмококковой инфекции проводилась в до и поствакцинальный периоды, а также в группах детей, привитых и не привитых против пневмококковой инфекции (при ОГСО и ВВП).

Серотиповой пейзаж, клональная структура и резистентность пневмококков, циркулирующих в до- и поствакцинальный периоды, изучены в ходе микробиологических исследований, включающих бактериологическое исследование материала, полученного от здоровых и больных детей, госпитализированных с внебольничной пневмонией, острым гнойным средним отитом, острым тонзиллитом, гнойным бактериальным менингитом (Рисунки 1, 2). У выделенных чистых культур *S. pneumoniae* определяли чувствительность к антибактериальным препаратам. Далее из культур выделяли геномную ДНК, проводили определение серогруппы/серотипа с помощью ПЦР, генотипа с помощью мультилокусного сиквенс-типирования (MLST), выявляли генетические детерминанты резистентности с помощью ПЦР.

Исследовано 1354 образца биологического материала, отобранного у здоровых детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет 11 мес. 29 дней, 498 образцов – от здоровых детей в возрасте от 6 до 17 лет 11 мес. 29 дней и 416 клинических образцов, отобранных у пациентов в возрасте от 0 до 17 лет 11 мес. 29 дней, госпитализированных в стационары г. Красноярска с внебольничной пневмонией, гнойным бактериальным менингитом, острым тонзиллитом и острым гнойным средним отитом (Рисунок 2).

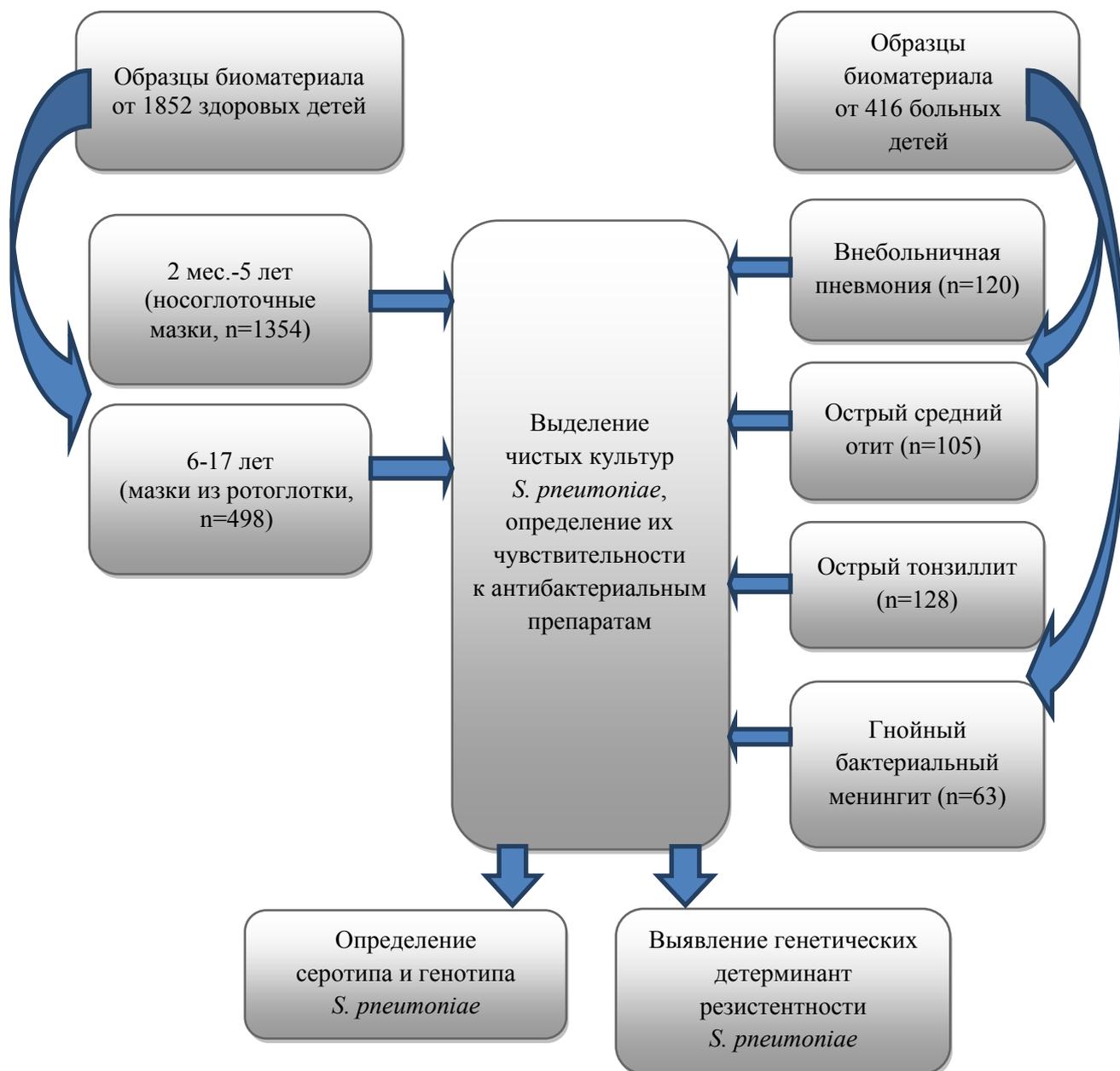


Рисунок 2 – Дизайн микробиологических исследований

Количество выделенных чистых культур *S. pneumoniae* составило 346, 53 и 70, соответственно.

2.2 Изучение закономерностей развития эпидемического процесса

Изучены как количественные (интенсивность), так и качественные (многолетняя динамика с оценкой внутренней тенденции и темпов прироста/снижения, возрастная структура и интенсивность заболеваемости в отдельных возрастных

группах, этиологическая структура) проявления заболеваемости в разрезе трех клинических форм с использованием интенсивных и экстенсивных показателей. Состояние привитости оценивалось по данным учетно-отчетных статистических форм (формы № 5 и № 6).

Среднемноголетние показатели заболеваемости рассчитывались по принципу среднего арифметического. Статистическую значимость полученных среднемноголетних показателей рассчитывали с помощью средней ошибки (m) по формуле:

$$m = \pm \sqrt{\frac{pq}{n}}, \quad (1)$$

где p – величина показателя;

q для показателя в $\text{‰} - 1000 - p$, для показателя в $\text{‰‰} - 100000 - p$;

n – численность всего населения или населения соответствующего возраста.

Сравнение двух показателей с целью определения статистически значимых различий между ними проводили по формуле:

$$t = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{(m_{p_1}^2 + m_{p_2}^2)}}, \quad (2)$$

где p_1 – величина большего показателя;

p_2 – величина меньшего показателя;

m_{p_1} – средняя ошибка показателя p_1 ;

m_{p_2} – средняя ошибка показателя p_2 .

Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$ ($t \geq 2$) [44].

Тенденцию многолетней динамики заболеваемости определяли по методу наименьших квадратов, в соответствии с характером распределения заболеваемости по годам. Выравнивание динамического ряда проводили по формуле:

$$\bar{y}_1 = a + bx, \quad (3)$$

где \bar{y}_1 – показатель прямолинейной тенденции;

a – постоянная величина, характеризующая многолетний уровень заболеваемости;

b – переменная величина для каждого анализируемого года, формирующая угол наклона тенденции;

x – анализируемые временные интервалы.

Для количественной оценки тенденции рассчитывался средний темп прироста (снижения) по формуле:

$$T_{\text{пр.ср.}} = \frac{bK}{a} * 100, \quad (4)$$

где $K = 1$ при нечетном числе уровней ряда (показателей заболеваемости), $K = 2$ при четном числе уровней ряда;

a и b – показатели линейной зависимости, используемые при выравнивании ряда методом наименьших квадратов.

При $T_{\text{пр.ср.}}$ от 0 до $\pm 1\%$ заболеваемость расценивалась как стабильная, при $T_{\text{пр.ср.}}$ от ± 1 до $\pm 5\%$ тенденция считалась средневыраженной (умеренной), при $T_{\text{пр.ср.}} \geq 5\%$ – выраженной [15].

Для оценки сезонного подъема заболеваемости использовались такие показатели как индекс сезонности и коэффициент сезонности:

$$\text{Индекс сезонности (ИС)} = \frac{\text{число заболеваний в месяцы сезонного подъема}}{\text{число заболеваний в остальные месяцы года}} * 100 \quad (5)$$

$$\text{Коэффициент сезонности (КС)} = \frac{\text{число заболеваний в месяцы сезонного подъема}}{\text{общее число заболеваний}} * 100 \quad (6)$$

Степень влияния охвата прививками на заболеваемость исследована с помощью корреляционно-регрессионного анализа.

Коэффициент корреляции рассчитывался по формуле:

$$R_{xy} = \frac{\sum xy}{\sqrt{\sum x^2 * \sum y^2}}, \quad (7)$$

где R_{xy} – коэффициент корреляции;

x и y – коррелируемые ряды.

Сильная корреляционная связь соответствовала коэффициенту 0,7-1,0; средняя – 0,3-0,69; слабая – 0,01-0,29 (при отрицательной корреляции – указанные значения со знаком «-»).

Коэффициент детерминации рассчитывался с помощью формулы:

$$R^2 = R_{xy}^2, \quad (8)$$

где R_{xy} – коэффициент корреляции.

Сильная связь соответствовала коэффициенту 0,7-1,0; средняя – 0,3-0,69; слабая – 0,01-0,29.

Оценка профилактической эффективности конъюгированной пневмококковой вакцины в различных возрастных группах пациентов с различными клиническими формами ПИ, подтвержденными лабораторно, проведена в репрезентативном выборочном эпидемиологическом аналитическом когортном ретроспективном исследовании (историческая когорта). Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, вошедших в выборочное исследование, по основным признакам (пол, возраст) была сопоставима с популяцией населения в целом. Оценка возрастной и этиологической структуры заболеваемости проведена по соответствующим количественным и качественным признакам.

2.3 Сбор, хранение и транспортировка биологического материала

Свободно отделяемую мокроту у детей с внебольничной пневмонией собирали натошак после чистки зубов и тщательного полоскания рта кипяченой водой. После нескольких глубоких вдохов с задержкой дыхания на несколько секунд больной с силой производил выдох и откашливал мокроту в стерильный контейнер. Образцы хранили при температуре 2-8°C в пределах 24 ч.

При получении индуцированной мокроты больной получал ингаляцию 1-2 мл стерильного изотонического раствора NaCl. После этого проводилось постукивание по передней и задней поверхности грудной клетки с целью стимуляции отхождения мокроты. Больной откашливал мокроту в стерильный контейнер. Образцы хранили при температуре 2-8°C в пределах 24 ч, транспортировали в термоконтейнерах.

Бактериологическое исследование мазков с задней стенки глотки у детей с внебольничной пневмонией проводилось в случае невозможности получения свободно отделяемой и/или индуцированной мокроты. Мазки забирались в транспортные системы со средой Эймса (HiMedia, Индия) вращательными движениями

с задней стенки глотки, не касаясь слизистой щек и языка, прижимая язык больного шпателем.

Мазки со слизистой носоглотки у здоровых детей дошкольного возраста, обследуемых на бактерионосительство, забирали в транспортные системы со средой Эймса (HiMedia, Индия или Soran, Италия) сухим стерильным носоглоточным зонд-тампоном на пластиковом или металлическом аппликаторе. Зонд вводился в одну из ноздрей по нижнему носовому ходу, на глубину $\frac{1}{2}$ расстояния от основания носа до ушного отверстия или до появления сопротивления. Рабочую часть зонда с тампоном погружали в пробирку с транспортной средой, отламывали на уровне метки; пробирку герметично закрывали.

Для взятия мазков из ротоглотки у детей с тонзиллитом также использовали пробирки со средой Эймса (HiMedia, Индия). Материал забирался с поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки глотки, язык больного прижимали шпателем. Образцы хранили при температуре 20-25°C в пределах 48 ч. Транспортировка проводилась в термоконтейнерах.

Отделяемое среднего уха у детей с острым средним отитом забирали при тимпаноцентезе, а также после спонтанной перфорации стерильным тампоном на металлической палочке в транспортную систему со средой Эймса (HiMedia, Индия), после обработки наружного слухового прохода слабым раствором детергента.

Взятие крови для бактериологического исследования у больных с гнойным менингитом осуществлялось при пункции периферических вен (объем крови и место пункции определялось в соответствии с возрастом ребенка), после предварительной дезинфицирующей обработки кожи во флакон с двухфазной питательной средой для последующего культивирования. Для исследования с помощью латекс-агглютинации кровь забирали в конические центрифужные пробирки для получения сыворотки. Для постановки реакции использовали диагностические наборы реагентов (латексные тест-системы), позволяющие идентифицировать возбудителей гнойных бактериальных менингитов (*Haemophilus influenzae* тип b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* типа A, B, C и W135). Для после-

дующего ПЦР-исследования ликвор хранили в морозильной камере при температуре $-16-20^{\circ}\text{C}$ сроком до 1 мес.

2.4 Выделение и идентификация чистых культур *S. pneumoniae*

Бактериологические исследования проводились в соответствии с приказом №535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» [32].

Материал из носо- и ротоглотки, уха засеивали с помощью тампона из транспортной системы на Columbia Agar (Bio-Rad, Франция) с добавлением 5% крови барана или лошади. Использовался метод «секторных посевов»: в первом квадранте (площадка) материал сеяли, проворачивая тампон и придавливая его к поверхности агара. В три последующих квадранта материал засеивали микробиологической петлей, захватывая предыдущий квадрант лишь двумя штрихами. Между посевами петлю стерилизовали прожиганием. На каждом квадранте производили по 10 штрихов.

Посев ликвора проводился на шоколадный агар (Набор для приготовления шоколадного агара, HiMedia, Индия) путем нанесения нескольких капель ликвора и распределения их по поверхности среды.

Мокроту сеяли на шоколадный и колумбийский агар с добавлением 5% крови барана или лошади, после предварительной гомогенизации и приготовления разведений от 10^{-1} до 10^{-7} . Для гомогенизации использовали «Мукасол» (HiMedia, Индия). Посев проводили в количестве 0,1 мл шпателем из разведений 10^{-7} , 10^{-5} , 10^{-3} , 10^{-1} .

Инкубация проводилась в течение 18-24 ч при 37°C в атмосфере с повышенным содержанием (8-10%) CO_2 с использованием газогенерирующих пакетов «Кампилогаз» (ООО «НИКИ МЛТ», Россия) в течение 24-48 ч.

Предварительная идентификация пневмококков проводилась на основе культуральных и морфо-тинкториальных свойств. К подозрительным относили

мелкие либо более крупные (до нескольких миллиметров в диаметре) слизистые колонии с альфа-гемолизом. При микроскопии мазков, окрашенных по Граму, выявляли грамположительные кокки (как правило, парные ланцетовидные диплококки). Для выделения чистой культуры подозрительные колонии пересеивали на колумбийский агар с добавлением с 5% дефибринированной крови барана или лошади. Культуру идентифицировали как *S. pneumoniae* при наличии альфа-гемолиза, чувствительности к оптохину и желчи, отрицательного каталазного теста. В случае нечетких результатов дополнительно использовали Slidex pneumo-Kit. Для постановки каталазного теста применяли набор ID Color Catalase (bioMérieux, Франция) согласно инструкции. Положительным результатом теста считали появление пузырьков кислорода в течение 5 секунд; отрицательным – отсутствие пузырьков кислорода. В качестве положительного контроля использовали *Staphylococcus aureus* 209P; отрицательного – *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619.

Для определения чувствительности к оптохину (этилгидрокупреина гидрохлориду) использовали диски с оптохином (НИЦФ, Россия). Поверхность колумбийского кровяного агара с 5% крови барана засеивали тестируемой суточной культурой и накладывали на поверхность оптохиновый диск. Инкубация проводилась при температуре 37°C в атмосфере CO₂ в течение 18-24 часов, после чего производилось измерение диаметра зоны задержки роста, включая диаметр диска с оптохином. Положительный результат фиксировали при наличии зоны задержки роста >15 мм в диаметре; отрицательный результат – при отсутствии зоны задержки роста или ее диаметре <15 мм. Для контроля использовали *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619.

Тест с желчью проводили с дисками, пропитанными дезоксихолатом (НИЦФ, Россия). На поверхность колумбийского кровяного агара с 5% крови барана, засеянного исследуемой суточной культурой, накладывали диски с дезоксихолатом, пропитывали их несколькими каплями стерильной дистиллированной воды. Инкубация проводилась при температуре 37°C в атмосфере CO₂ в течение 18-24 часов. Положительным результатом считалось наличие зоны задержки ро-

ста вокруг диска; отрицательным – ее отсутствие. Для контроля использовали *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619.

Реакцию латекс-агглютинации проводили с помощью набора реактивов Slidex pneumo-Kit (bioMérieux, Франция). Изолированные колонии, выращенные на кровяном агаре, суспендировали на предметном стекле в капле физиологического раствора. Капсульные антигены идентифицировали при соединении с латексными частицами, сенсibilизированными антителами к *S. pneumoniae*. При этом образовывались комплексы, видимые невооруженным глазом.

Выделенные культуры хранили при температуре -80°C в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 30% глицерина.

2.5 Исследование чувствительности *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам

На первом этапе (скрининг) исследовали чувствительность культур *S. pneumoniae* к 11 антибактериальным препаратам: оксациллину, эритромицину, клиндамицину, тетрациклину, доксициклину, норфлоксацину, триметоприм-сульфаметоксазолу, ванкомицину, хлорамфениколу, линезолиду и рифампицину диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтон 2 (bioMérieux, Франция) с добавлением 5% дефибринированной крови лошади и 20 мг/л β-НАД. Использовали диски с 1 мкг оксациллина, 15 мкг эритромицина, 2 мкг клиндамицина, 30 мкг тетрациклина, 30 мкг доксициклина, 10 мкг норфлоксацина, 1.25/23.75 мкг триметоприм-сульфаметоксазола, 30 мкг цефаклора, 30 мкг ванкомицина, 30 мкг хлорамфеникола, 30 мкг линезолида, 5 мкг рифампицина (Bio-Rad, США). Суточную культуру суспендировали в стерильном физиологическом растворе по стандарту МакФарланда 0,5, засеивали стерильным тампоном на поверхность среды и инкубировали 18-24 часа при температуре 35°C в атмосфере CO₂. Чувствительными к оксациллину и другим β-лактамам антибиотикам культуру считали при наличии зоны задержки роста вокруг диска с оксациллином диаметром 20 мм и более, макролидам – 22 мм и более вокруг диска с эритромицином, линкозами-

дам – 19 мм и более вокруг диска с клиндамицином, тетрациклином – 25 мм и более вокруг диска с тетрациклином, фторхинолонам (левофлоксацину и моксифлоксацину) – 12 мм и более вокруг диска с норфлоксацином. При оценке чувствительности к ванкомицину, рифампицину, хлорамфениколу, линезолиду и триметоприм-сульфаметоксазолу чувствительными считались изоляты, демонстрирующие диаметр зоны задержки роста, равный или превышающий 16, 22, 21, 22 и 18 мм, соответственно. В качестве контроля использовался штамм *S. pneumoniae* ATCC 49619.

В случае выявления резистентности к вышеперечисленным антибиотикам проводилось определение МПК с помощью E-тестов (bioMérieux, Франция). Использовались E-тесты с 11 антимикробными препаратами: бензилпенициллином (высокая концентрация), амоксициллином, цефуроксимом, цефтриаксоном (низкая концентрация), имипенемом, эритромицином, азитромицином, тетрациклином, клиндамицином, ципрофлоксацином, левофлоксацином, рифампицином. Суспензию суточной чистой культуры *S. pneumoniae*, приготовленную по стандарту МакФарланда 0,5-1, засеивали «газоном» на агар Мюллера-Хинтона с 5% кровью барана, накладывали тест полоски (2 стрипа на чашку диаметром 90 мм) и инкубировали при 35°C при 5% CO₂. В качестве контроля использовался штамм *S. pneumoniae* ATCC 49619. Учет результатов проводили согласно инструкции производителя [134]. Интерпретация результатов проводилась в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» [34] и рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) [135].

2.6 Молекулярно-генетические методы

2.6.1 Выделение и хранение ДНК *S. pneumoniae*

Для выделения геномной ДНК штаммы *S. pneumoniae* культивировали на 5%-ном колумбийском агаре с кровью барана в атмосфере CO₂ в течение 18-24 часов. ДНК выделяли кипячением: в 700 мкл стерильной деионизированной воды суспендировали полную микробиологическую петлю чистой культуры. Пробирку с суспензией инкубировали в термостате 10 мин при температуре 100°C, затем охлаждали на льду в течение 10 мин и центрифугировали при 10000-12000 оборотов в течение 10 мин [27].

Выделение ДНК из ликвора проводили с помощью набора «АмплиСенс ДНК-сорб Б» (ИнтерЛабСервис, Россия) согласно инструкции производителя.

Выделенную ДНК хранили при температуре -16°C (не более 1 года) и в низкотемпературном холодильнике при -80°C (от 1 года и более).

2.6.2 Выявление маркерных генов *S. pneumoniae*

Все выделенные культуры анализировали на наличие *cpsA* (фрагмент гена, кодирующего синтез капсулы) и *lytA* (фрагмент гена, кодирующего пневмококковый аутолизин) с помощью традиционной ПЦР [271, 100, 300]. Для постановки ПЦР использовали следующие праймеры (Таблица 1):

Таблица 1 – Праймеры, используемые для идентификации *S. pneumoniae*

Наименование гена	Нуклеотидная последовательность 5' → 3'	Размер продукта, п.н.
<i>cpsA</i>	<i>cpsA</i> -f GCAGTACAGCAGTTTGTGGACTGACC <i>cpsA</i> -r GAATATTTTCATTATCAGTCCCAGTC	160
<i>lytA</i>	<i>lytA</i> -f CAGCGGTTGAACTGATTGA <i>lytA</i> -r TGGTTGGTTATTCGTGCAA	173

В реакционную смесь добавляли 8 мкл деионизированной воды, 10 мкл пневмококковой ДНК, по 1 мкл прямого и обратного праймера и 5 мкл готовой окрашенной ПЦР-смеси «ScreenMix-HS» (ЗАО Евроген, Россия). Реакцию проводили на амплификаторах Applied Biosystems (Thermo Fisher Scientific, США) и Thermal Cycler (Bio-Rad, США) (Таблица 2).

Таблица 2 – Условия ПЦР для детекции маркерных генов *S. pneumoniae*

Температура, °С	Время	Циклы
Пауза 95°С		
95	Предварительный прогрев системы – 3 мин	
95	10 сек	35
56	15 сек	
72	10 сек	
72	2 мин	Достройка цепей
4	хранение	

Продукты амплификации детектировали в 1,5% агарозном геле (Sigma, США) с последующей визуализацией бромистым этидием (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) при УФ-излучении ($\lambda=310$ нм) в трансиллюминаторе Molecular Imager® Gel Doc XR System (Bio-Rad, США). Размеры ПЦР-продуктов определяли сравнением с маркером молекулярных масс (100 bp DNA Ladder; Евроген, Россия).

2.6.3 Определение серотипа *S. pneumoniae*

Серотип *S. pneumoniae* определяли с помощью мультиплексной ПЦР, используя 40 пар праймеров [280]. Праймеры, используемые в реакции, представлены в Таблице 3. В реакционную смесь добавляли 10 мкл пневмококковой ДНК, по 1 мкл прямого и обратного праймера (всех, входящих в состав сета), 5 мкл готовой окрашенной ПЦР-смеси «ScreenMix-HS» (ЗАО Евроген, Россия) и деионизированную воду до достижения объема 25 мкл. Реакции каждого сета ставили последовательно до появления положительного результата. Протокол амплифи-

кации был аналогичен описанному выше. Детекцию проводили электрофорезом в 1,5% агарозном геле с последующей визуализацией бромистым этидием.

В качестве контролей использовали ДНК *S. pneumoniae* серотипов 23F, 19F, 6A, 6B, 19A, 14, 18C, 15A, 12F, 5, 7F, 3, 9V, 1, предоставленную отделом молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».

Таблица 3 – Праймеры, используемые для определения серотипа (серогруппы) *S. pneumoniae*

Сет (реакция мультиплекс)	Праймеры (серотипы/серогруппы) f – forward; r – reverse	Последовательность 5' → 3'	Ген	Размер продукта (п.н.)
1	2	3	4	5
1	23F-f	GTAACAGTTGCTGTAGAGGGAATTGGCTTTTC	wzy	384
	23F-r	CACAACACCTAACACTCGATGGCTATATGATTC		
	6A/6B/6C/6D-f	AATTTGTATTTTATTCATGCCTATATCTGG	wciP	250
	6A/6B/6C/6D-r	TTAGCGGAGATAATTTAAAATGATGACTA		
	19A-f	GAGAGATTCATAATCTTGCACTTAGCCA	wzy	566
	19A-r	CATAATAGCTACAAATGACTCATCGCC		
2.1	19F-f	GTTAAGATTGCTGATCGATTAATTGATATCC	wzy	304
	19F-r	GTAATATGTCTTTAGGGCGTTTATGGCGATAG		
	23A-f	TATTCTAGCAAGTGACGAAGATGCG	wzy	722
	23A-r	CCAACATGCTTAAAAACGCTGCTTTAC		
2.2	3-f	ATGGTGTGATTTCTCCTAGATTGGAAAGTAG	galU	371
	3-r	CTTCTCCAATTGCTTACCAAGTGCAATAACG		
	9V/9A-f	GGGTTCAAAGTCAGACAGTGAATCTTAA	wzy	816
	9V/9A-r	CCATGAATGAAATCAACATTGTCAGTAGC		
3.1	14-f	GAAATGTTACTTGGCGCAGGTGTCAGAATT	wzy	189
	14-r	GCCAATACTTCTTAGTCTCTCAGATGAAT		
	15A/15F-f	ATTAGTACAGCTGCTGGAATATCTCTTC	wzy	434
	15A/15F-r	GATCTAGTGAACGTA CTATTCCAAAC		
3.2	18A/18B/18C/18F-f	CTTAATAGCTCTCATTATTCTTTTTTTAAAGCC	wzy	573
	18A/18B/18C/18F-r	TTATCTGTA AACCATATCAGCATCTGAAAC		
	35A/(35C/42)-f	ATTACGACTCCTTATGTGACGCGCATA	wzx	280
	35A/(35C/42)-r	CCAATCCCAAGATATATGCAACTAGGTT		
	6CD-r	AGCTTCGAAGCCCATACTCTTCAATTA		

1	2	3	4	5
4.1	1-f	CTCTATAGAATGGAGTATATAAACTATGGTTA	wzy	280
	1-r	CCAAAGAAAATACTAACATTATCACAATATTGGC		
	4-f	CTGTTACTTGTCTGGACTCTCGATAATTGG	wzy	430
	4-r	GCCCACTCCTGTAAAATCCTACCCGCATTG		
4.2	9L/9N-f	GAAGTGAATAAGTCAGATTTAATCAGC	wzx	516
	9L/9N-r	ACCAAGATCTGACGGGCTAATCAAT		
	10A-f	GGTGTAGATTTACCATTAGTGTGCGGCAGAC	wcrG	628
	10A-r	GAATTTCTTCTTTAAGATTCGGATATTTCTC		
5	5-f	ATACCTACACAACCTTCTGATTATGCCTTTGTG	wzy	362
	5-r	GCTCGATAAACATAATCAATATTTGAAAAAGTATG		
	7F/7A-f	CCTACGGGAGGATATAAAATTATTTTTGAG	wzy	826
	7F/7A-r	CAAATACACCACTATAGGCTGTTGAGACTAAC		
	11A/11D-f	GGACATGTTCCAGGTGATTTCCCAATATAGTG	wzy	463
	11A/11D-r	GATTATGAGTGTAATTTATTCCAACCTTCTCCC		
	13-f	TACTAAGGTAATCTCTGGAAATCGAAAGG	wzx	655
	13-r	CTCATGCATTTTATTAACCGCTTTTTGTTC		
6	2-f	TATCCCAGTTCAATATTTCTCCACTACACC	wzy	289
	2-r	ACACAAAATATAGGCAGAGAGAGACTACT		
	12F/(12A/44/46)-f	GCAACAAACGGCGTGAAAGTAGTTG	wzx	376
	12F/(12A/44/46)-r	CAAGATGAATATCACTACCAATAACAAAAC		
	17F-f	TTCGTGATGATAATTCCAATGATCAAACAAGAG	wciP	693
	17F-r	GATGTAACAAATTTGTAGCGACTAAGGTCTGC		
	20-f	GAGCAAGAGTTTTTCACCTGACAGCGAGAAG	wciL	514
	20-r	CTAAATTCCTGTAATTTAGCTAAAACCTTATC		
7	8-f	GAAGAAACGAAACTGTCAGAGCATTACAT	wzy	201
	8-r	CTATAGATACTAGTAGAGCTGTTCTAGTCT		
	15B/15C-f	TTGGAATTTTTTAATTAGTGGCTTACCTA	wzy	496
	15B/15C-r	CATCCGCTTATTAATTGAAGTAATCTGAACC		
	22A/22F-f	GAGTATAGCCAGATTATGGCAGTTTTATTGTC	wcvV	643
	22A/22F-r	CTCCAGCACTTGCGCTGGAAACAACAGACAAC		

1	2	3	4	5
7	33F/(33A/37)-f	GAAGGCAATCAATGTGATTGTGTCGCG	wzy	338
	33F/(33A/37)-r	CTTCAAAATGAAGATTATAGTACCCTTCTAC		
8	16F-f	CTGTTTCAGATAGGCCATTTACAGCTTTAAATC	wzy	988
	16F-r	CATTCCTTTTGTATATAGTGCTAGTTCATCC		
	21-f	CTATGGTTATTTCAACTCAATCGTCACC	wzx	192
	21-r	GGCAAACCTCAGACATAGTATAGCATAG		
	35B-f	GATAAGTCTGTTGTGGAGACTTAAAAAGAATG	wcrH	677
	35B-r	CTTCCAGATAATTACAGGTATTCCTGAAGCAAG		
	38/25F-f	CGTTCCTTTTATCTCACTGTATAGTATCTTTATG	wzy	574
	38/25F-r	ATGTTTGAATTAAGCTAACGTAACAATCC		
9	7C/(7B/40)-f	CTATCTCAGTCATCTATTGTTAAAGTTTACGACGGGA	wcvL	260
	7C/(7B/40)-r	GAACATAGATGTTGAGACATCTTTTGTAATTC		
	24A/24B/24F-f	GCTCCCTGCTATTGTAATCTTTAAAGAG	wzy	99
	24A/24B/24F-r	GTGTCTTTTATTGACTTTATCATAGGTCGG		
	31-f	GGAAGTTTTCAAGGATATGATAGTGGTGGTGC	wzy	701
	31-r	CCGAATAATATATTCAATATATTCCTACTC		
	34-f	GCTTTTGTAAGAGGAGATTATTTTCACCCAAC	wzy	408
	34-r	CAATCCGACTAAGTCTTCAGTAAAAAATTTAC		
10	10F/(10C/33C)-f	GGAGTTTATCGGTAGTGCTCATTTTAGCA	wzx	248
	10F/(10C/33C)-r	CTAACAAATTCGCAACACGAGGCAACA		
	23B-f	CCACAATTAGCGCTATATTCATTCAATCG	wzx	199
	23B-r	GTCCACGCTGAATAAAATGAAGCTCCG		
	35F/47F-f	GAACATAGTCGCTATTGTATTTTATTTAAAGCAA	wzy	517
	35F/47F-r	GACTAGGAGCATTATTCCTAGAGCGAGTAAACC		
	39-f	TCATTGTATTAACCCTATGCTTTATTGGTG	wzy	98
	39-r	GAGTATCTCCATTGTATTGAAATCTACCAA		
6CD*	6CD-f	CATTTTAGTGAAGTTGGCGGTGGAGTT	wciN	727

Примечание: *Вне сета; тестирование проводилось в случае положительного результата ПЦР с праймерами 6A/6B/6C/6D

2.6.4 Мультилокусное сиквенс-типирование штаммов *S. pneumoniae*

Исследование основано на выявлении фрагментов 7 генов «домашнего хозяйства», кодирующих ферменты, необходимые для осуществления жизненно важных биохимических реакций в бактериальной клетке [124, 246]:

- *aroE* (шикимат дегидрогеназа)
- *gdh* (глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа)
- *gki* (глюкокиназа)
- *recP* (транскетолаза)
- *spi* (сигнальная пептидаза I)
- *xpt* (ксантин фосфорибозилтрансфераза)
- *ddl* (D-аланин-D-аланин лигаза)

Для детекции фрагментов вышеуказанных генов использовались следующие праймеры (Таблица 4):

Таблица 4 – Праймеры, используемые для мультилокусного сиквенс-типирования (MLST) *S. pneumoniae*

Наименование гена	Нуклеотидная последовательность 5' → 3'	Размер продукта, п.н.
<i>aroE</i>	<i>aroE</i> -f GCCTTTGAGGCGACAGC <i>aroE</i> -r TGCAGTTCA(G/A)AAACAT(A/T)TTCTAA	479
<i>gdh</i>	<i>gdh</i> -f ATGGACAAACCAGC(G/A/T/C)AG(C/T)TT <i>gdh</i> -r GCTTGAGGTCCCAT(G/A)CT(G/A/T/C)CC	659
<i>gki</i>	<i>gki</i> -f GGCATTGGAATGGGATCACC <i>gki</i> -r TCTCCCGCAGCTGACAC	626
<i>recP</i>	<i>recP</i> -f GCCAACTCAGGTCATCCAGG <i>recP</i> -r TGCAACCGTAGCATTGTAAC	571
<i>spi</i>	<i>spi</i> -f TTATTCCTCCTGATTCTGTC <i>spi</i> -r GTGATTGGCCAGAAGCGGAA	560
<i>xpt</i>	<i>xpt</i> -f TTATTAGAAGAGCGCATCCT <i>xpt</i> -r AGATCTGCCTCCTTAAATAC	572
<i>ddl</i>	<i>ddl</i> -f TGC(C/T)CAAGTTCCTTATGTGG <i>ddl</i> -r CACTGGGT(G/A)AAACC(A/T)GGCAT	513

Аmplификация проводилась по профилю, представленному в Таблице 5.

Таблица 5 – Условия ПЦР для мультилокусного сиквенс-типирования (MLST) *S. pneumoniae*

Температура, °С	Время	Циклы
Пауза 95°С		
95	Предварительный прогрев системы – 5 мин	
95	30 сек	35
50*	2 мин	
72	2 мин	
72	5 мин	Достройка цепей
4	хранение	

Примечание: *Температура отжига для праймеров *spi-f* и *spi-g* составляла 58°С

Реакционная смесь состояла из 2,5 мкл ДНК, 2,5 мкл ПЦР-буфера, 2,5 мкл прямого и обратного праймеров, 2,0 мкл смеси дезоксинуклеотидтрифосфатов, 0,125 мкл Taq-полимеразы и 12,875 мкл деионизированной воды.

Полученный ПЦР-продукт детектировали в 1,5% агарозном геле с последующей визуализацией бромистым этидием. Размеры ПЦР-продуктов определяли сравнением с маркером молекулярных масс (100 bp DNA Ladder; Евроген, Россия).

Очистку ампликонов и секвенирование проводили компанией «Синтол» (Россия). Для секвенирования использовали те же праймеры, что и в реакции амплификации. Анализ результатов проводили с использованием программного обеспечения Finch TV (версия 1.4.0) и BioEdit Sequence Alignment Editor (версия 7.1.3.0). Аллельный профиль (сиквенс-тип) *S. pneumoniae* определяли с помощью базы данных MLST, размещенной на вебсайте PubMLST. Принадлежность сиквенс-типов к определенным клональным комплексам определяли с помощью программы eBURST [150]. Для графического отображения результатов использовали программу PHYLOViZ 2.0.

2.6.5 Выявление генетических детерминант резистентности

S. pneumoniae к антибактериальным препаратам

У всех изолятов *S. pneumoniae* с МПК > 0,064 мг/л проводили ПЦР-детекцию фрагментов генов, кодирующих «нормальные» (неизмененные) пенициллинсвязывающие белки ПСБ: *pbp1a*, *pbp2x* и *pbp2b* [136] (Таблица 6).

Таблица 6 – Праймеры, используемые для детекции генов, кодирующих пенициллинсвязывающие белки

Наименование гена	Нуклеотидная последовательность 5' → 3'	Размер продукта, п.н.
<i>pbp1a</i>	<i>pbp1a</i> -f AAACAAGGTCGGACTCAACC <i>pbp1a</i> -r ATATACATTGGTTTATAGTAAGTT	195
<i>pbp2x</i>	<i>pbp2x</i> -f CCAGGTTCCACTATGAAAGTG <i>pbp2x</i> -r ATCCCAACGTTACTTGAGTGT	197
<i>pbp2b</i>	<i>pbp2b</i> -f CCTATATGGTCCAAACAGCCT <i>pbp2b</i> -r GGTCAATTCCTGTCGCAGTA	147
<i>lytA</i>	<i>lytA</i> -f CAACCGTACAGAATGAAGCGG <i>lytA</i> -r TTATTCGTGCAATACTCGTGCG	319

В реакционную смесь добавляли 6 мкл деионизированной воды, 10 мкл пневмококковой ДНК, по 1 мкл прямого и обратного праймеров и 5 мкл готовой окрашенной ПЦР-смеси «ScreenMix-HS» (ЗАО Евроген, Россия). Реакцию проводили на амплификаторах Applied Biosystems (Thermo Fisher Scientific, США) и Thermal Cycler (Bio-Rad, США) по протоколу (Таблица 7):

Таблица 7 – Условия ПЦР для детекции генов, кодирующих пенициллинсвязывающие белки

Температура, °С	Время	Циклы
94	Предварительный прогрев системы – 3 мин	
94	15 сек	30
53	15 сек	
72	15 сек	
72	2 мин	Достройка цепей
4	хранение	

Продукты амплификации детектировали электрофоретически в 1,5% агарозном геле с последующей визуализацией бромистым этидием. При наличии

продуктов амплификации, соответствующих по молекулярной массе искомым фрагментам, штамм расценивался как не имеющий мутаций в генах, кодирующих ПСБ.

Штаммы пневмококка, демонстрирующие устойчивость к эритромицину и клиндамицину, тестировали на наличие генов резистентности к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В по методике Reinert R.R., Sidorenko S.V., 2008 [196] (Таблица 8). Ген резистентности к тетрациклину *tet(M)* выявляли у изолятов, устойчивых к данному препарату [144].

Таблица 8 – Праймеры, используемые для детекции генов резистентности к макролидам, линкозамидам, стрептограмину В и тетрациклину

Наименование гена	Нуклеотидная последовательность 5' → 3'	Размер продукта, п.н.
<i>erm(B)</i>	<i>erm(B)</i> -f GAAAAGGТАCTCAAACCAAATA <i>erm(B)</i> -r AGTAACGGТАCTTAAATTGTTTAC	639
<i>mef(E)</i>	<i>mef(E)</i> -f ATGGAAAAАТАСААСААТТGGAAA <i>mef(E)</i> -r TTATTTTAAATCTAATTTTCTAACCTC	1218
<i>tet(M)</i>	<i>tet(M)</i> -f GTGGAGТАCTACATTTACGAG <i>tet(M)</i> -r GAAGCGGATCACTATCTGAG	359

В реакционную смесь добавляли 8 мкл деионизированной воды, 10 мкл пневмококковой ДНК, по 1 мкл прямого и обратного праймеров и 5 мкл готовой окрашенной ПЦР-смеси «ScreenMix-HS» (ЗАО Евроген, Россия). Реакцию проводили на амплификаторах Applied Biosystems (Thermo Fisher Scientific, США) и Thermal Cycler (Bio-Rad, США) по протоколу (Таблица 9):

Таблица 9 – Условия ПЦР для детекции генов резистентности к макролидам, линкозамидам, стрептограмину В и тетрациклину

Температура, °С	Время	Циклы
94	Предварительный прогрев системы – 3 мин	
94	30 сек	30
53	40 сек	
72	1 мин	
72	5 мин	Достройка цепей
4	хранение	

Продукты амплификации детектировали электрофоретически в 1,5% агарозном геле с последующей визуализацией бромистым этидием.

2.7. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики с помощью программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0. Количественные признаки были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Стандартное отклонение рассчитывалось по формуле:

$$\sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{(n-1)}}, \quad (9)$$

где x – выборочное среднее;

n – размер выборки.

Качественные признаки были представлены в виде абсолютных чисел и долей (%).

Выбор методов статистической обработки результатов производился на основе оценки характера распределения признаков. Для определения достоверного различия дисперсий признаков в сравниваемых группах применялся критерий Фишера.

При нормальном распределении оценка статистической достоверности значимости гипотез проводилась с использованием параметрического критерия – t -критерия Стьюдента (гомоскедастического при равенстве дисперсий, гетероскедастического при их неравенстве). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

При отсутствии нормальности распределения использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения долей (%) использовали критерий хи-квадрат (χ^2) (степень свободы = 1). При частоте встречаемости признака менее 10 применялась поправка Йетса, менее 5 – точный критерий Фишера (двусторонний). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Коэффициент корреляции рассчитывали с помощью MS Excel по формуле:

$$\text{Correl}(X, Y) = \frac{\Sigma(x-\bar{x})(y-\bar{y})}{\sqrt{\Sigma(x-\bar{x})^2 \Sigma(y-\bar{y})^2}}, \quad (10)$$

где \bar{x} и \bar{y} являются средними значениями выборок СРЗНАЧ (массив 1) и СРЗНАЧ (массив 2).

Коэффициент детерминации (R^2) определяли с помощью программы Stat-Plus Pro (линейная регрессия).

ГЛАВА 3 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ *S. PNEUMONIAE*, НА ФОНЕ ВНЕДРЕНИЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Инфекционные заболевания, вызываемые пневмококком, являются актуальной проблемой здравоохранения вследствие повсеместного распространения, высокого уровня заболеваемости, развития тяжелых клинических форм инфекции, обуславливающих, нередко, инвалидность и летальные исходы. Пневмококковая инфекция (ПИ) представлена как инвазивными, так и неинвазивными клиническими формами, наиболее распространенными из которых являются менингит, острый гнойный средний отит и внебольничная пневмония (ВБП) [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 271, 271].

Заболеваемость может различаться в зависимости от географического положения региона, уровня лабораторной диагностики и качества организации специфической профилактики [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

В Красноярском крае в 2009 г. началась селективная иммунизация детей против ПИ в рамках городской целевой программы «Вакцинопрофилактика». В условиях нарастающей угрозы пандемии гриппа была начата вакцинация ПКВ7 и ППСВ23 детей из групп риска: часто болеющих, имеющих хроническую бронхолегочную патологию, страдающих врожденными пороками сердца, ВИЧ-инфицированных, рожденных ВИЧ-позитивными матерями и др. Охват вакцинацией детей г. Красноярска в возрасте до 5 лет в период с 2009 по 2012 гг. увеличился от 1,5% до 9,6%; ежегодный прирост составил 2,3-3,2% в данной возрастной группе.

С 2013 г. началась селективная иммунизация детей против ПИ в рамках регионального календаря профилактических прививок Красноярского края. В конце 2014 г. была начата универсальная вакцинация ПКВ13 в рамках Национального календаря профилактических прививок. Количество привитых лиц за анализиру-

емый период значительно увеличилось, большую часть составляли дети (Рисунок 3).

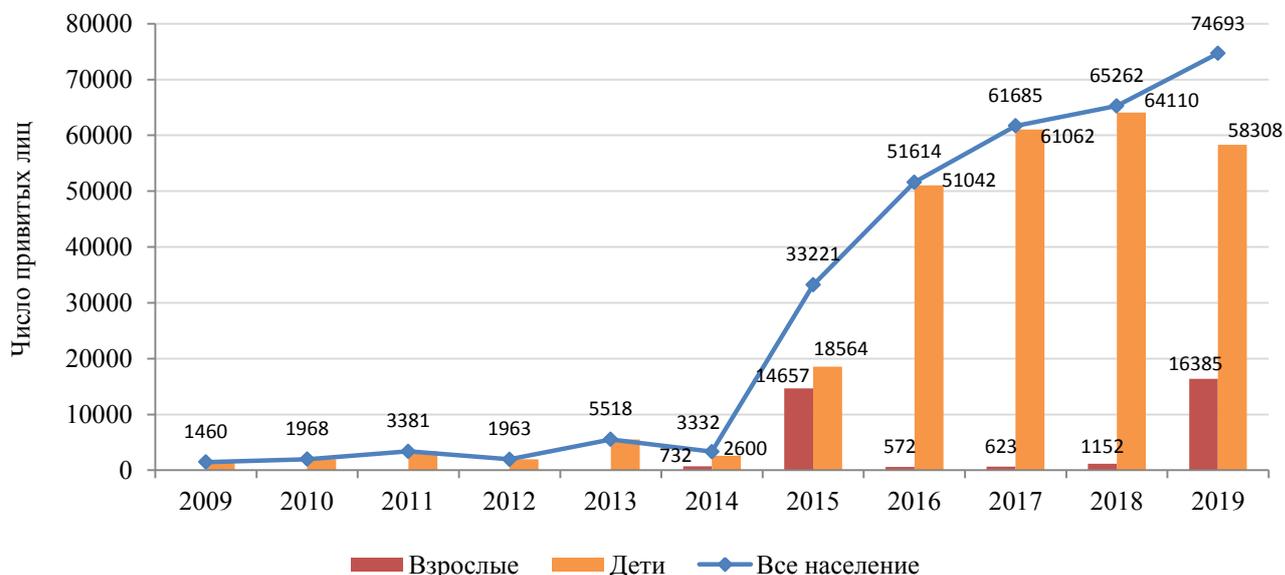


Рисунок 3 – Многолетняя динамика абсолютного числа лиц, привитых против ПИ, Красноярский край, 2011-2019 гг.

При анализе охвата прививками всего детского населения и детей до 5 лет как основной группы риска можно сделать вывод, что в течение первых 3 лет после внедрения противопневмококковой вакцинации в Национальный календарь (2014-2016) он был относительно невелик (Рисунки 4, 5).

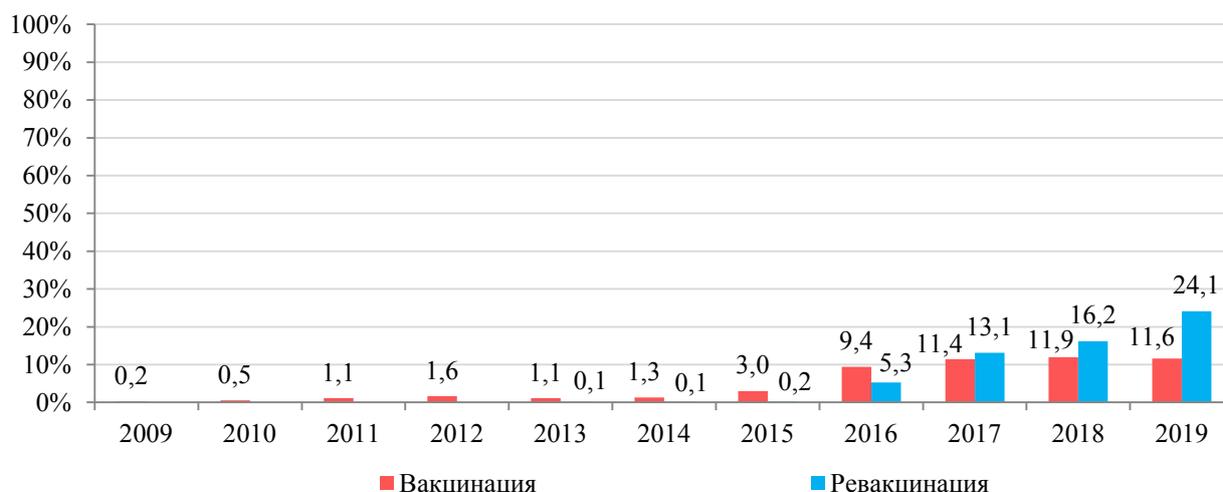


Рисунок 4 – Многолетняя динамика охвата всего детского населения от 0 до 17 лет вакцинацией и ревакцинацией против ПИ в Красноярском крае, 2009-2019 гг.

Значительное увеличение охвата вакцинацией и ревакцинацией произошло в период 2017-2019 гг.

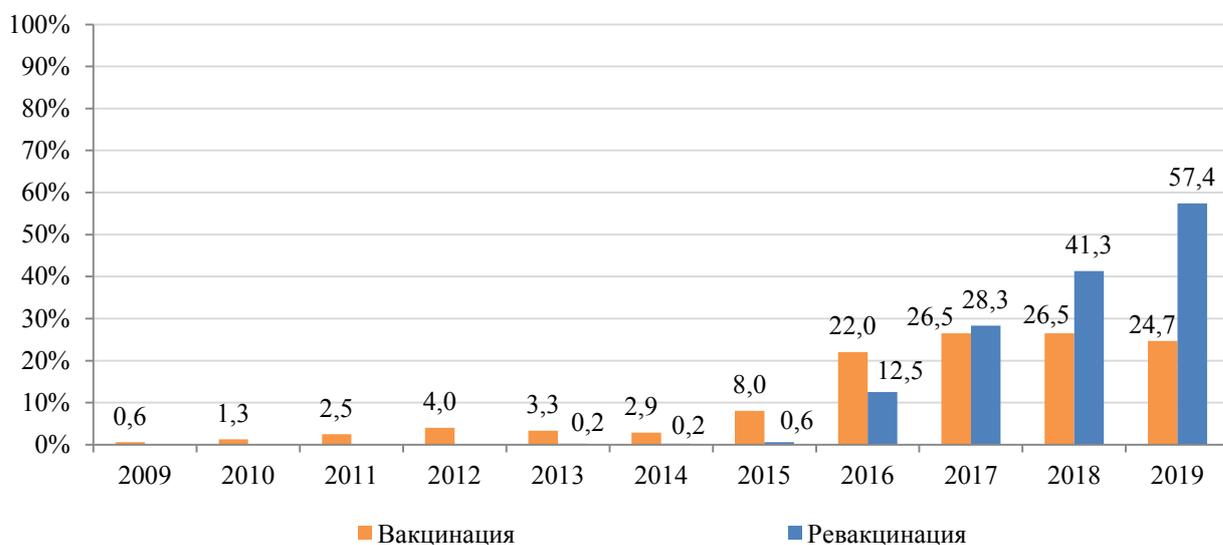


Рисунок 5 – Многолетняя динамика охвата детей в возрасте 0-5 лет вакцинацией и ревакцинацией против ПИ в Красноярском крае, 2009-2019 гг.

В связи с тем, что до 2016 года отчетная форма по профилактическим прививкам № 6 не включала вакцинацию против ПИ, оценка динамики охвата детей декретированного возраста прививками была проведена за 2016-2019 годы. Установлено, что охват вакцинацией детей к 12 месяцам жизни увеличился до уровня 90% лишь в 2019 г., не достигнув, тем не менее, нормативных 95%. Доля лиц, получивших ревакцинацию к 24 месяцам жизни, составила чуть больше 80% (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Многолетняя динамика охвата детей декретированного возраста вакцинацией и ревакцинацией против ПИ в Красноярском крае, 2016-2019 гг.

Охват иммунизацией взрослого населения в настоящее время невелик и составляет 1,79%, различаясь в зависимости от возраста (Рисунок 7). В возрастной группе лиц старше 60 лет охват в 2019 г. увеличился до 4,4% и превысил таковой по РФ в целом (3,8%). Лица, проживающие в организациях социального обслуживания, в подавляющем большинстве – 95% – привиты. Данный показатель значительно превышает общероссийский (59,3%).

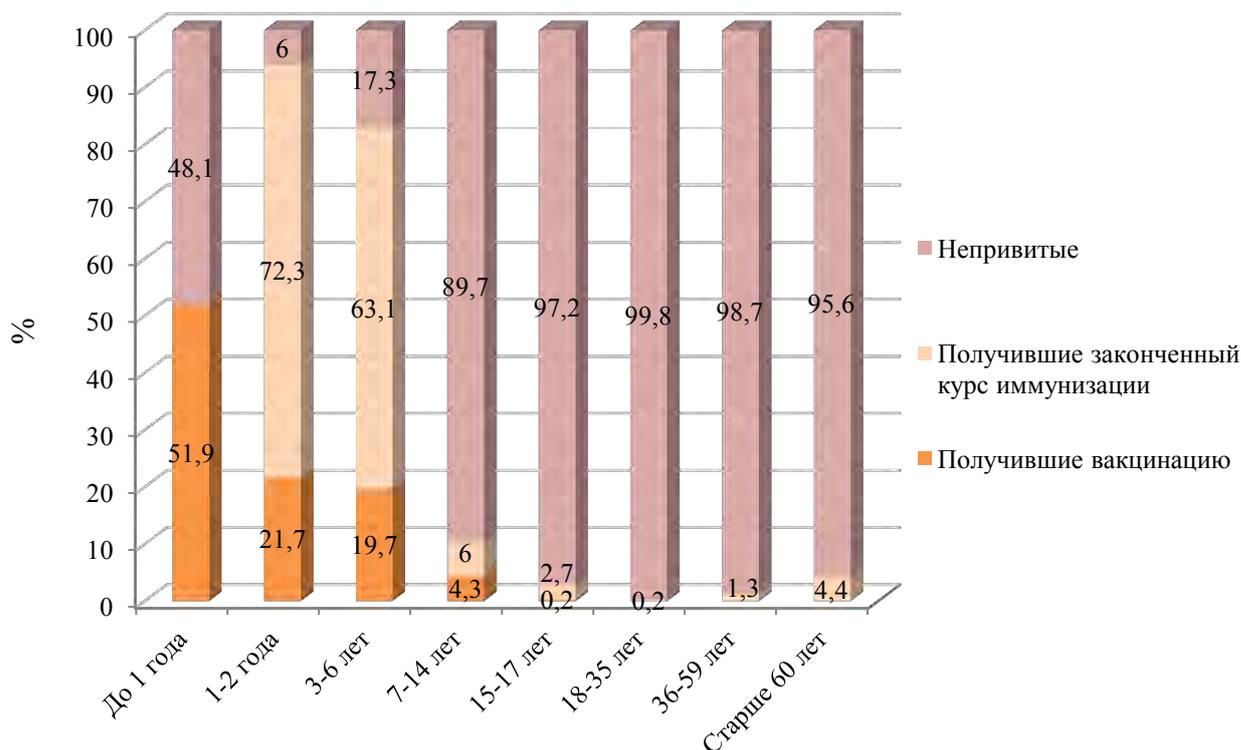


Рисунок 7 – Показатели охвата прививками и привитость против ПИ в различных возрастных группах (%), Красноярский край, 2019 г.

Для оценки влияния массовой иммунизации детей на проявления заболеваемости пневмококковой инфекцией был проведен анализ заболеваемости гнойным бактериальным менингитом, болезнями среднего уха и сосцевидного отростка и внебольничной пневмонией за период 2009-2019 гг.

3.1 Эпидемиологические проявления заболеваемости населения гнойным бактериальным менингитом

Многолетняя динамика заболеваемости населения гнойным бактериальным менингитом характеризовалась тенденцией к снижению (абсолютная убыль $-0,004$, среднемноголетний темп убыли $-13,24\%$) (Рисунок 8).

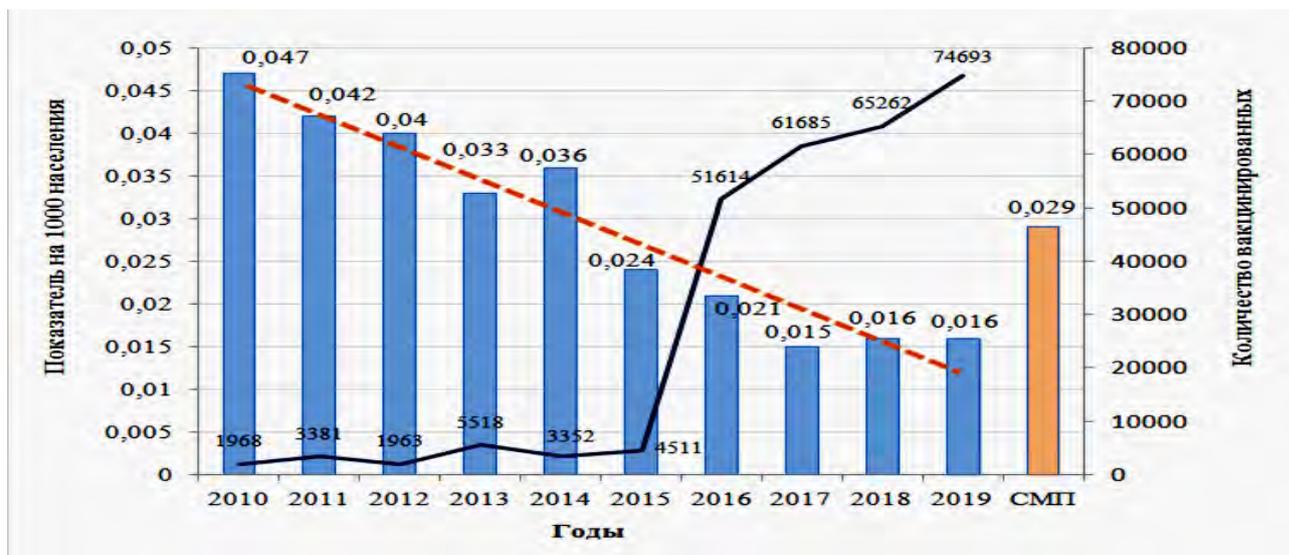


Рисунок 8 – Многолетняя динамика заболеваемости всего населения гнойным бактериальным менингитом на фоне увеличения объемов профилактических прививок против ПИ, Красноярский край, 2011-2019 гг.

Примечание: красная пунктирная линия – прямолинейная тенденция многолетней динамики заболеваемости

Среднемноголетний показатель заболеваемости ($P \pm m_p$) в период массовой иммунизации (2015-2019 гг.; $0,018 \pm 0,003$) был значительно ниже среднемноголетнего показателя в довакцинальный период ($0,04 \pm 0,004$; $t=4,4$; $p=0,003$). Темп снижения заболеваемости на фоне вакцинации по сравнению с довакцинальным периодом был более выражен и составил $-10,59$ против $-8,42$.

Коэффициент корреляции между заболеваемостью гнойным бактериальным менингитом и количеством привитых против ПИ лиц составил $-0,89$, коэффициент детерминации $0,79$ ($p=0,001$), что свидетельствует о значительном влиянии проводимой иммунизации на заболеваемость бактериальными менингитами.

Среднемноголетний показатель заболеваемости детей за период 2010-2019 гг. составил $0,077 \pm 0,012$ (Рисунок 9). Наблюдалась выраженная тенденция заболеваемости к снижению со среднемноголетним темпом $-10,39\%$. Темп снижения в поствакцинальном периоде был несколько ниже довакцинального ($-10,47$ против $-9,03\%$). Среднемноголетние показатели заболеваемости в довакцинальный период и на фоне вакцинации составили $0,097 \pm 0,014$ и $0,056 \pm 0,01$ ($t=2,38$; $p=0,049$) (Рисунок 10).

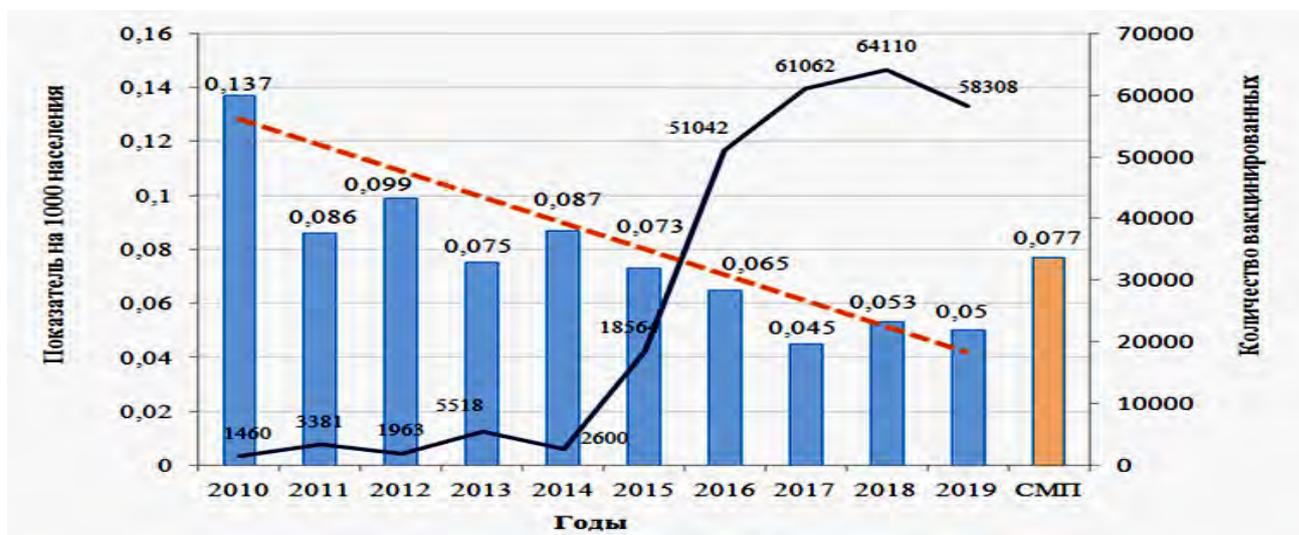


Рисунок 9 – Многолетняя динамика заболеваемости детей гнойным бактериальным менингитом на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2011-2019 гг.

Коэффициент корреляции между заболеваемостью бактериальными менингитами детей и объемом проведенных профилактических прививок был отрицательным и составил $-0,93$, коэффициент детерминации $0,86$ ($p=0,003^{-1}$). Влияние вакцинопрофилактики на заболеваемость детей было более выраженным, чем среди населения в целом, что обусловлено, очевидно, прямым воздействием иммунизации на популяцию детей и преобладанием их в структуре заболеваемости гнойными бактериальными менингитами.

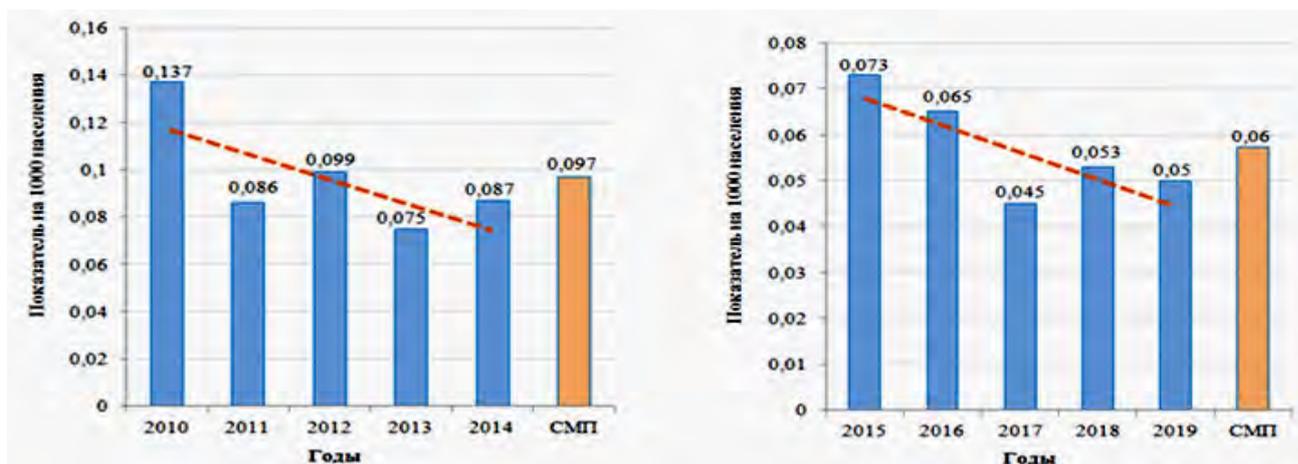


Рисунок 10 – Динамика заболеваемости детей гнойным бактериальным менингитом до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011-2019 гг.

Среди взрослого населения среднемноголетний темп снижения заболеваемости был максимальным: $-16,57\%$. Среднемноголетний показатель, соответственно, был минимальным по сравнению с показателями в группе детей и среди населения в целом: $0,018 \pm 0,003$ (Рисунок 11), что иллюстрирует закономерность возрастного распределения заболеваемости гнойными бактериальными менингитами в целом.

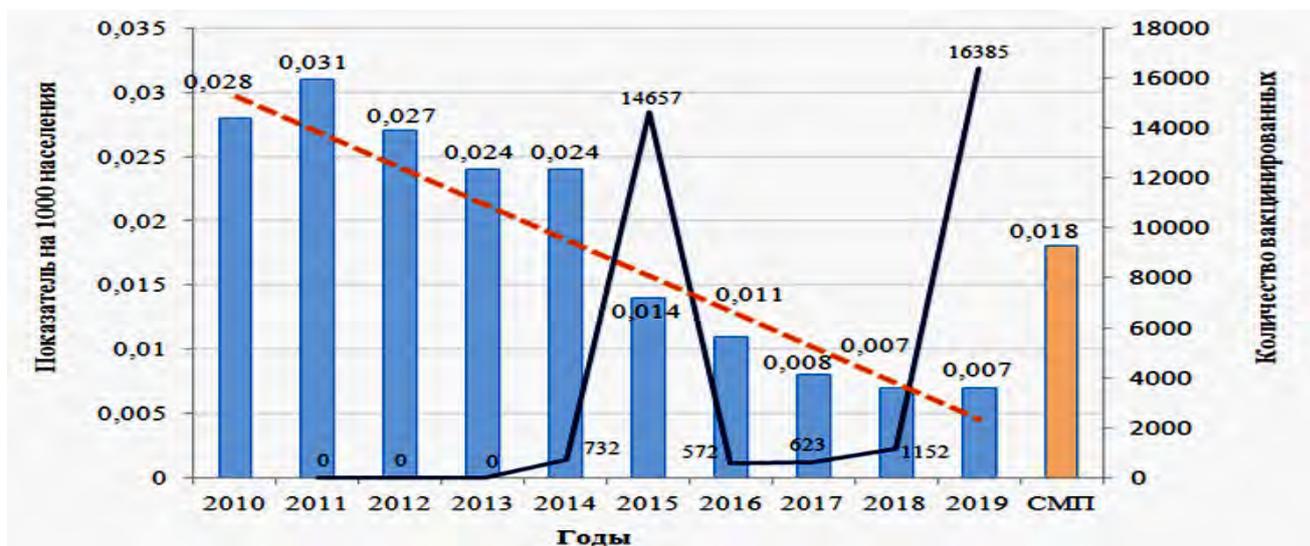


Рисунок 11 – Многолетняя динамика заболеваемости взрослых гнойным бактериальным менингитом на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2011-2019 гг.

Среднемноголетний показатель заболеваемости взрослых в довакцинальный период в 3 раза превысил показатель поствакцинального периода (Рисунок 12); снижение заболеваемости было достоверным ($t=7,51$; $p=0,001^{-1}$). В 3 раза ниже были и темпы снижения заболеваемости в довакцинальный период: $-7,5$ против $-20,28$ в период проведения массовой иммунизации детей.



Рисунок 12 – Динамика заболеваемости взрослых гнойным бактериальным менингитом до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011-2019 гг.

Между тем, проведенный корреляционный анализ заболеваемости взрослому населению с числом привитых лиц не выявил значимого влияния иммунизации: коэффициент корреляции составил $-0,44$; коэффициент детерминации составил $0,19$ ($p=0,240$). Очевидно, столь малые объемы иммунизации среди взрослого населения не оказали влияния на заболеваемость. Выявленное снижение могло быть как следствием общей многолетней внутренней тенденции заболеваемости к снижению, так и следствием уменьшения источников инфекции среди детей в результате их иммунизации (популяционный эффект) [103, 130, 159].

3.2 Эпидемиологические проявления заболеваемости населения болезнями среднего уха и сосцевидного отростка

Многолетняя динамика заболеваемости населения болезнями среднего уха и сосцевидного отростка за анализируемый период характеризовалась снижением (Рисунок 13). Среднегодовой темп снижения составил $-2,6\%$.

Между показателями заболеваемости и количеством привитых лиц наблюдалась сильная обратная корреляция: коэффициент корреляции составил $-0,83$; детерминации $0,69$ ($p=0,005$). Темпы снижения заболеваемости в до- и поствакцинальном периодах различались в 1,8 раза, составляя $-2,45$ и $-4,35\%$, соответственно.

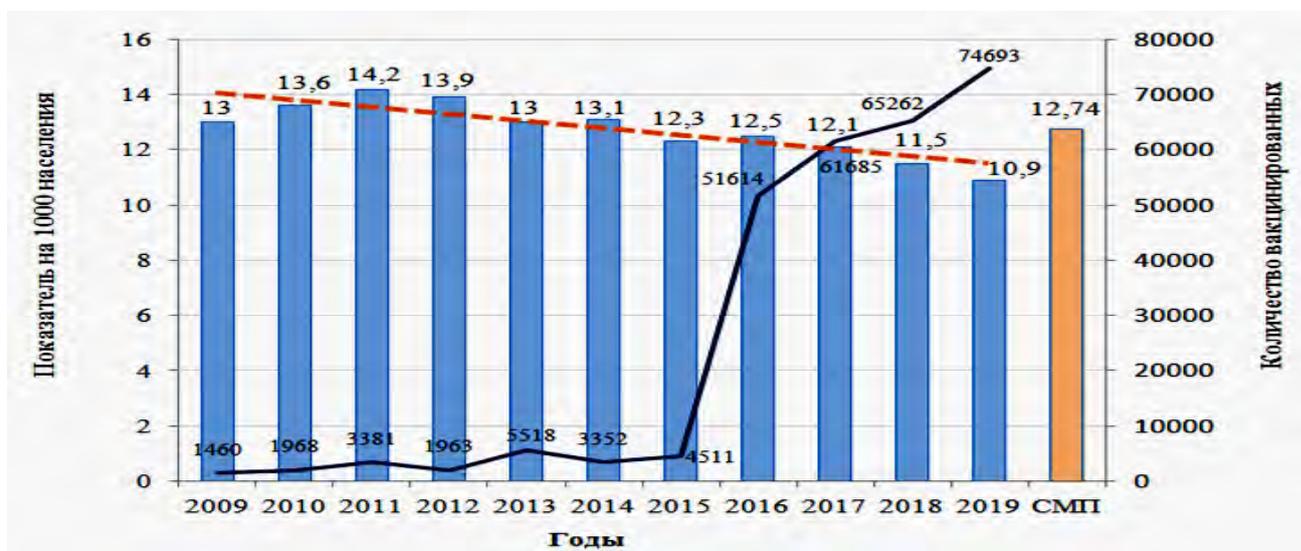


Рисунок 13 – Многолетняя динамика заболеваемости всего населения болезнями среднего уха и сосцевидного отростка на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2009-2019 гг.

Заболеваемость детей болезнями среднего уха и сосцевидного отростка характеризовалась тенденцией к снижению со среднегодовым темпом убыли $-3,18\%$. В течение 2011-2019 гг. показатель заболеваемости уменьшился на $30,24\%$ (Рисунок 14). Среднемноголетний показатель у детей составил $36,12 \pm 0,27$, превышая таковой у взрослого населения за тот же период времени в 4,8 раза (Рисунки 14, 16; $p=0,002^{-4}$).

Среднемноголетние показатели в довакцинальном периоде и на фоне вакцинации составили $38,74 \pm 0,31$ и $33,16 \pm 0,25$ ($t=14,01$; $p=0,001^{-3}$); (Рисунок 15). Темп снижения заболеваемости на фоне вакцинации был в 4 раза выше: $-3,79$ и $-0,92\%$, соответственно.

Выявлена выраженная обратная корреляция между заболеваемостью и объемами профилактических прививок: коэффициент корреляции находился на уровне $-0,89$. Коэффициент детерминации составил $0,71$ ($p=0,005$).

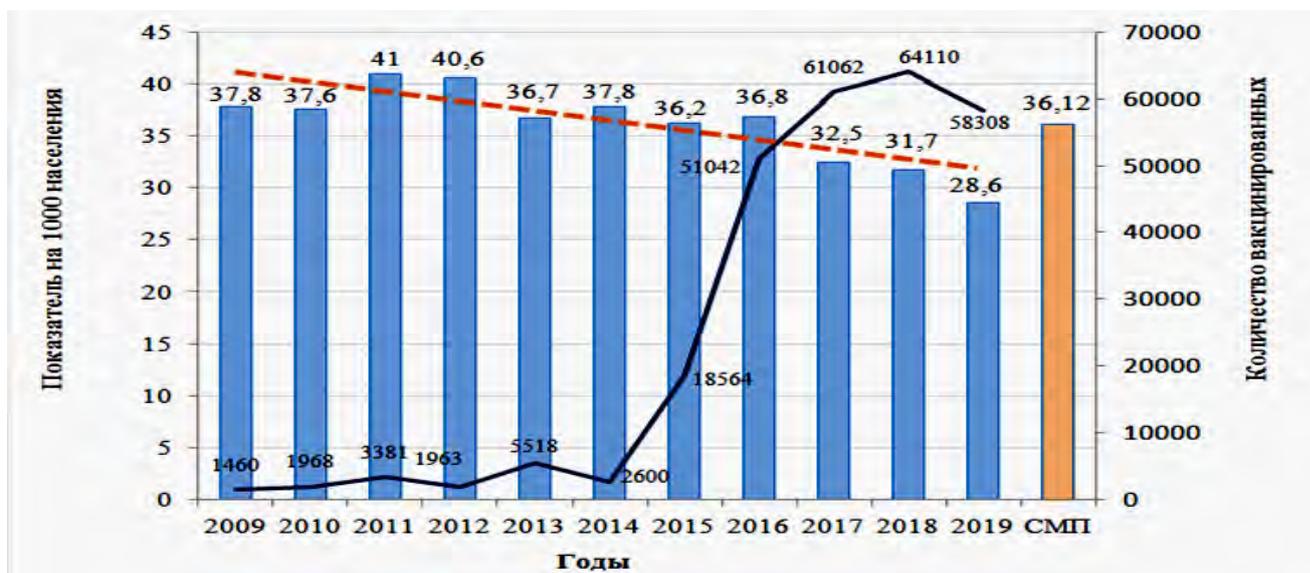


Рисунок 14. Многолетняя динамика заболеваемости детей болезнями среднего уха и сосцевидного отростка на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2009-2019 гг.

Среднемноголетний темп снижения заболеваемости взрослого населения был выше, чем у детей, и составил $-3,74\%$ (Рисунок 16). Различия в среднемноголетних показателях в период до начала массовой иммунизации ($8,22 \pm 0,06$) и на фоне ее проведения ($6,74 \pm 0,05$) были существенными: $t=18,95$; $p=0,004^{-4}$. Однако темп снижения на фоне вакцинации был значительно ниже, чем в довакцинальном периоде ($-2,23$ и $-5,25\%$, соответственно) (Рисунок 17). Отсутствовала и связь заболеваемости с числом привитых лиц: коэффициент корреляции составил $-0,54$, коэффициент детерминации $0,29$ ($p=0,137$).

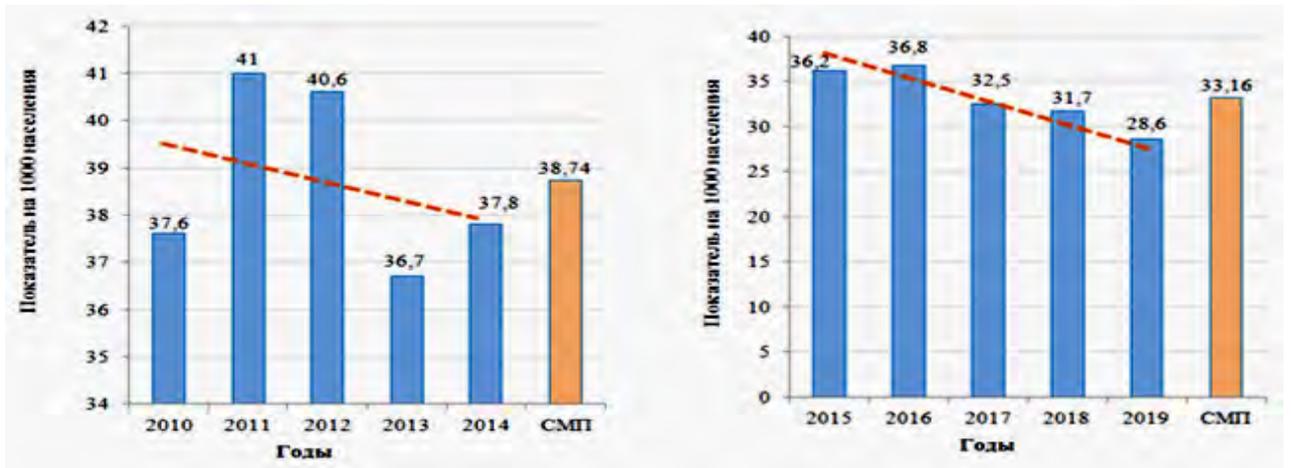


Рисунок 15 – Динамика заболеваемости детей болезнями среднего уха и сосцевидного отростка до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2010-2019 гг.

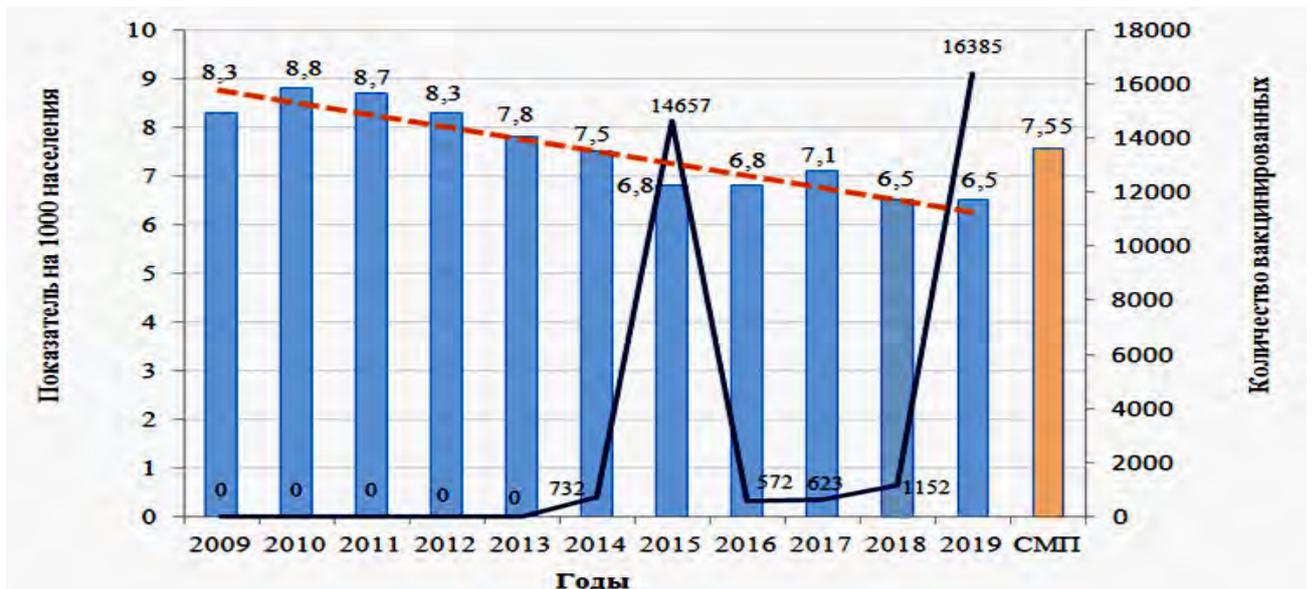


Рисунок 16 – Многолетняя динамика заболеваемости взрослых болезнями среднего уха и сосцевидного отростка на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2009-2019 гг.

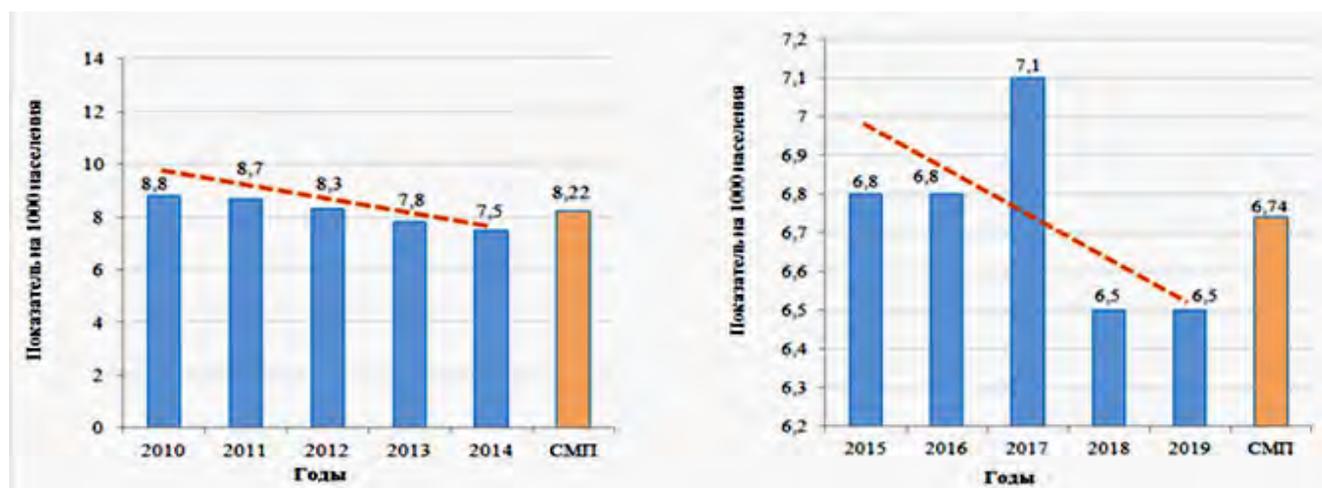


Рисунок 17 – Динамика заболеваемости взрослых болезнями среднего уха и сосцевидного отростка до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011-2019 гг.

Заболеваемость болезнями среднего уха и сосцевидного отростка населения Красноярского края в течение многих лет была значительно выше по сравнению с таковыми по РФ и СФО (Таблица 10). С 2015 по 2019 гг. значимых различий с показателями по РФ не наблюдалось. В отношении взрослого населения отмечалась та же закономерность: с 2010 по 2014 гг. показатели были существенно выше общероссийских (на 5,37-10,94%) и сибирских (на 7,4-13,3%), а с 2015 г. достоверных различий не было. Превышение показателей заболеваемости в Красноярском крае по сравнению с показателем по Сибирскому федеральному округу на 7,6-17% сохранялось по 2019 г. включительно (Таблица 10).

Заболеваемость всего населения острым средним отитом характеризовалась средним темпом убыли $-1,55\%$ (средневыраженная тенденция). Среднегодуальный показатель составил $8,48 \pm 0,05$. Во все годы довакцинального периода, за исключением 2009, показатели заболеваемости были выше среднегодуального (Рисунок 18). Темпы убыли в до- и поствакцинальный периоды различались более чем в 3 раза: $-0,79\%$ и $-2,47\%$.

Таблица 10 – Показатели заболеваемости всего населения, взрослых и детей болезнями среднего уха и сосцевидного отростка по данным Министерства здравоохранения РФ, 2009-2019 гг.

Годы	Все население (показатель на 100 000)			Взрослые (показатель на 100 000)			Дети 0-14 лет (показатель на 100 000)		
	РФ	СФО	Красноярский край	РФ	СФО	Красноярский край	РФ	СФО	Красноярский край
2009	1214,3	1155,6	1302,6 ^{↑*} ; ^{↑**}	776,4	739,6	823,9 [↑] ; ^{↑**}	3492,0	3106,1	3755,5 ^{↑***} ; ^{↑***}
2010	1284,2	1203,7	1360,5 ^{↑*} ; ^{↑***}	805,0	762,9	884,3 ^{↑**} ; ^{↑***}	3743,8	3265,7	3758,4 [↑] ; ^{↑***}
2011	1308,0	1240,1	1413,4 ^{↑**} ; ^{↑***}	816,4	771,0	868,1 [↑] ; ^{↑***}	3798,6	3387,8	4037,9 ^{↑***} ; ^{↑***}
2012	1312,4	1225,4	1393,9 ^{↑*} ; ^{↑***}	810,0	758,6	832,1 [↑] ; ^{↑**}	3776,1	3280,7	4008,0 [↑] ; ^{↑***}
2013	1198,4	1251,7	1300,3 ^{↑**} ; [↑]	803,4	771,3	783,0 [↓] ; [↑]	3697,4	3326,9	3672,9 [↑] ; ^{↑***}
2014	1286,0	1262,6	1303,3 [↑] ; [↑]	765,8	757,8	756,6 [↓] ; [↓]	3681,3	3310,6	3668,5 [↑] ; ^{↑***}
2015	1234,5	1190,9	1232,7 [↑] ; ^{↑***}	722,5	690,7	679,9 [↓] ; [↓]	3573,1	3231,7	3616,6 [↑] ; ^{↑***}
2016	1232,0	1201,2	1250,9 [↑] ; [↑]	718,6	715,6	676,2 [↓] ; [↓]	3495,5	3105,3	3634,8 ^{↑*} ; ^{↑***}
2017	1209,3	1183,5	1207,9 [↓] ; [↑]	704,1	729,2	709,0 [↑] ; [↓]	3396,3	2938,1	3250,8 ^{↓*} ; ^{↑***}
2018	1194,6	1156,0	1148,4 [↓] ; [↓]	694,2	704,5	649,1 [↓] ; ^{↓*}	3321,1	2916,3	3162,6 ^{↓***} ; ^{↑***}
2019	1155,5	1083,1	1091,2 [↓] ; [↑]	670,5	675,3	650,9 [↓] ; [↓]	3211,1	2659,3	2862,1 ^{↓***} ; ^{↑***}

Примечание:

↑ показатель по Красноярскому краю выше показателя по Российской Федерации (указано первым), выше показателя по Сибирскому федеральному округу (указано вторым после);

↓ показатель по Красноярскому краю ниже показателя по Российской Федерации (указано первым), ниже показателя по Сибирскому федеральному округу (указано вторым после);

* уровень статистической значимости $p < 0,05$; * уровень статистической значимости $p < 0,01$; * уровень статистической значимости $p < 0,001$

Между заболеваемостью острым отитом всего населения и количеством привитых наблюдалась заметная обратная корреляция ($-0,77$); коэффициент детерминации составил $0,59$ ($p=0,015$).

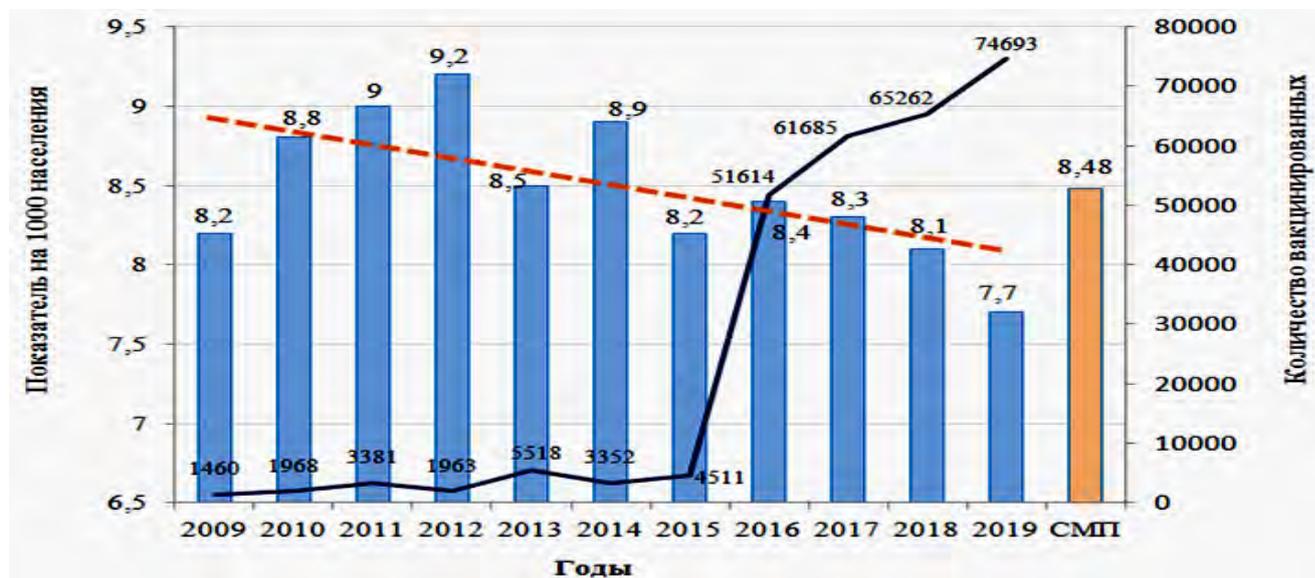


Рисунок 18 – Многолетняя динамика заболеваемости всего населения острым средним отитом на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2009-2019 гг.

У детей средний многолетний темп снижения заболеваемости составил $-1,51\%$, среднемноголетний показатель $27,8 \pm 0,23$ (Рисунок 19). Показатель заболеваемости на фоне вакцинации значительно снизился по сравнению с довакцинальным ($t=2,77$, $p=0,002$) (Рисунок 20). В поствакцинальный период тенденция заболеваемости к росту сменилась на тенденцию к снижению со среднегодовым темпом снижения $-5,7\%$.

Проведенный корреляционный анализ выявил сильную обратную связь между заболеваемостью острым отитом и числом привитых детей против ПИ, коэффициент корреляции составил $-0,8$, коэффициент детерминации $0,64$ ($p=0,001$).

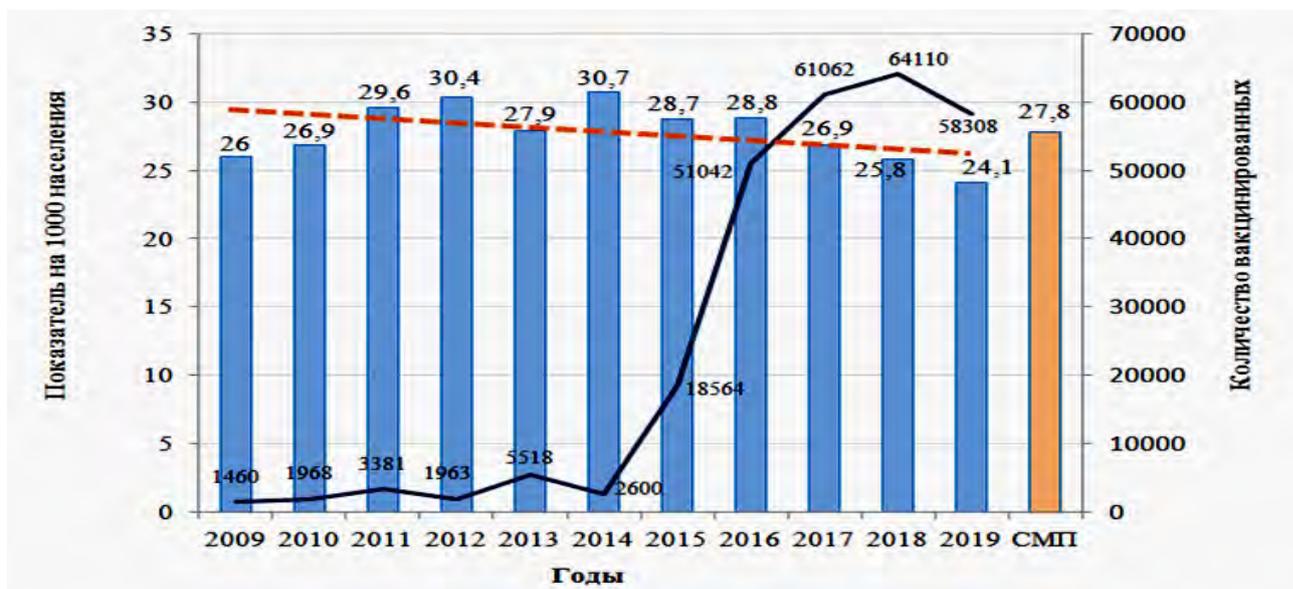


Рисунок 19 – Многолетняя динамика заболеваемости детей острым средним отитом на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2009-2019 гг.

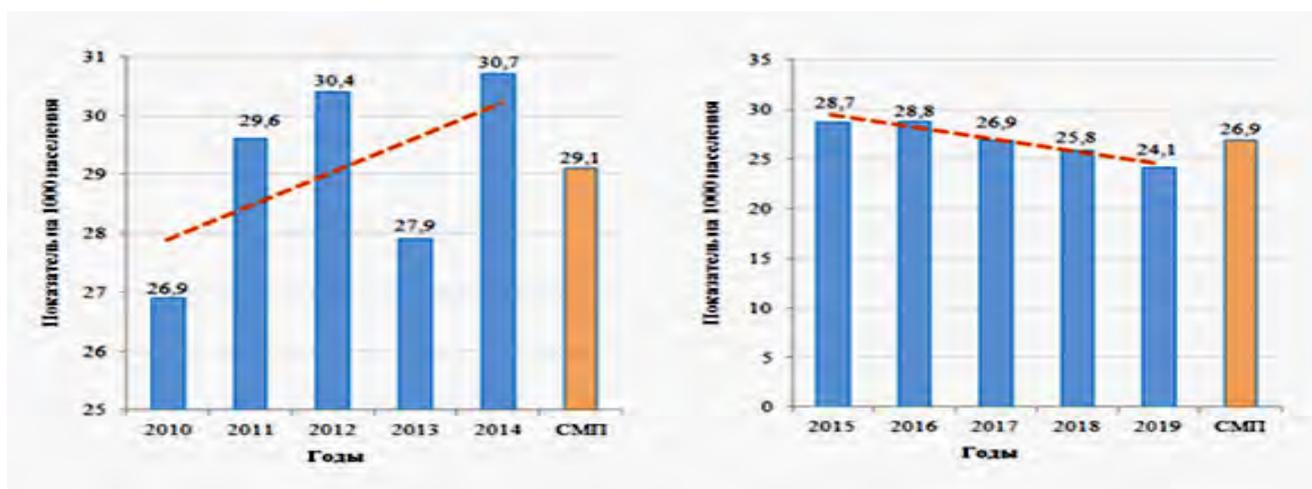


Рисунок 20 – Динамика заболеваемости детей острым средним отитом до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011-2019 гг.

Заболеваемость взрослых острым средним отитом существенно снизилась и характеризовалась средним темпом убыли $-4,33\%$ (средневыраженная тенденция) (Рисунок 21). Среднегодовые показатели в довакцинальный и поствакцинальный периоды составили $4,6 \pm 0,04$ и $3,62 \pm 0,04$, соответственно, и статистически значимо различались между собой ($t=17,32$; $p=0,002^8$) (Рисунок 22). Однако снижение заболеваемости отмечалось только в довакцинальный период ($-7,11\%$); в поствакцинальный заболеваемость характеризовалась стабильностью ($0,55\%$).

Корреляционная связь между заболеваемостью взрослых и объемами проведенных профилактических прививок отсутствовала, коэффициент корреляции составил $-0,54$, коэффициент детерминации $0,29$ ($p=0,137$). Следовательно, вакцинопрофилактика взрослого населения не оказала влияния на заболеваемость в силу малого количества привитых лиц. Снижение заболеваемости явилось, очевидно, следствием сокращения числа источников инфекции среди детей.

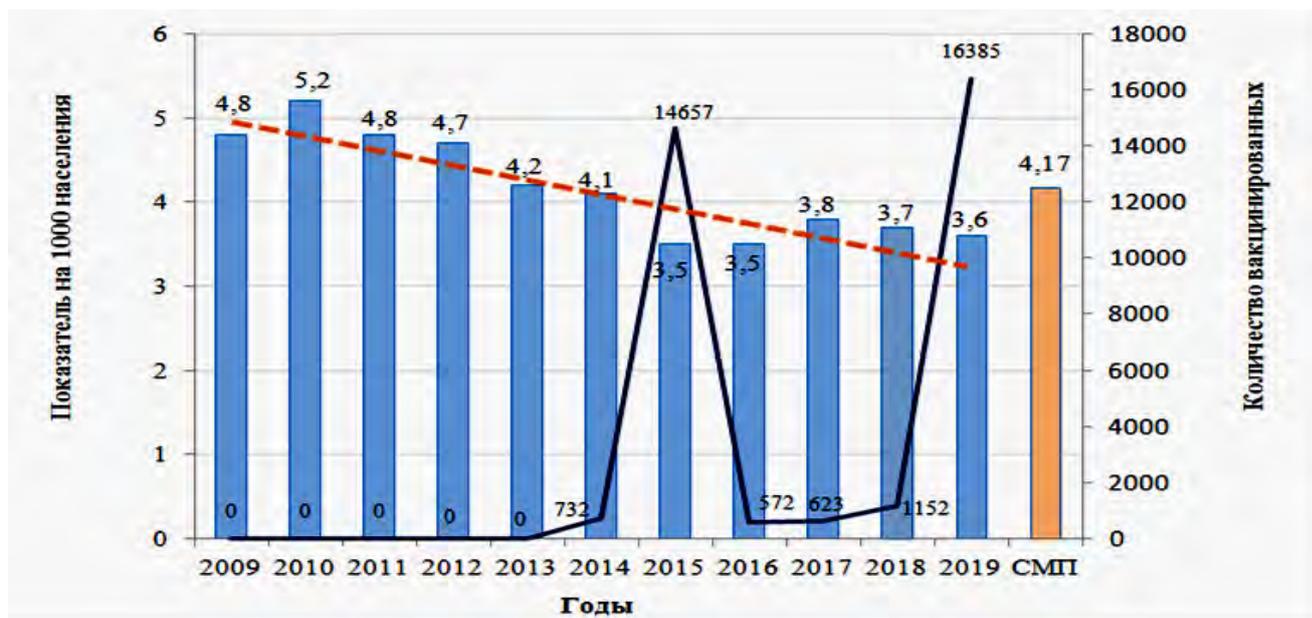


Рисунок 21 – Многолетняя динамика заболеваемости взрослых острым средним отитом на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2009-2019 гг.

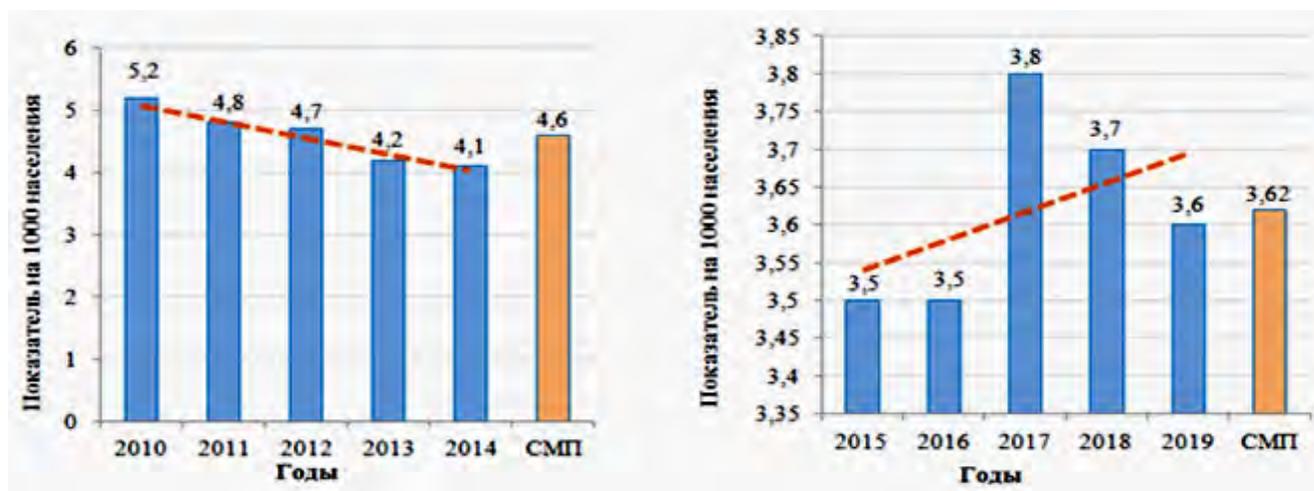


Рисунок 22 – Динамика заболеваемости взрослых острым средним отитом до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011-2019 гг.

Показатели заболеваемости ОСО всего населения в 2009-2019 гг. достоверно не отличались от общероссийских, но в течение 2009-2012 гг., а также в 2019 г., превышали таковые по Сибирскому федеральному округу на 6,93-10,86% (Таблица 11). Показатели заболеваемости взрослых в 2009-2014 гг. были незначительно ниже показателей по РФ, а в 2015-2016 году были существенно более низкими.

У детей 0-14 лет статистически значимых различий с показателями заболеваемости по РФ не отмечалось, при этом заболеваемость ОСО в Красноярском крае была значительно выше таковой по Сибирскому федеральному округу (на 5,08-17,26%) (Таблица 11).

Заболеваемость хроническим отитом всего населения характеризовалась стабильностью со средним темпом убыли $-0,78\%$. Среднеголетний показатель составил $(1,02 \pm 0,019)$ (Рисунок 23). Корреляционной зависимости заболеваемости от объемов профилактических прививок не отмечалось (коэффициент корреляции 0,02). Темп убыли в довакцинальном периоде был значительно выше, чем на фоне вакцинации ($-8,6$ против $-0,48\%$).

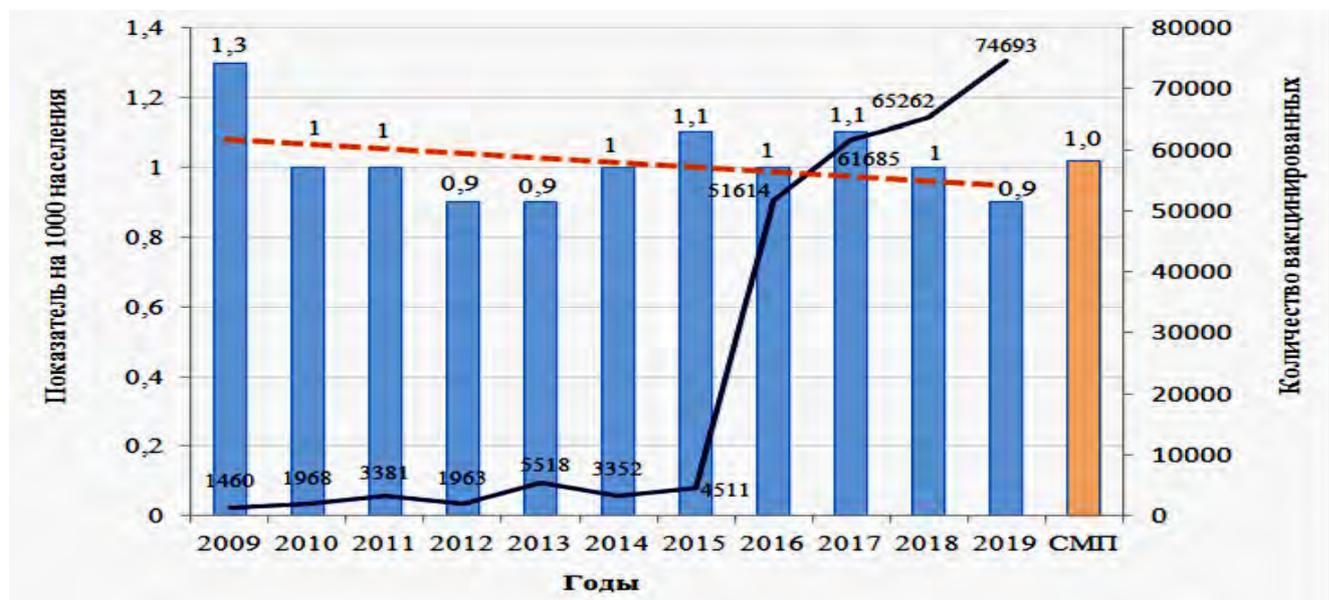


Рисунок 23 – Многолетняя динамика заболеваемости хроническим средним отитом всего населения на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2009-2019 гг.

Таблица 11 – Показатели заболеваемости острым средним отитом всего населения, взрослых и детей по данным Министерства здравоохранения РФ, 2009-2019 гг.

Годы	Все население (показатель на 100 000)			Взрослые (показатель на 100 000)			Дети 0-14 лет (показатель на 100 000)		
	РФ	СФО	Красноярский край	РФ	СФО	Красноярский край	РФ	СФО	Красноярский край
2009	840,7	758,5	818,8 ^{↓;↑*}	469,4	416,4	475,1 ^{↓;↓*}	2771,0	2358,8	2580,7 ^{↓;↑***;↑***}
2010	888,9	821,4	882,8 ^{↓;↑*}	480,0	439,1	523,4 ^{↑;↑***}	2993,6	2605,7	2688,1 ^{↓;↑***;↑}
2011	898,4	837,9	896,0 ^{↓;↑*}	484,7	441,9	480,4 ^{↓;↑}	2998,6	2653,9	2909,0 ^{↓;↑***}
2012	897,7	828,1	918,0 ^{↑;↑***}	478,4	432,1	473,0 ^{↓;↑}	3006,2	2617,2	3035,1 ^{↑;↑***}
2013	882,7	846,8	848,9 ^{↓;↑}	466,7	428,6	421,3 ^{↓;↓*}	2911,0	2657,4	2792,5 ^{↓;↑***}
2014	884,2	868,5	891,3 ^{↑;↑}	447,6	420,7	407,0 ^{↓;↑}	2907,4	2699,0	2976,5 ^{↑;↑***}
2015	854,3	802,8	823,0 ^{↑;↑}	423,8	376,2	347,2 ^{↓;↓***;↓}	2839,2	2551,3	2869,7 ^{↑;↑***}
2016	860,4	808,7	836,0 ^{↑;↑}	425,1	396,5	352,4 ^{↓;↓***;↓*}	2818,4	2453,4	2877,1 ^{↑;↑***}
2017	835,9	789,3	834,8 ^{↑;↑}	408,6	400,5	382,0 ^{↓;↓}	2702,2	2301,4	2690,5 ^{↓;↑***}
2018	819,5	770,9	807,2 ^{↓;↑}	402,4	391,5	369,3 ^{↓;↓}	2612,6	2258,6	2577,3 ^{↓;↑***}
2019	784,5	701,4	765,5 ^{↓;↑*}	385,2	369,0	356,8 ^{↓;↓}	2606,3	2258,4	2571,2 ^{↓;↑***}

Примечание:

↑ показатель по Красноярскому краю выше показателя по Российской Федерации (указано первым), выше показателя по Сибирскому федеральному округу (указано вторым после);

↓ показатель по Красноярскому краю ниже показателя по Российской Федерации (указано первым), ниже показателя по Сибирскому федеральному округу (указано вторым после);

* уровень статистической значимости $p < 0,05$;

* уровень статистической значимости $p < 0,01$;

* уровень статистической значимости $p < 0,001$.

Заболеваемость хроническим отитом детского населения также характеризовалась тенденцией к стабилизации (средний темп убыли $-0,83\%$) (Рисунок 24). При этом в довакцинальном периоде (2011-2014 гг.) отмечался рост заболеваемости ($1,7\%$), а на фоне вакцинации – значительное снижение ($-8,37\%$). Коэффициент корреляции между заболеваемостью хроническим отитом и объемами профилактических прививок составил $0,11$.

Среднемноголетние показатели заболеваемости до начала массовой иммунизации и на ее фоне составили $2,36 \pm 0,07$ и $2,44 \pm 0,07$, и существенно не различались ($t=0,81$, $p=0,442$) (Рисунок 25).

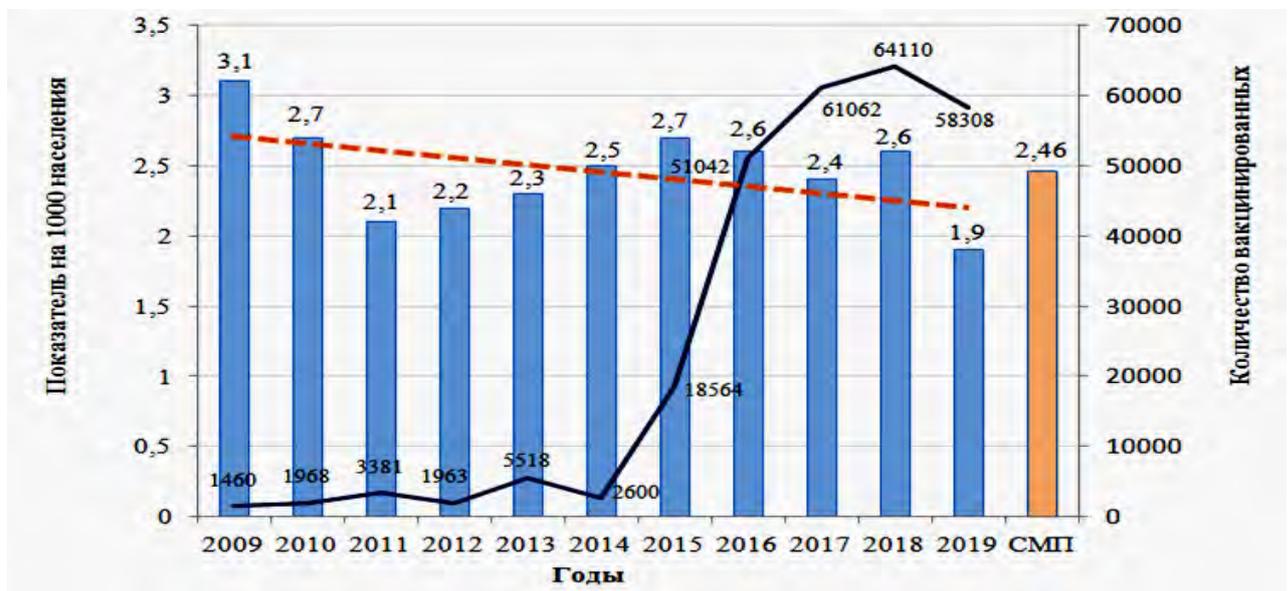


Рисунок 24 – Многолетняя динамика заболеваемости хроническим средним отитом у детей на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2009-2019 гг.

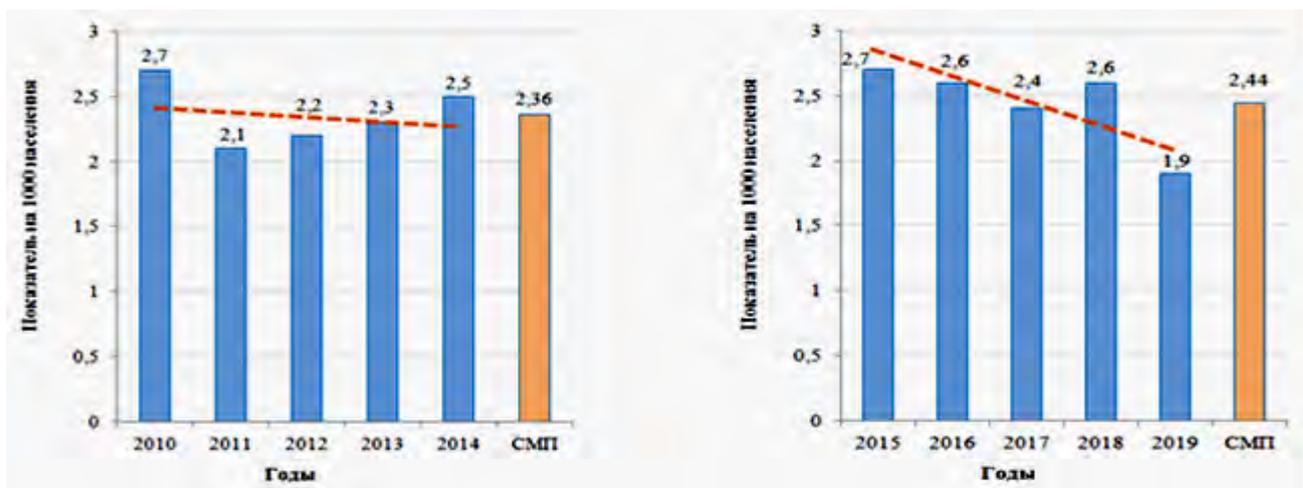


Рисунок 25 – Динамика заболеваемости хроническим средним отитом детей до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011-2019 гг.

Среднегодовой показатель заболеваемости хроническим отитом у взрослых ($0,69 \pm 0,02$) был в 3,5 раза ниже такового у детей ($2,46 \pm 0,07$). Заболеваемость характеризовалась тенденцией к снижению, средний темп убыли составил -2% (Рисунок 26). Сравнение среднегодовых показателей заболеваемости у взрослых в довакцинальный и поствакцинальный периоды не выявило статистически значимых различий (Рисунок 27). Темп снижения заболеваемости в поствакцинальном периоде был в 2 раза ниже довакцинального ($-3,17\%$ против $-7,06\%$). При оценке взаимосвязи заболеваемости с объемами профилактических прививок корреляционной связи не выявлено (коэффициент корреляции $0,14$, коэффициент детерминации $0,02$; $p=0,728$).

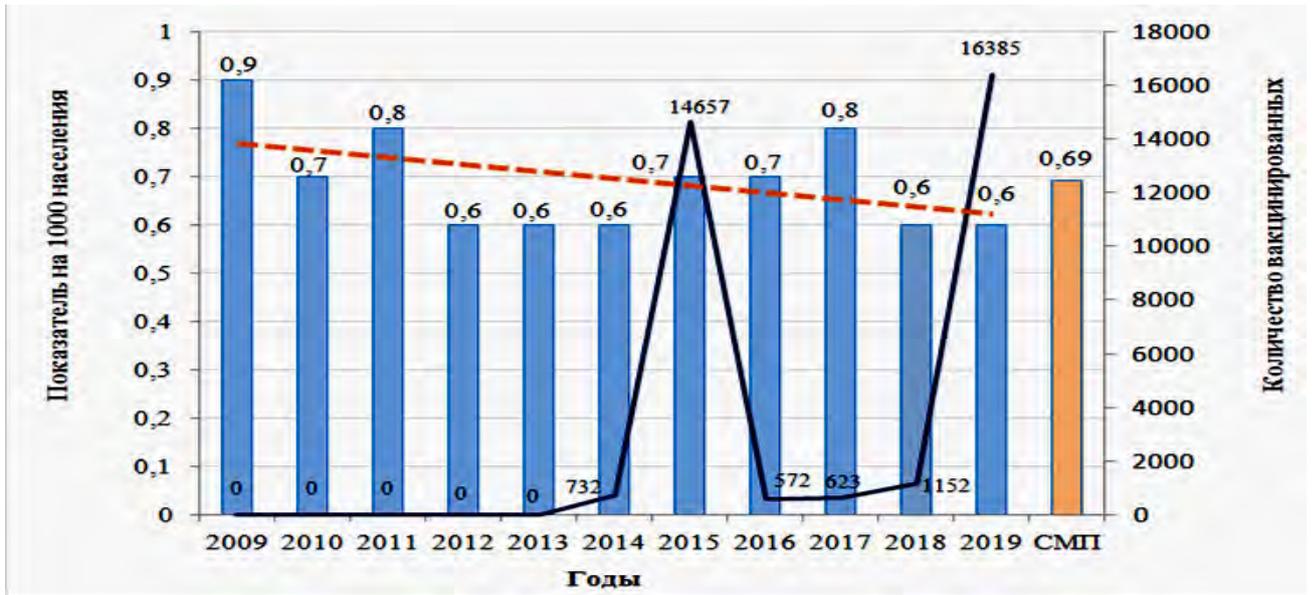


Рисунок 26 – Многолетняя динамика заболеваемости хроническим средним отитом взрослых на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2009-2019 гг.

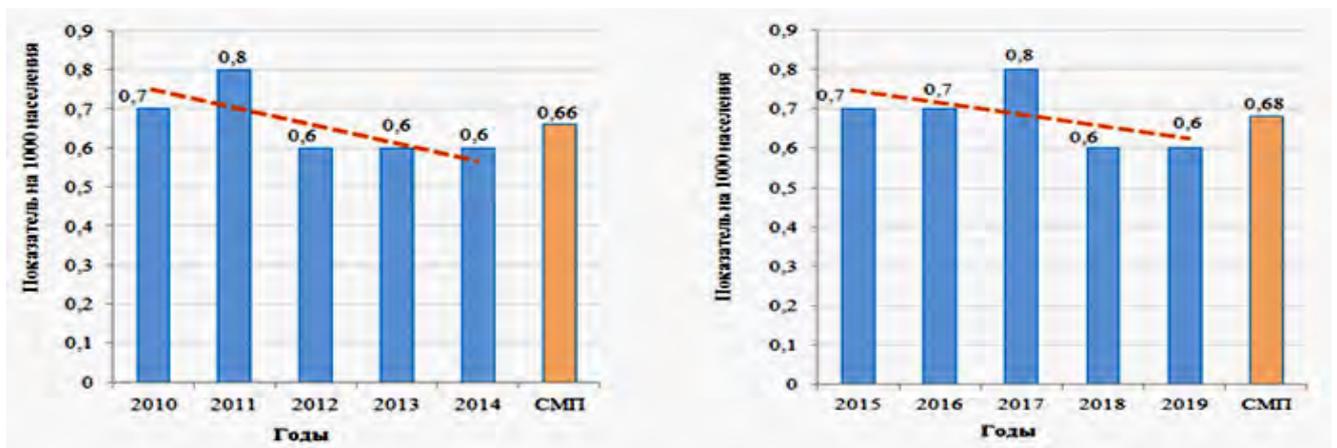


Рисунок 27 – Динамика заболеваемости хроническим средним отитом взрослых до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011-2019 гг.

Таблица 12 – Показатели заболеваемости хроническим средним отитом всего населения, взрослых и детей по данным Министерства здравоохранения РФ, 2009-2019 гг.

Годы	Все население (показатель на 100 000)			Взрослые (показатель на 100 000)			Дети 0-14 лет (показатель на 100 000)		
	РФ	СФО	Красноярский край	РФ	СФО	Красноярский край	РФ	СФО	Красноярский край
2009	83,2	99,4	126,8 ^{↑***;↑**}	72,7	87,4	90,5 ^{↑*;↑}	130,8	149,5	306,6 ^{↑***;↑***}
2010	62,7	78,0	103,1 ^{↑***;↑**}	57,3	69,7	68,5 ^{↑;↓}	85,1	114,0	269,2 ^{↑***;↑***}
2011	52,0	64,7	101,4 ^{↑***;↑***}	50,1	62,9	78,2 ^{↑***;↑}	56,0	69,6	210,4 ^{↑***;↑***}
2012	49,6	58,5	88,7 ^{↑***;↑***}	47,7	55,6	60,5 ^{↑;↑}	53,4	67,2	216,1 ^{↑***;↑***}
2013	47,0	58,7	89,2 ^{↑***;↑***}	45,5	56,0	59,7 ^{↑*;↑}	49,1	69,0	232,8 ^{↑***;↑***}
2014	45,0	62,6	96,0 ^{↑***;↑***}	43,0	60,1	62,6 ^{↑***;↑}	48,0	68,1	240,1 ^{↑***;↑***}
2015	44,8	60,2	107,8 ^{↑***;↑***}	43,2	56,6	71,7 ^{↑***;↑*}	47,2	73,1	268,1 ^{↑***;↑***}
2016	43,8	59,4	102,4 ^{↑***;↑***}	42,5	54,6	66,3 ^{↑***;↑}	44,2	75,9	254,2 ^{↑***;↑***}
2017	44,1	64,6	110,8 ^{↑***;↑***}	43,1	61,3	79,2 ^{↑***;↑*}	44,0	76,2	240,1 ^{↑***;↑***}
2018	43,0	61,1	99,8 ^{↑***;↑***}	41,5	54,5	61,4 ^{↑***;↑}	45,5	86,8	257,6 ^{↑***;↑***}
2019	42,4	62,0	88,7 ^{↑***;↑***}	41,3	59,7	64,1 ^{↑***;↑}	43,5	67,3	189,9 ^{↑***;↑***}

Примечание:

↑ показатель по Красноярскому краю выше показателя по Российской Федерации (указано первым), выше показателя по Сибирскому федеральному округу (указано вторым после);

↓ показатель по Красноярскому краю ниже показателя по Российской Федерации (указано первым), ниже показателя по Сибирскому федеральному округу (указано вторым после);

* уровень статистической значимости $p < 0,05$; * уровень статистической значимости $p < 0,01$; * уровень статистической значимости $p < 0,001$.

Средний темп снижения заболеваемости евстахиитом всего населения составил $-1,5\%$. В последние годы (2017-2019) показатели заболеваемости были значительно ниже среднемноголетнего показателя (Рисунок 28).

Между показателями заболеваемости всего населения и объемами профилактических прививок против ПИ наблюдалась сильная обратная корреляционная взаимосвязь: коэффициент корреляции составил $-0,88$; коэффициент детерминации $0,77$ ($p=0,002$). Соответственно, в довакцинальном периоде отмечался рост заболеваемости (темп прироста $2,92\%$), а в поствакцинальном – выраженное снижение (темп снижения -7%).



Рисунок 28 – Многолетняя динамика заболеваемости всего населения евстахиитом на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2009-2019 гг.

Заболеваемость детей евстахиитом характеризовалась выраженной тенденцией к снижению со средним темпом $-6,6\%$. Среднемноголетний показатель составил $3,8 \pm 0,09$ (Рисунок 29). Показатели в довакцинальный ($4,24 \pm 0,09$) и поствакцинальный ($3,08 \pm 0,08$) периоды существенно различались: $t=9,63$; $p=0,003^{-3}$ (Рисунок 30). Обратная корреляционная взаимосвязь показателей заболеваемости и числом привитых лиц была высокой. Коэффициент корреляции составил $-0,83$, коэффициент детерминации $0,69$ ($p=0,006$). Темп снижения в поствакцинальном

периоде был несколько выше, чем до начала вакцинации (–12,41% против –9,38%).

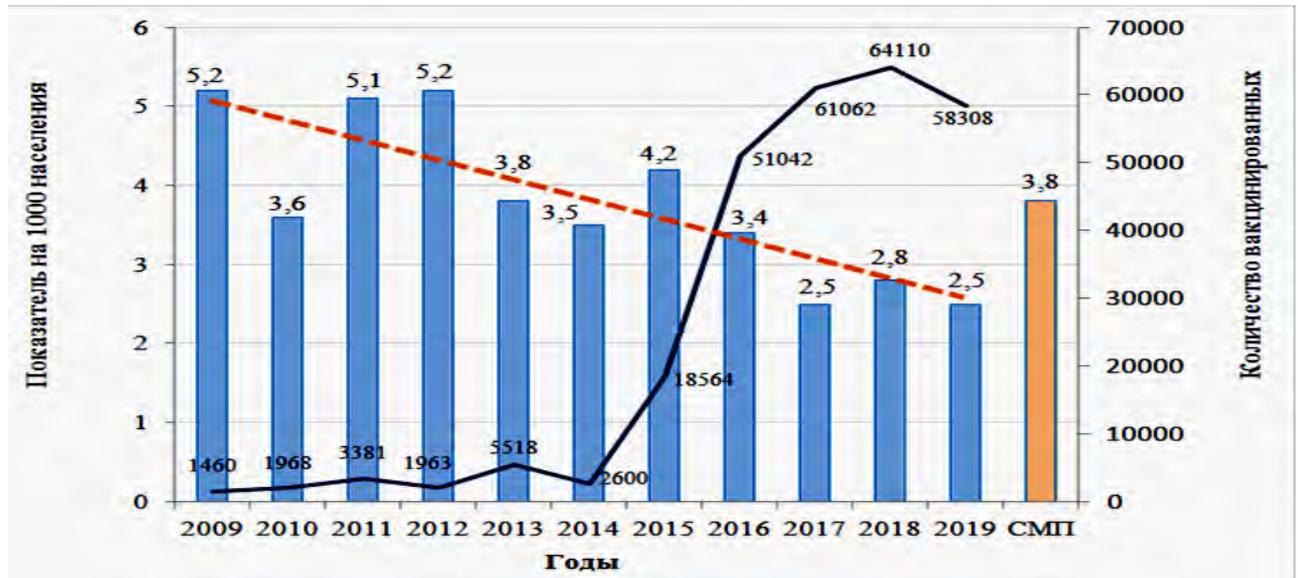


Рисунок 29 – Многолетняя динамика заболеваемости детей евстахиитом на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2009-2019 гг.

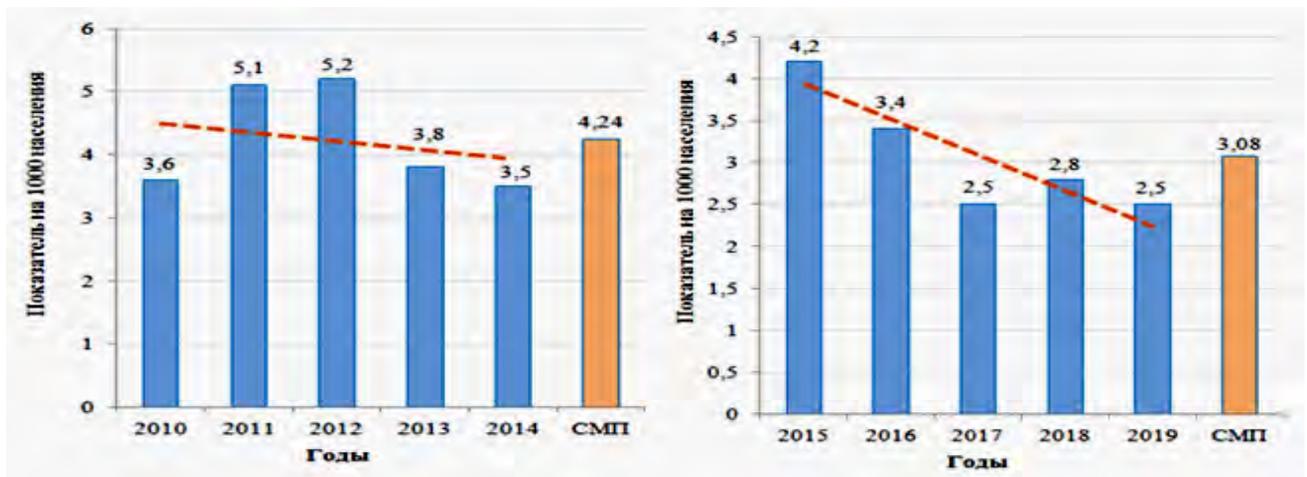


Рисунок 30 – Динамика заболеваемости детей евстахиитом до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011-2019 гг.

Заболеваемость взрослых характеризовалась стабилизацией со средним темпом прироста 0,03% (Рисунок 31). В период до начала вакцинации отмечался рост заболеваемости (темп прироста 6,74%), на фоне вакцинации – снижение (темп снижения –4,34%). Значимых различий среднескользящих показателей в данные периоды не отмечалось (Рисунок 32).

Корреляции между заболеваемостью взрослых и объемами вакцинопрофилактики ПИ не выявлено (коэффициент корреляции $-0,26$; коэффициент детерминации $0,07$; $p=0,490$).

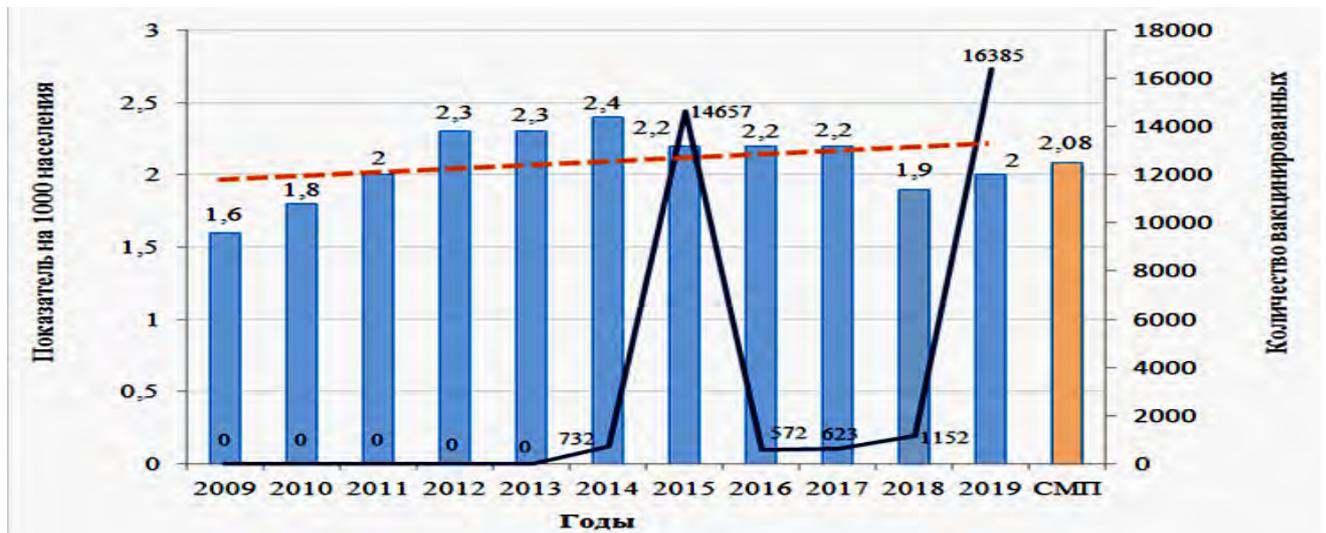


Рисунок 31 – Многолетняя динамика заболеваемости взрослых евстахиитом на фоне иммунизации против ПИ, Красноярский край, 2009-2019 гг.

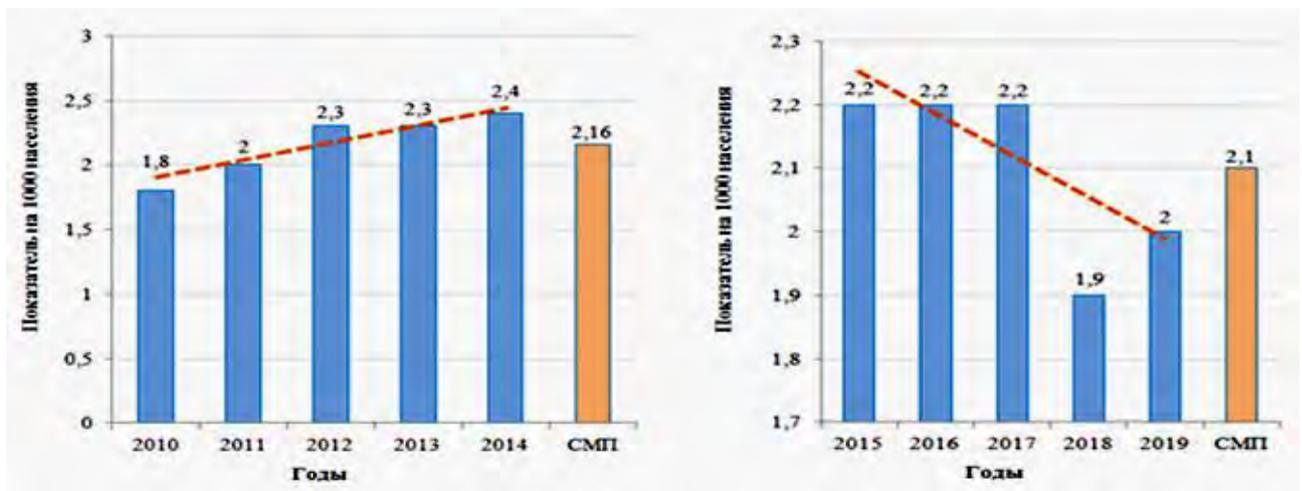


Рисунок 32 – Динамика заболеваемости взрослых евстахиитом до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011-2019 гг.

Сравнительный анализ заболеваемости евстахиитом всего населения, взрослых и детей показал, что в период с 2016 по 2019 гг. произошло существенное снижение заболеваемости детей (Таблица 13). Заболеваемость взрослых в Красноярском крае превышала таковую по РФ и СФО.

Таблица 13 – Показатели заболеваемости евстахиитом всего населения, взрослых и детей по данным Министерства здравоохранения РФ, 2009-2019 гг.

Годы	Все население (показатель на 100 000)			Взрослые (показатель на 100 000)			Дети 0-14 лет (показатель на 100 000)		
	РФ	СФО	Красноярский край	РФ	СФО	Красноярский край	РФ	СФО	Красноярский край
2009	219,1	190,9	211,9 ^{↓;↑}	191,0	168,0	164,0 ^{↓;↓}	368,1	301,4	464,6 ^{↑***;↑***}
2010	233,3	198,1	213,2 ^{↓;↑}	201,7	174,5	183,9 ^{↓;↑}	393,8	309,7	363,0 ^{↓;↑}
2011	241,4	213,8	253,0 ^{↓;↑**}	208,3	185,2	201,1 ^{↓;↑}	406,2	348,0	500,4 ^{↑***;↑***}
2012	239,9	205,3	277,3 ^{↑;↑***}	207,6	179,9	229,4 ^{↑;↑***}	401,1	323,0	516,1 ^{↑***;↑***}
2013	244,7	223,7	252,7 ^{↑;↑}	213,8	206,4	227,1 ^{↑;↑}	394,1	298,3	382,2 ^{↓;↑***}
2014	235,0	219,5	257,9 ^{↑;↑**}	201,0	198,4	240,6 ^{↑***;↑***}	390,9	304,4	342,1 ^{↓;↑*}
2015	220,9	214,5	255,4 ^{↑***;↑***}	188,1	186,8	217,6 ^{↑;↑*}	368,5	325,8	422,3 ^{↑***;↑***}
2016	218,0	211,0	246,8 ^{↑;↑*}	185,8	188,3	220,1 ^{↑;↑*}	356,1	295,5	339,1 ^{↓;↑*}
2017	214,5	196,6	223,4 ^{↑;↑}	182,9	173,9	216,1 ^{↑;↑***}	347,8	280,6	254,6 ^{↓***;↑}
2018	217,2	204,3	209,2 ^{↓;↑}	184,2	176,5	192,4 ^{↑;↑}	351,2	308,1	279,4 ^{↓;↓}
2019	216,4	198,9	210,2 ^{↓;↑}	180,3	172,7	202,0 ^{↑;↑*}	362,4	293,2	246,2 ^{↓***;↓**}

Примечание:

↑ показатель по Красноярскому краю выше показателя по Российской Федерации (указано первым), выше показателя по СФО (указано вторым после);

↓ показатель по Красноярскому краю ниже показателя по Российской Федерации (указано первым), ниже показателя по СФО (указано вторым после);

* уровень статистической значимости $p < 0,05$; * уровень статистической значимости $p < 0,01$; * уровень статистической значимости $p < 0,001$.

Таким образом, на фоне вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции отмечалось увеличение темпов снижения заболеваемости населения Красноярского края болезнями среднего уха и сосцевидного отростка, в том числе острым средним отитом (в 2,3 раза) и евстахиитом (в 3,4 раза). При этом наблюдалась выраженная отрицательная корреляция показателей заболеваемости с общим количеством привитых лиц.

У детей на фоне массовой иммунизации отмечалась выраженная тенденция к снижению заболеваемости по всем анализируемым нозологическим формам: острому среднему отиту (в 4,5 раза), хроническому среднему отиту (в 5,9 раза), евстахииту (в 1,3 раза), а также болезням среднего уха и сосцевидного отростка в целом (в 4,1 раза). Во всех случаях, за исключением хронического отита, у детей наблюдалась сильная отрицательная корреляция показателей заболеваемости с количеством привитых детей.

У взрослых за весь период наблюдения (2011-2019 гг.) наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости острым средним отитом, хроническим средним отитом, а также болезнями среднего уха и сосцевидного отростка в целом. Ускорения темпов снижения в поствакцинальный период при этом не произошло, но среднескользящие показатели существенно снизились (за исключением показателя заболеваемости ХСО). Стабилизировалась заболеваемость евстахиитом: тенденция к ее росту в довакцинальном периоде сменилась убылью в поствакцинальном. Корреляция показателей заболеваемости с количеством привитых лиц среди взрослого населения отсутствовала или была слабой, что говорит об отсутствии влияния вакцинопрофилактики ПИ у взрослых на заболеваемость болезнями среднего уха и сосцевидного отростка в целом и по отдельным нозологическим формам.

3.3 Эпидемиологические проявления заболеваемости населения внебольничными пневмониями

Анализ данных официальной статистики МЗ РФ (учетная форма № 12) выявил, что многолетняя динамика заболеваемости пневмониями в период 2009-2018 гг. характеризовалась стабильностью. В 2019 г. показатель заболеваемости увеличился на 52,5%, на 42,9% превысив среднемноголетний показатель за 2009-2018 гг. (Рисунок 33).

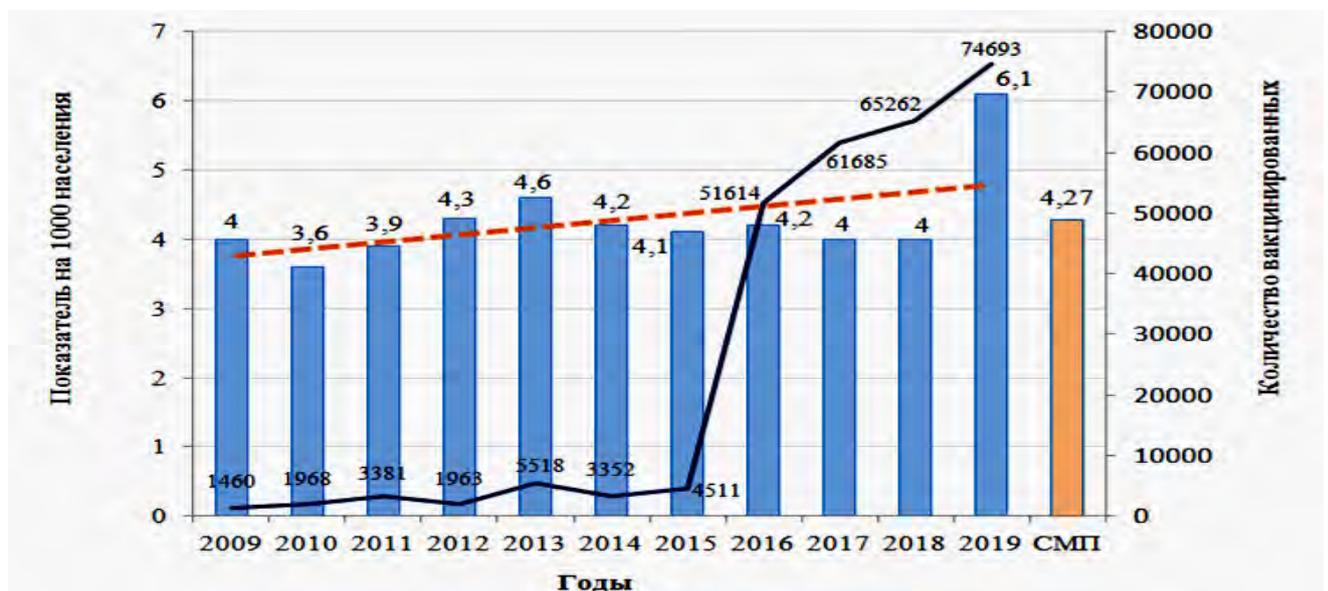


Рисунок 33 – Многолетняя динамика заболеваемости пневмониями всего населения на фоне вакцинопрофилактики ПИ, Красноярский край, 2009-2019 гг.

Аналогичная динамика заболеваемости отмечалась и у детей. В 2019 г. также произошел ее резкий подъем, превысивший таковой среди взрослых: показатель заболеваемости увеличился на 76,27% (т.е., превысил среднемноголетний на 70,21%) (Рисунок 34).

Среди взрослых заболеваемость также увеличилась в 2019 г., однако ее рост был минимальным: на 40% в 2019 г. и на 26,61% по сравнению со среднемноголетним показателем (Рисунок 35).



Рисунок 34 – Многолетняя динамика заболеваемости детей пневмонией на фоне вакцинопрофилактики ПИ, Красноярский край, 2009-2019 гг.

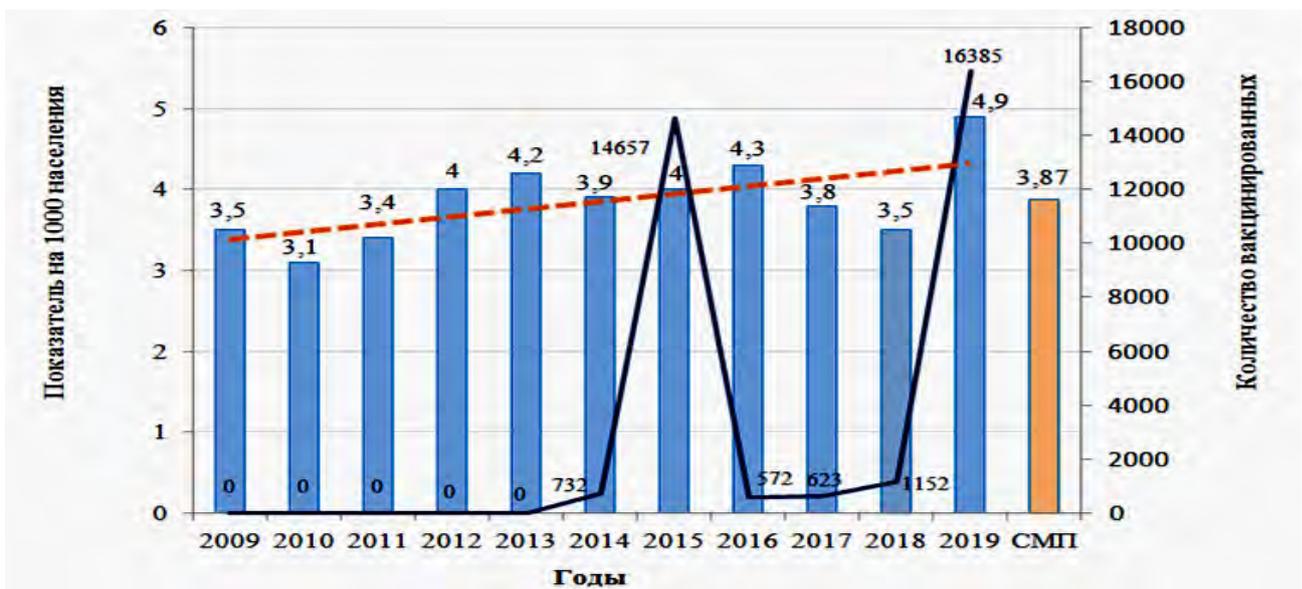


Рисунок 35 – Многолетняя динамика заболеваемости взрослых пневмонией на фоне вакцинопрофилактики ПИ, Красноярский край, 2009-2019 гг.

Показатели заболеваемости пневмонией всего населения Красноярского края в период 2009-2018 гг. были достоверно ниже таковых по СФО и не имели достоверных различий с показателями по РФ (Таблица 14). Рост заболеваемости в 2019 г. в Красноярском крае был более выраженным по сравнению с СФО и РФ в целом.

Заболеваемость взрослого населения в период 2013-2015 гг. была достоверно выше, чем по РФ; в 2018 г. заболеваемость взрослых значительно снизилась, а в 2019 г. также произошел рост показателя заболеваемости (Таблица 14). При этом на протяжении всего анализируемого периода показатель заболеваемости взрослых был ниже по сравнению с показателем СФО.

Обращают на себя внимание существенно более низкие, в сравнении с РФ и СФО, показатели заболеваемости пневмонией у детей в течение 2009-2018 гг. (Таблица 14). Однако в 2019 г. заболеваемость детей в Красноярском крае статистически значимо превысила таковую по РФ и СФО.

Таблица 14 – Показатели заболеваемости пневмонией всего населения, взрослых и детей по данным Министерства здравоохранения РФ, 2009-2019 гг.

	Все население (показатель на 100 000)			Взрослые (показатель на 100 000)			Дети 0-14 лет (показатель на 100 000)		
	РФ	СФО	Красноярский край	РФ	СФО	Красноярский край	РФ	СФО	Красноярский край
2009	469,8	519,7	400,4 ^{↓***;↓***}	388,0	431,0	346,8 ^{↓*;↓***}	916,4	975,7	685,3 ^{↓***;↓***}
2010	502,7	483,0	362,7 ^{↓***;↓***}	414,3	401,2	312,2 ^{↓***;↓***}	994,5	903,5	617,4 ^{↓***;↓***}
2011	435,1	503,0	384,6 ^{↓*;↓***}	365,4	420,4	343,2 ^{↓;↓***}	817,2	914,4	597,3 ^{↓***;↓***}
2012	459,7	514,2	425,1 ^{↓;↓***}	374,1	425,9	398,8 ^{↑;↓}	904,8	943,8	558,4 ^{↓***;↓***}
2013	470,7	563,2	462,9 ^{↓;↓***}	382,5	462,0	420,9 ^{↑*;↓}	915,6	1030,2	649,0 ^{↓***;↓***}
2014	420,7	515,3	423,2 ^{↓;↓***}	338,0	418,0	396,0 ^{↑***;↓}	816,0	936,4	545,4 ^{↓***;↓***}
2015	406,9	487,4	413,0 ^{↑;↓***}	337,7	409,0	401,4 ^{↑***;↓}	747,6	832,7	470,6 ^{↓***;↓***}
2016	462,9	520,4	423,9 ^{↓;↓***}	397,4	457,0	430,2 ^{↑;↓}	783,0	804,1	426,6 ^{↓***;↓***}
2017	457,7	484,4	401,4 ^{↓***;↓***}	374,9	419,2	381,9 ^{↑;↓}	827,9	760,8	503,3 ^{↓***;↓***}
2018	514,4	556,9	395,6 ^{↓***;↓***}	411,1	476,3	349,0 ^{↓*;↓***}	959,1	884,4	587,3 ^{↓***;↓***}
2019	524,4	609,6	609,1 ^{↑***;↓}	410,0	509,0	493,7 ^{↑***;↓}	1007,3	993,1	1037,6 ^{↑;↑}

Примечание:

↑ показатель по Красноярскому краю выше показателя по Российской Федерации (указано первым), выше показателя по Сибирскому федеральному округу (указано вторым после);

↓ показатель по Красноярскому краю ниже показателя по Российской Федерации (указано первым), ниже показателя по Сибирскому федеральному округу (указано вторым после)

* уровень статистической значимости $p < 0,05$;

* уровень статистической значимости $p < 0,01$;

* уровень статистической значимости $p < 0,001$.

Заболеваемость внебольничной пневмонией введена в официальную статистику Роспотребнадзора в 2011 году (учетные формы №1 и №2).

В возрастной структуре больных ВБП за анализируемый период преобладало взрослое население, и только $\frac{1}{4}$ часть случаев регистрировалась среди детей (Рисунок 36).

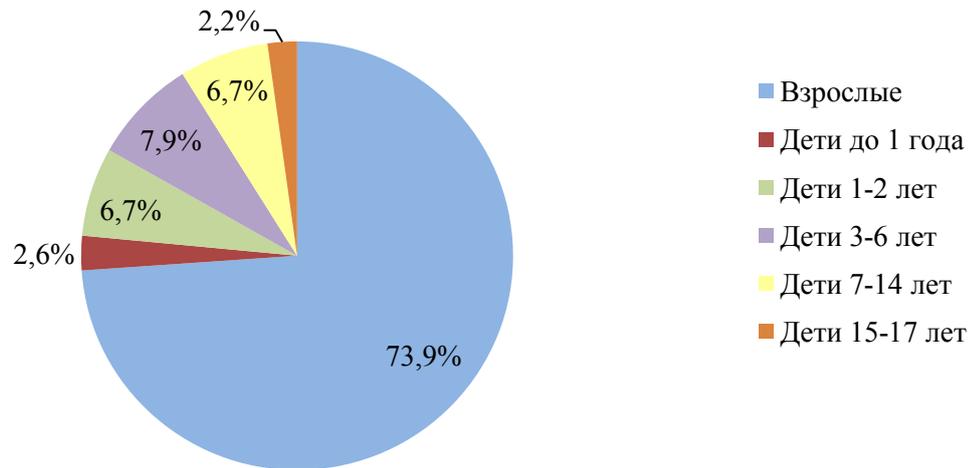


Рисунок 36 – Возрастная структура больных внебольничной пневмонией в Красноярском крае

Среднегодовой темп прироста заболеваемости ВБП всего населения за 2011-2019 гг. по данным официальной статистики Роспотребнадзора составил 4,5%. Максимальное увеличение показателя отмечалось в 2019 г. (Рисунок 37). Аналогичная тенденция отмечалась и в целом по РФ: показатель 2019 г. был выше показателя предыдущего года на 5,53% и выше среднегодового на 29,2%. Максимальный подъем заболеваемости в РФ отмечался в возрастной группе 1-2 года [31].



Рисунок 37 – Многолетняя динамика заболеваемости всего населения внебольничной пневмонией на фоне вакцинопрофилактики ПП, Красноярский край, 2011-2019 гг.

Заболеваемость ВБП детей характеризовалась выраженной тенденцией к росту со среднегодовым темпом прироста 7,94% (Рисунок 38). Среднемноголетний показатель на фоне вакцинации ($774,84 \pm 12,06$) был значительно выше показателя довакцинального периода ($626,73 \pm 11,47$); $t=8,9$; $p=0,001^{-3}$ (Рисунок 39).

Темп прироста заболеваемости ВБП в довакцинальном периоде был высок и составил 13,89%; в поствакцинальном периоде он возрос в 1,8 раза и составил 24,44% (Рисунок 39).

Рост заболеваемости, как показали результаты анализа, произошел за счет *M. pneumoniae*: согласно отчетной форме №2 доля микоплазменных пневмоний у детей в 2019 г. составила $\frac{1}{5}$ от всех зарегистрированных случаев бактериальной ВБП (373 из 1836); при этом в 2018 и 2020 гг. она не превышала $\frac{1}{9}$.

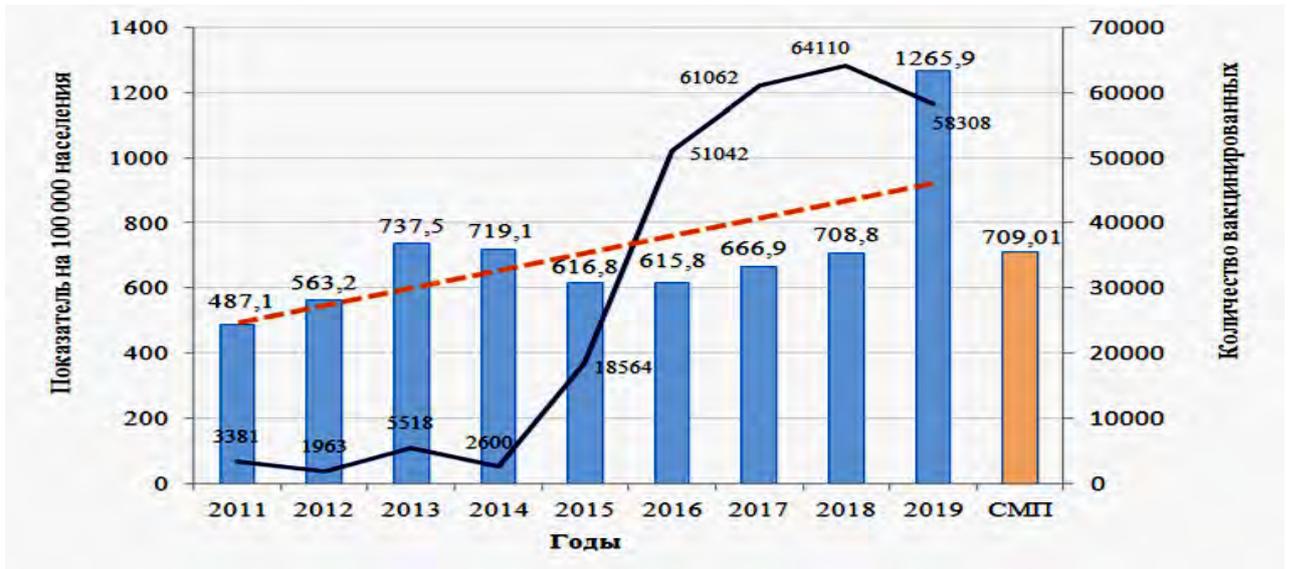


Рисунок 38 – Многолетняя динамика заболеваемости детей внебольничной пневмонией на фоне вакцинопрофилактики ПИ, Красноярский край, 2011-2019 гг.

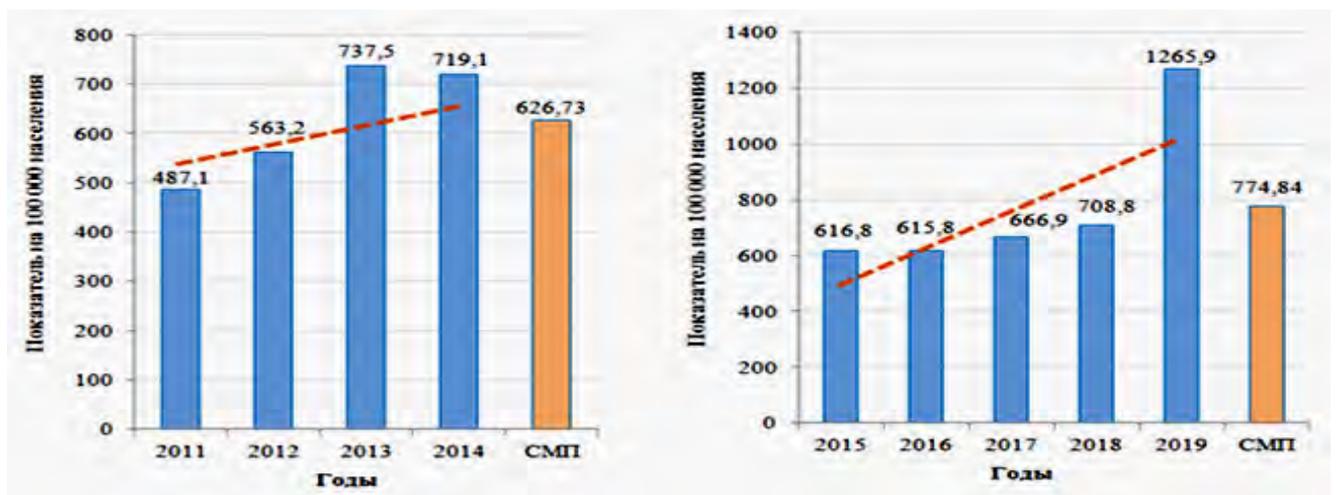


Рисунок 39 – Динамика заболеваемости детей внебольничной пневмонией до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011-2019 гг.

Рассматривая заболеваемость детей в период 2011-2018 гг. необходимо отметить, что темп роста без учета 2019 г. был в 2,7 раза ниже, чем у населения в целом, составив 2,98% (Рисунок 40).

Темпы роста заболеваемости в до- и поствакцинальном периоде без учета 2019 г. (выскакивающая величина) также отличались. Так, темп прироста на фоне

вакцинации в период 2015-2018 гг. был почти в 3 раза ниже довакцинального: 5,02% против 13,89% (Рисунок 56).

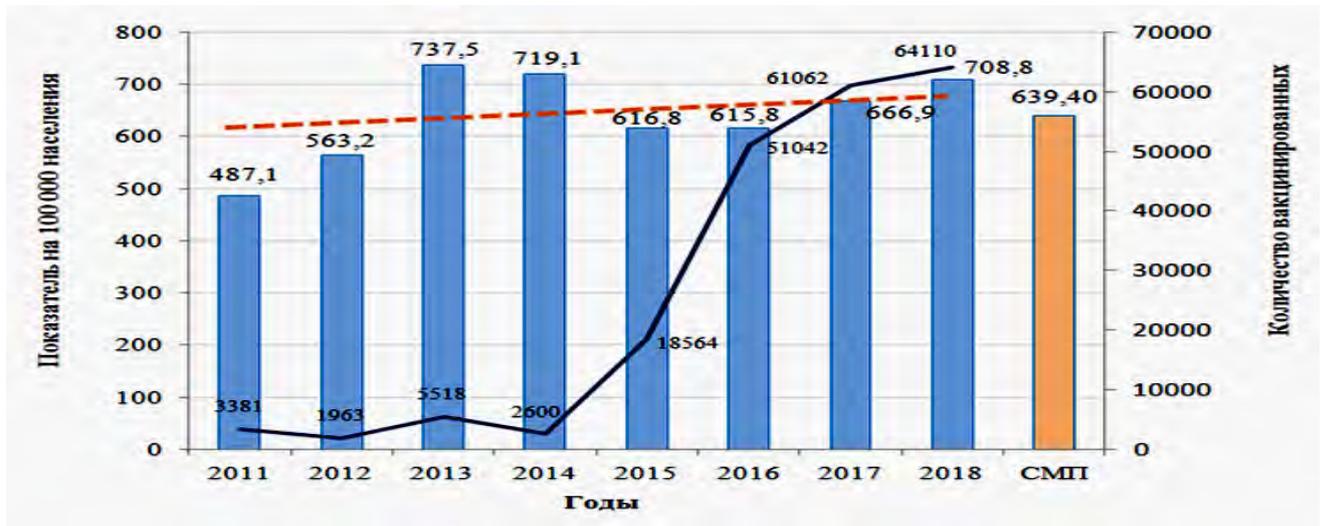


Рисунок 40 – Многолетняя динамика заболеваемости детей внебольничной пневмонией на фоне вакцинопрофилактики ПИ, Красноярский край, 2011-2018 гг.

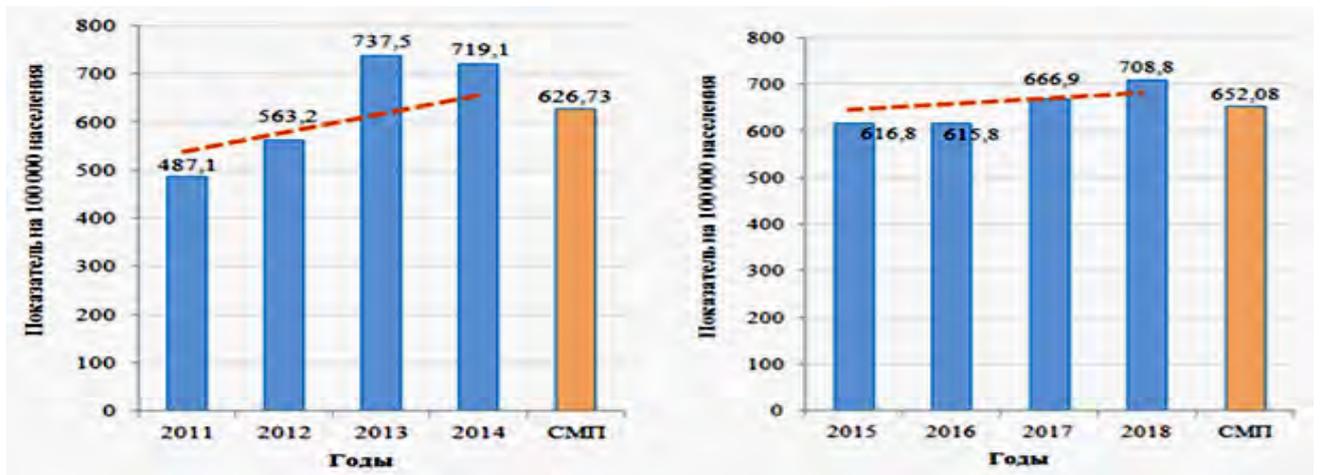


Рисунок 41 – Динамика заболеваемости детей внебольничной пневмонией до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011-2018 гг.

Заболеваемость взрослых также увеличилась (Рисунок 42), однако за весь период наблюдения (2011-2019 гг.) среднемноголетний темп прироста был в 2,5 раза ниже, чем у детей, и составил 3,09%. Заболеваемость до начала массовой иммунизации была ниже, чем на ее фоне ($436,9 \pm 4,37$ и $504,06 \pm 4,71$; $t=10,45$, $p=0,005^{-3}$) (Рисунок 43).

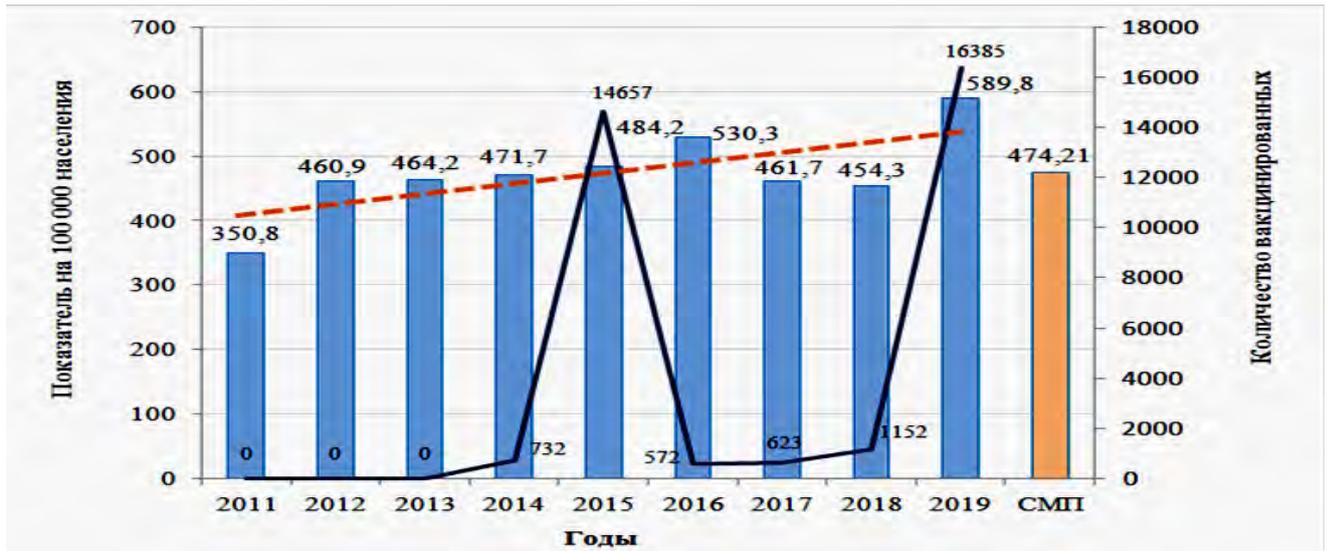


Рисунок 42 – Многолетняя динамика заболеваемости взрослых внебольничной пневмонией на фоне вакцинопрофилактики ПИ, Красноярский край, 2011-2019 гг.

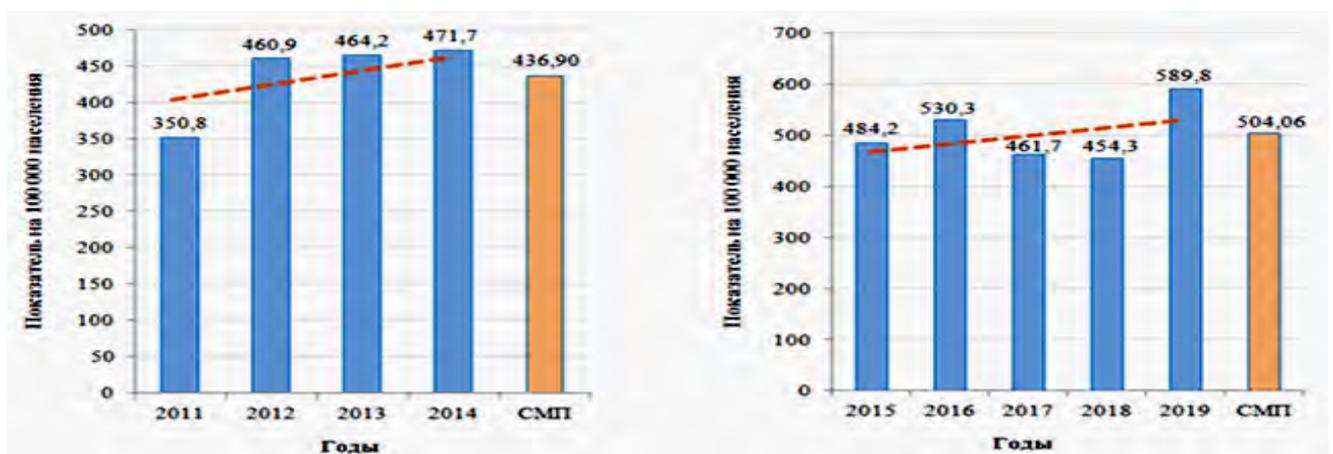


Рисунок 43 – Динамика заболеваемости взрослых внебольничной пневмонией до начала массовой иммунизации против ПИ (слева) и на фоне иммунизации (справа), Красноярский край, 2011-2019 гг.

Анализ заболеваемости ВБП детей в зависимости от возраста (2011-2019 гг.) показал, что наиболее высокие показатели отмечались в возрастной группе 1-2 года, а наиболее низкие – в 15-17 лет (Рисунок 43). Заболеваемость детей в возрасте до 1 года имела тенденцию к стабилизации со средним темпом убыли $-0,45\%$. Во всех остальных возрастных группах отмечался рост заболеваемости; средние темпы прироста увеличивались с возрастом и составляли $4,39\%$ в группе 1-2 года, $6,54\%$ в группе 3-6 лет, $12,8\%$ в группе 7-14 лет и $12,72\%$ в группе 15-17

лет. Обращает на себя внимание резкое увеличение показателей в 2019 г. во всех возрастных группах, за исключением детей до 1 года, что и определило тенденцию к росту (Рисунок 43).

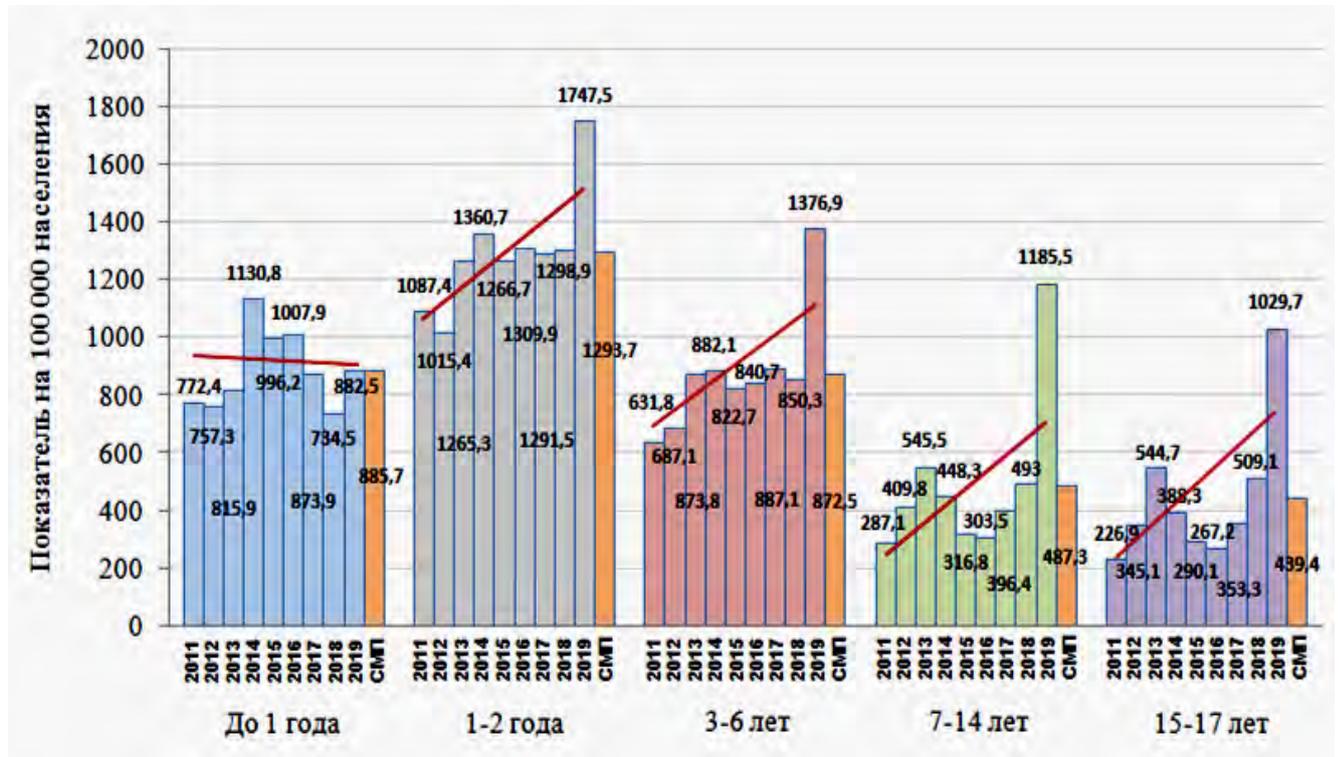


Рисунок 43 – Заболеваемость внебольничной пневмонией детей разного возраста, Красноярский край, 2011-2019 гг.

В период 2011-2018 гг., без учета 2019 г., темпы роста были значительно более низкими: 2,79% в возрастной группе 1-2 года (в 1,6 раза ниже), 3,18% в 3-6 лет (в 2 раза ниже), 1,54% в 7-14 лет (в 8 раз ниже), 3,53% в 15-17 лет (в 3,6 раза ниже). Среди детей в возрасте до 1 года заболеваемость по-прежнему характеризовалась стабильностью и составила 1,02% (Рисунок 44). Известно, что пневмонии микоплазменной этиологии наиболее часто развиваются у детей старше 7 лет [50], соответственно, в данной возрастной группе и отмечались максимальные темпы роста в 2019 г. (Рисунок 44).

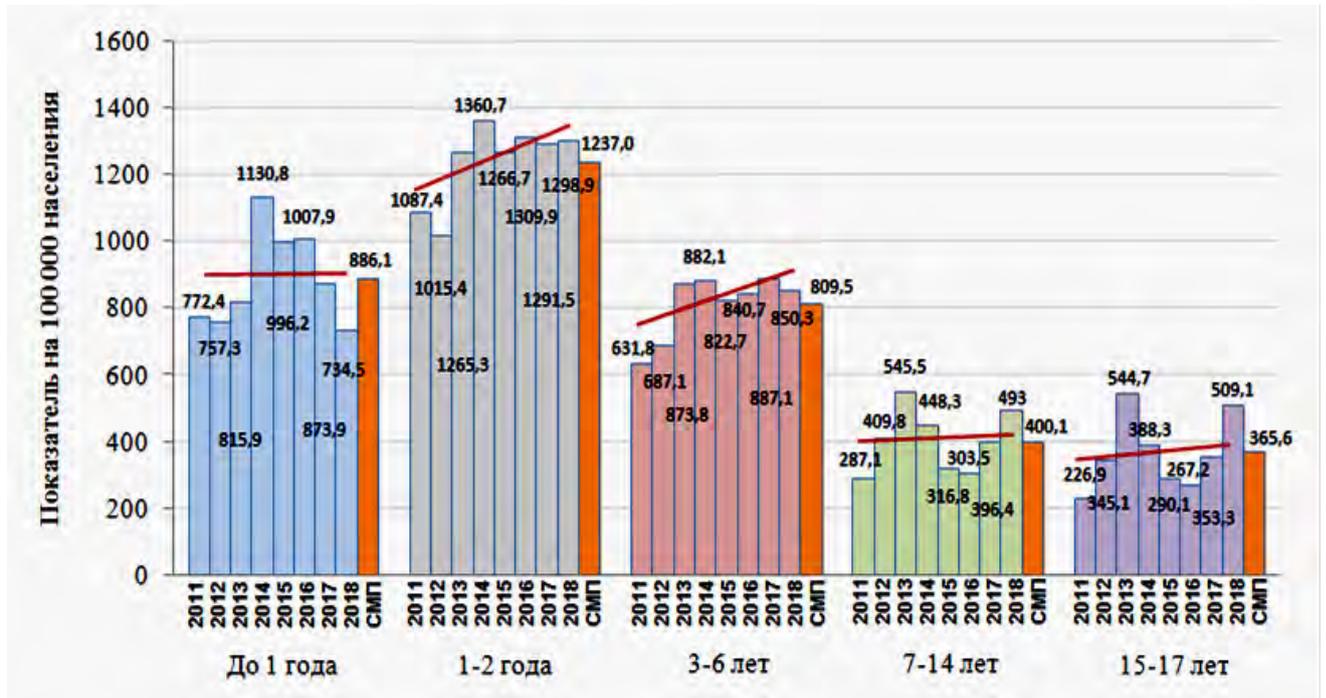


Рисунок 44 – Заболеваемость внебольничной пневмонией детей разного возраста, Красноярский край, 2011-2018 гг.

Кроме того, темпы роста заболеваемости в разных возрастных группах зависели от охвата вакцинацией: у детей в возрасте 1-2 лет и 3-6 лет темпы роста были значительно ниже, чем в группах 7-14 и 15-17 лет (Таблица 15).

Таблица 15 – Корреляция заболеваемости внебольничной пневмонией с показателями охвата вакцинацией в различных возрастных группах

Возраст	До 1 г.	1-2 г.	3-6 лет	7-14 лет	15-17 лет
Заболеваемость ВБП, 2016-2019 гг. (показатель на 100 тыс.)	1007,9	1309,9	840,7	303,5	267,2
	873,9	1291,5	887,1	396,4	353,3
	734,5	1298,9	850,3	493	509,1
	882,5	1747,5	1376,9	1185,5	1029,7
Охват вакцинацией, 2016-2019 гг., %	32,39	55,18	19,31	1,94	0,1
	38,42	78,55	37,11	3,25	0,13
	47,91	89,36	51,53	5,17	0,26
	51,88	94,03	74,46	9,95	2,82
Коэффициент корреляции заболеваемости и охвата вакцинацией	-0,72	0,52	0,78	0,94	0,98
Средний темп роста/снижения заболеваемости, 2011-2019 гг., %	-0,45	4,39	6,54	12,80	12,72
Средний темп роста/снижения заболеваемости в довакцинальный период, %	10,89	6,00	6,15	-4,64	-3,82
Средний темп роста/снижения заболеваемости на фоне иммунизации, %	-5,89	9,35	15,90	46,18	45,26

Заболеваемость ВБП характеризовалась сезонностью: подъемы отмечались в осенний (октябрь-ноябрь) и зимне-весенний (январь-апрель) периоды (Рисунок 45). Общая продолжительность сезонного подъема составляла 6 месяцев. В декабре и в период с мая по сентябрь отмечалось снижение заболеваемости (Рисунок 45). Пики заболеваемости в период до начала массовой иммунизации отмечались в октябре, январе и марте; в феврале показатель был несколько ниже. На фоне иммунизации пики заболеваемости регистрировались в октябре и феврале (Рисунок 45).

Среднемноголетний круглогодичный уровень заболеваемости ВБП на фоне иммунизации увеличился с 39,24 до 45,76 на 100 000. Индекс и коэффициент сезонности также возросли: с 1,42 до 1,64 и с 58,69% до 62,12%, соответственно, в периоды 2011-2014 гг. и 2015-2019 гг.

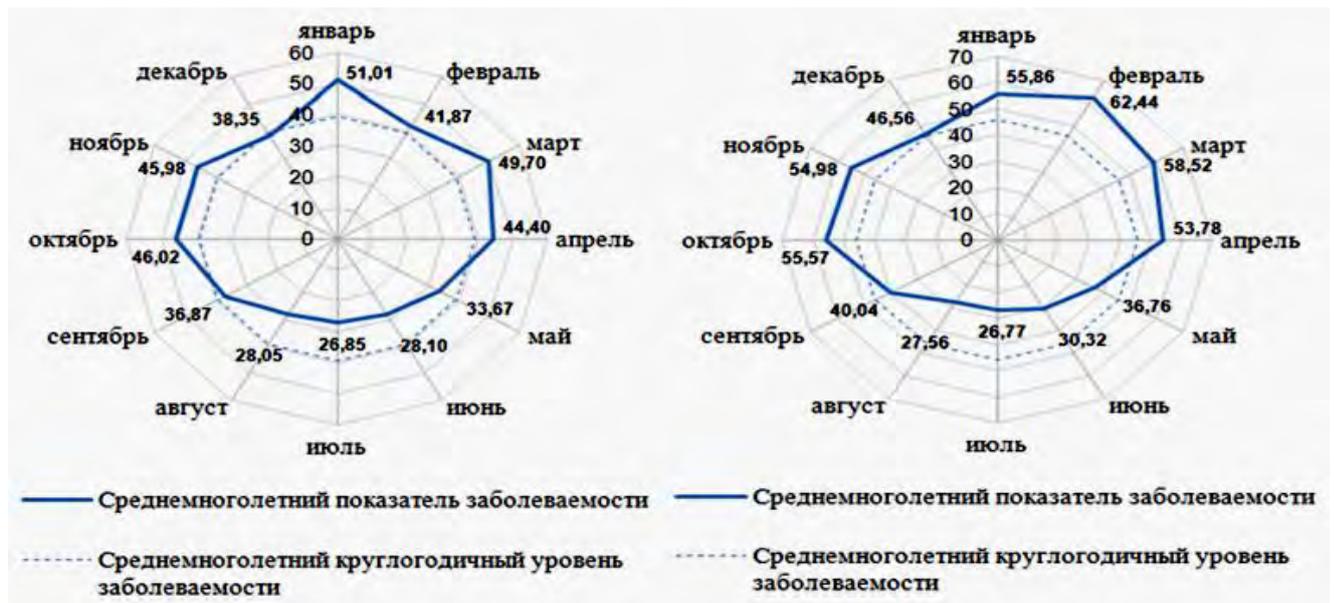


Рисунок 45 – Внутригодовая динамика заболеваемости населения внебольничной пневмонией до начала массовой иммунизации против ПИ (слева, 2011-2014 гг.) и на фоне иммунизации (справа, 2015-2019 гг.), Красноярский край

Процент этиологической расшифровки ВБП в Красноярском крае в последние годы увеличился, но продолжает оставаться низким: в 2017-2019 гг. он составил 18-20,3% (Рисунок 46). В большинстве медицинских учреждений уровень

охвата микробиологическими исследованиями зарегистрированных больных с пневмонией не достигает 40%.



Рисунок 46 – Заболеваемость ВБП и этиологическая расшифровка, 2011-2019 гг.

Частота выявления пневмококка при ВБП в течение 2011-2019 гг. была невысока и составляла 0,9-9,1% от всех этиологически расшифрованных случаев, что говорит о малоинформативной этиологической диагностике. В 2019 г. отмечался резкий рост (в 1,7 раза) числа бактериальных пневмоний (Рисунок 47) за счет *M. pneumoniae*.

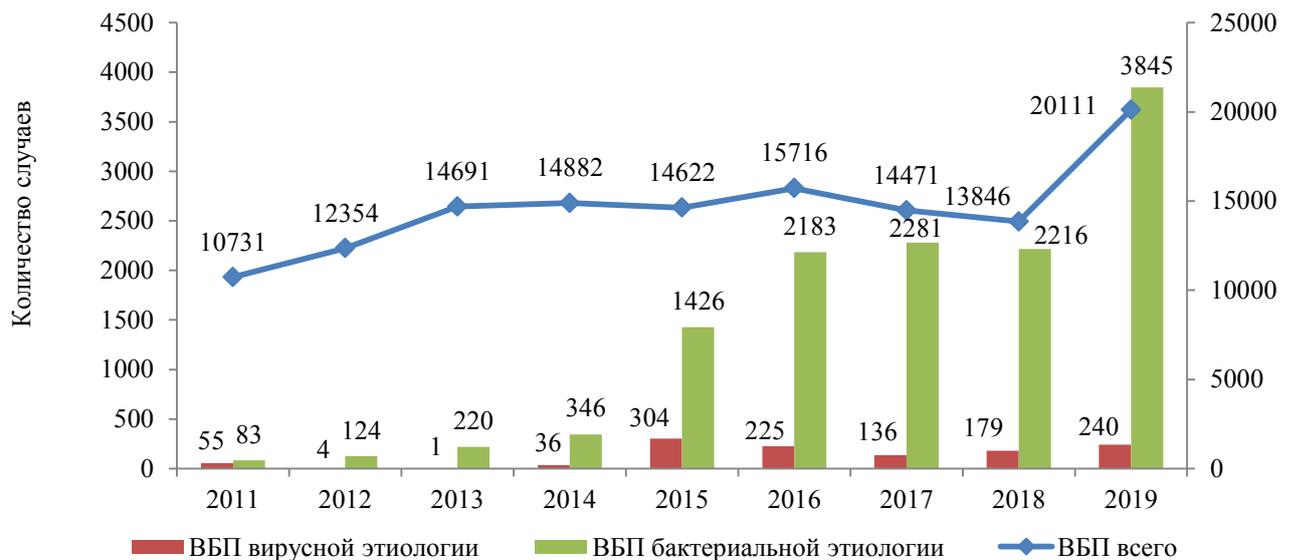


Рисунок 47 – Этиологическая расшифровка случаев внебольничной пневмонии, 2011-2019 гг.

Известно, что вакцинопрофилактика детей конъюгированными вакцинами предупреждает развитие пневмококковых заболеваний и формирование носительства на организменном уровне. Популяционные же эффекты снижения заболеваемости и смертности от пневмококковой инфекции могут быть достигнуты только при охвате населения прививками не менее 95%, что реализовано сегодня в Российской Федерации только в детской популяции. Спорным остается вопрос о влиянии иммунизации детского населения на заболеваемость взрослых, охват прививками которых остается низким и не в состоянии оказать упреждающего эффекта на заболеваемость. Ряд авторов считают, что высокий охват иммунизацией детей раннего возраста обеспечит «непрямой эффект» снижения заболеваемости и носительства в старших возрастных группах, главным образом, за счет элиминации «вакцинных» серотипов [166, 179, 197]. Другие авторы приводят доказательства отсутствия ожидаемого «непрямого эффекта», обосновывая его тем, что заболеваемость в старших возрастных группах, особенно среди пожилых, на фоне массовой иммунизации детей, не имеет тенденции к снижению [249, 302]. Между тем, именно эти позиции во многом определяют стратегию и тактику иммунизации населения против пневмококковой инфекции.

Оценка влияния иммунизации населения на заболеваемость различными клиническими формами пневмококковой инфекции в Красноярском крае выявила следующее. На фоне вакцинопрофилактики (2015-2019 гг.) установлено выраженное снижение заболеваемости гнойным бактериальным менингитом во всех возрастных группах и среди населения в целом (Таблица 16). Возросли темпы снижения заболеваемости, при этом среди взрослых снижение было значительно более выраженным, чем среди детей: темпы снижения в данных возрастных группах различались в 2 раза (Таблица 16). Установлено, что снижение заболеваемости детей на 86% детерминировано вакцинопрофилактикой; у взрослых подобного эффекта не наблюдалось (Таблицы 17, 18). Исходя из этого, можно предположить, что уменьшение заболеваемости взрослых явилось результатом популяционного эффекта массовой иммунизации детей в результате сокращения числа источников инфекции среди детей [103, 119, 156, 159, 250].

Во всех возрастных группах на фоне иммунизации произошло снижение заболеваемости болезнями среднего уха и сосцевидного отростка с существенным уменьшением показателей (Таблица 16). Доказано, что на фоне вакцинопрофилактики темпы снижения заболеваемости у детей увеличились в 4 раза, у взрослых же наблюдалось сокращение темпов снижения в 2 раза. Аналогичные закономерности отмечались в отношении острого среднего отита (Таблица 16). Таким образом, выявлено значимое влияние профилактических прививок на заболеваемость детей и слабое, вследствие их малых объемов, у взрослых.

Таблица 16 – Динамика заболеваемости при основных нозологических формах пневмококковой инфекции в Красноярском крае на фоне иммунизации детей раннего возраста и взрослых из групп риска в рамках НКПП

Нозологическая форма	Возрастная группа	Среднегодовалый показатель заболеваемости (на 1000)			Динамика	Тенденция заболеваемости (показатель, %)			Динамика
		Весь период	До вак.	На фоне вак.		Весь период	До вак.	На фоне вак.	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Гнойный бактериальный менингит	Все население	0,029	0,04	0,018	↓***	-13,24	-8,42	-10,59	↑ темпов снижения в 1,3 раза
	Дети	0,077	0,097	0,06	↓***	-10,39	-9,03	-10,47	↑ темпов снижения в 1,2 раза
	Взрослые	0,018	0,027	0,009	↓***	-16,57	-7,5	-20,28	↑ темпов снижения в 2,7 раза
Болезни среднего уха и сосцевидного отростка	Все население	13,76	13,48	11,73	↓***	-2,60	-2,45	-4,35	↑ темпов снижения в 1,8 раза
	Дети	36,12	38,74	33,16	↓***	-3,18	-0,92	-3,79	↑ темпов снижения в 4,1 раза
	Взрослые	7,55	8,22	6,74	↓***	-3,74	-5,25	-2,23	↓ темпов снижения в 2,4 раза
Острый средний отит	Все население	8,48	8,88	8,10	↓***	-1,55	-0,79	-2,47	↑ темпов снижения в 3,1 раза
	Дети	27,80	29,1	26,90	↓***	-1,51	1,65	-5,70	Рост, затем снижение

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Острый средний отит	Взрослые	4,17	4,6	3,62	↓***	-4,33	-7,11	0,55	Снижение, затем стабилизация
Хронический средний отит	Все население	1,02	0,99	1,04	↔	-0,78	-8,6	-4,89	↓ темпов снижения в 1,8 раза
	Дети	2,46	2,36	2,44	↔	-0,83	1,70	-8,37	Рост, затем снижение
	Взрослые	0,69	0,66	0,68	↔	-2,00	-7,06	-3,17	↓ темпов снижения в 2,2 раза
Евстахиит	Все население	2,37	2,55	2,24	↓***	-1,5	2,92	-6,47	Рост, затем снижение
	Дети	3,80	4,24	3,08	↓***	-6,58	-9,38	-12,41	↑ темпов снижения в 1,3 раза
	Взрослые	2,08	2,16	2,10	↔	0,03	6,74	-4,34	Рост, затем снижение
Внебольничная пневмония	Все население	5,14	4,63	5,61	↑***	4,50	10,97	9,13	↓ темпов прироста в 1,2 раза
	Дети	7,09	6,26	7,74	↑***	7,94	13,89	24,44	↑ темпов прироста в 1,8 раза
	Взрослые	4,74	4,37	5,04	↑***	3,09	8,38	10,00	↑ темпов прироста в 1,2 раза

Примечание:

↓ - уменьшение показателя;

↑ - увеличение показателя;

↔ - показатели на одном уровне

*** - различия достоверны ($p < 0,001$)

Заболеваемость евстахиитом также характеризовалась тенденцией к снижению во всех возрастных группах, причем среди взрослых темпы снижения были значительно более выражены (Таблица 18). Выявлена сильная отрицательная корреляционная связь заболеваемости с охватом профилактическими прививками у детей и слабая – у взрослых (Таблицы 17, 18).

Таблица 17 – Корреляционный и регрессионный анализ заболеваемости и привитости против пневмококковой инфекции детского населения Красноярского края, 2011-2019 гг.

Болезни среднего уха и сосцевидного отростка						Острый средний отит					
Годы	Показатель на 1000 (все население)	Количество привитых лиц	Коэфф-т корреляции	Коэфф-т детерминации (R ²)	Уровень значимости коэфф-та детерминации (p)	Годы	Показатель на 1000 (все население)	Количество привитых лиц	Коэфф-т корреляции	Коэфф-т детерминации (R ²)	Уровень значимости коэфф-та детерминации (p)
2011	41	3381	-0,840	0,706	0,005	2011	29,6	3381	-0,799	0,638	0,001
2012	40,6	1963				2012	30,4	1963			
2013	36,7	5518				2013	27,9	5518			
2014	37,8	2600				2014	30,7	2600			
2015	36,2	18564				2015	28,7	18564			
2016	36,8	51042				2016	28,8	51042			
2017	32,5	61062				2017	26,9	61062			
2018	31,7	64110				2018	25,8	64110			
2019	28,6	58308				2019	24,1	58308			
Хронический средний отит						Евстахиит					
2011	2,1	3381	0,111	-	-	2011	5,1	3381	-0,830	0,690	0,006
2012	2,2	1963				2012	5,2	1963			
2013	2,3	5518				2013	3,8	5518			
2014	2,5	2600				2014	3,5	2600			
2015	2,7	18564				2015	4,2	18564			
2016	2,6	51042				2016	3,4	51042			
2017	2,4	61062				2017	2,5	61062			
2018	2,6	64110				2018	2,8	64110			
2019	1,9	58308				2019	2,5	58308			
Гнойный бактериальный менингит						Внебольничная пневмония					
2011	0,086	3381	-0,929	0,864	0,003 ⁻¹	2011	487,1	3381	0,448	-	-
2012	0,099	1963				2012	563,2	1963			
2013	0,075	5518				2013	737,5	5518			
2014	0,087	2600				2014	719,1	2600			
2015	0,073	18564				2015	616,8	18564			
2016	0,065	51042				2016	615,8	51042			
2017	0,045	61062				2017	666,9	61062			
2018	0,053	64110				2018	708,8	64110			
2019	0,05	58308				2019	1265,9	58308			

Таблица 18 – Корреляционный и регрессионный анализ заболеваемости и привитости против пневмококковой инфекции взрослого населения Красноярского края, 2011-2019 гг.

Болезни среднего уха и сосцевидного отростка						Острый средний отит					
Годы	Показатель на 1000 (все население)	Количество привитых лиц	Коэфф-т корреляции	Коэфф-т детерминации (R ²)	Уровень значимости коэфф-та детерминации (p)	Годы	Показатель на 1000 (все население)	Количество привитых лиц	Коэфф-т корреляции	Коэфф-т детерминации (R ²)	Уровень значимости коэфф-та детерминации (p)
2011	8,7	0	-0,536	0,287	0,137	2011	4,8	0	-0,535	0,287	0,137
2012	8,3	0				2012	4,7	0			
2013	7,8	0				2013	4,2	0			
2014	7,5	732				2014	4,1	732			
2015	6,8	14657				2015	3,5	14657			
2016	6,8	572				2016	3,5	572			
2017	7,1	623				2017	3,8	623			
2018	6,5	1152				2018	3,7	1152			
2019	6,5	16385				2019	3,6	16385			
Хронический средний отит						Евстахиит					
2011	0,8	0	-0,136	0,018	0,728	2011	2	0	-0,264	0,070	0,492
2012	0,6	0				2012	2,3	0			
2013	0,6	0				2013	2,3	0			
2014	0,6	732				2014	2,4	732			
2015	0,7	14657				2015	2,2	14657			
2016	0,7	572				2016	2,2	572			
2017	0,8	623				2017	2,2	623			
2018	0,6	1152				2018	1,9	1152			
2019	0,6	16385				2019	2	16385			
Гнойный бактериальный менингит						Внебольничная пневмония					
2011	0,031	0	-0,441	0,194	0,235	2011	350,8	0	0,598	-	-
2012	0,027	0				2012	460,9	0			
2013	0,024	0				2013	464,2	0			
2014	0,024	732				2014	471,7	732			
2015	0,014	14657				2015	484,2	14657			
2016	0,011	572				2016	530,3	572			
2017	0,008	623				2017	461,7	623			
2018	0,007	1152				2018	454,3	1152			
2019	0,007	16385				2019	589,8	16385			

Несколько иные закономерности были выявлены при оценке влияния профилактических прививок на заболеваемость внебольничными пневмониями (Таблица 19). Как среди детей, так и среди взрослого населения на фоне иммунизации заболеваемость сохраняла тенденцию к росту, за исключением детей в возрасте до 1 года, где на фоне вакцинации отмечалось выраженное снижение ($-5,9\%$).

Известно, что все вышеперечисленные заболевания являются полиэтиологичными [67, 102, 113, 127, 166]. Несмотря на то, что *S. pneumoniae* по литературным данным является ведущим возбудителем гнойных бактериальных менингитов, средних отитов и внебольничных пневмоний, его истинный удельный вес в структуре возбудителей зависит от многих факторов и может отличаться в разных странах и регионах, что и определяет эффективность вакцинопрофилактики [7, 46, 51]. Так, при внебольничной пневмонии нельзя исключить возросшую этиологическую роль других возбудителей (не *S. pneumoniae*). В нашем случае резкий рост показателей, зарегистрированный в 2019 г. был связан с возрастанием доли микоплазм в этиологической структуре ВБП: 20,31% от бактериальных пневмоний и 19,05% от всех пневмоний с установленной этиологией (отчетная форма №2, 2019 г.). Кроме того, рост заболеваемости может свидетельствовать и о снижении доли «вакцинных», этиологически значимых серотипов *S. pneumoniae* в общей популяции [93, 271, 138, 160, 185].

В целом можно заключить, что массовая иммунизация против пневмококковой инфекции детей раннего возраста оказывает существенное влияние на заболеваемость населения бактериальным менингитом, болезнями среднего уха и сосцевидного отростка (в т.ч. острым средним отитом и евстахиитом) (Таблица 19). Снижение заболеваемости при указанных нозологических формах наблюдается как у детей, так и у взрослых.

Снижение показателей заболеваемости взрослых, наблюдаемое на фоне универсальной вакцинации детского населения, является результатом уменьшения числа источников инфекции среди детей (популяционный эффект).

Таблица 19 – Корреляционный и регрессионный анализ заболеваемости и привитости против пневмококковой инфекции всего населения Красноярского края, 2011-2019 гг.

Болезни среднего уха и сосцевидного отростка						Острый средний отит					
Годы	Показатель на 1000 (все население)	Количество привитых лиц	Коэфф-т корреляции	Коэфф-т детерминации (R ²)	Уровень значимости коэфф-та детерминации (p)	Годы	Показатель на 1000 (все население)	Количество привитых лиц	Коэфф-т корреляции	Коэфф-т детерминации (R ²)	Уровень значимости коэфф-та детерминации (p)
2011	14,2	3381	-0,833	0,695	0,005	2011	9	3381	-0,770	0,593	0,015
2012	13,9	1963				2012	9,2	1963			
2013	13	5518				2013	8,5	5518			
2014	13,1	3352				2014	8,9	3352			
2015	12,3	4511				2015	8,2	4511			
2016	12,5	51614				2016	8,4	51614			
2017	12,1	61685				2017	8,3	61685			
2018	11,5	65262				2018	8,1	65262			
2019	10,9	74693				2019	7,7	74693			
Хронический средний отит						Евстахиит					
2011	0,8	3381	0,022	-	-	2011	2,5	3381	-0,878	0,771	0,002
2012	0,6	1963				2012	2,8	1963			
2013	0,6	5518				2013	2,5	5518			
2014	0,6	3352				2014	2,6	3352			
2015	0,7	4511				2015	2,6	4511			
2016	0,7	51614				2016	2,5	51614			
2017	0,8	61685				2017	2,2	61685			
2018	0,6	65262				2018	2,1	65262			
2019	0,6	74693				2019	2,1	74693			
Гнойный бактериальный менингит						Внебольничная пневмония					
2011	0,042	3381	-0,888	0,789	0,001	2011	379,3	3381	0,639	-	-
2012	0,04	1963				2012	435,3	1963			
2013	0,033	5518				2013	516,1	5518			
2014	0,036	3352				2014	521,7	3352			
2015	0,024	4511				2015	511,5	4511			
2016	0,021	51614				2016	548,3	51614			
2017	0,015	61685				2017	504,8	61685			
2018	0,016	65262				2018	509,1	65262			
2019	0,016	74693				2019	699,1	74693			

Тем не менее, эпидемиологический анализ, проведенный нами на основании данных официальной статистики, не позволяет в полной мере оценить профилактическую эффективность иммунизации населения против пневмококковой инфекции вследствие недостаточного уровня этиологической расшифровки (этиологически расшифровывается лишь 18-20% случаев внебольничных пневмоний) и отсутствия должной регистрации (в официальных формах статистического наблюдения отсутствуют данные по пневмококковым отитам и менингитам). Оценка бремени пневмококковой инфекции на основании данных официальной статистики также не представляется возможной, что свидетельствует о несостоятельности системы эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией. Исходя из этого, нами было проведено клинико-эпидемиологическое исследование при основных нозологических формах пневмококковой инфекции у детей и взрослых, представленное в последующих главах.

ГЛАВА 4 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В СТАЦИОНАРЫ Г. КРАСНОЯРСКА В ДОВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД И НА ФОНЕ ИММУНИЗАЦИИ

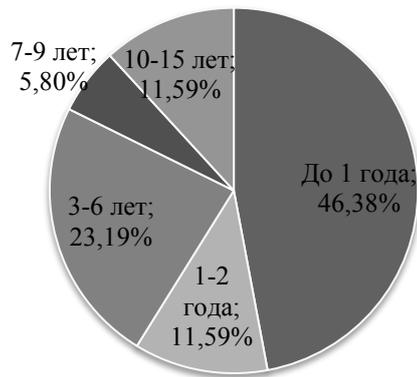
Проведен ретроспективный анализ историй болезни детей 0-17 лет с внебольничной пневмонией, гнойным бактериальным менингитом и острым гнойным средним отитом, госпитализированных в крупные стационары г. Красноярска за период 2011-2019 гг.

4.1 Эпидемиологическая характеристика гнойных бактериальных менингитов у детей

В период с 2011 по 2019 гг. было госпитализировано 125 детей с гнойным бактериальным менингитом неменингококковой этиологии, из них 69 человек (55,2%) – в довакцинальном периоде и 56 (44,8%) – в поствакцинальном.

Среднегодовое количество госпитализированных детей в поствакцинальном периоде значительно снизилось: с $17,25 \pm 1,89$ до $11,2 \pm 1,58$ ($t=2,46$; $p=0,049$). Средний возраст детей составил $3,39 \pm 0,3$ года, и достоверно не различался в периоды до начала массовой иммунизации и на ее фоне (Рисунок 48).

Довакцинальный период (2011-2014 гг.)



На фоне иммунизации (2015-2019 гг.)

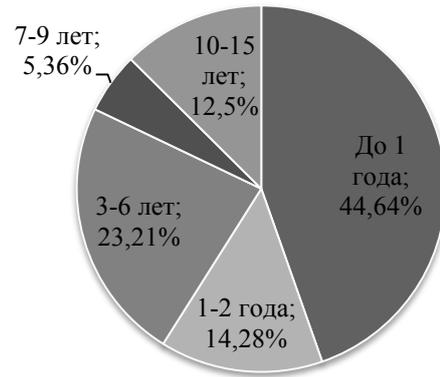


Рисунок 48 – Возрастная структура детей, госпитализированных по поводу ГБМ, в периоды до начала универсальной вакцинации (n=69) и на ее фоне (n=56)

Летальность была невелика, составив 2,9% в довакцинальном периоде и 1,78% – в поствакцинальном, и не имела значимых различий ($\chi^2=0,16$; $p=0,686$). Никто из пациентов не был вакцинирован против пневмококковой инфекции.

Анализ этиологической структуры ГБМ в довакцинальный и поствакцинальный периоды представлен в Таблице 20.

Таблица 20 – Этиологическая структура гнойных бактериальных менингитов у детей (n=66)

Возбудитель	Довакцинальный период (n=30)		На фоне иммунизации (n=36)	
	Количество случаев обнаружения	%	Количество случаев обнаружения	%
<i>S. pneumoniae</i>	9	30,00	15	41,67
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	20,00	11	30,56
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8	26,67	6	16,67
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	2	6,67	1	2,78
Другие (<i>S. aureus</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>S. maltophilia</i>)	5	16,67	3	8,33

Этиология ГБМ была установлена у 52,8% больных, из них в 43,48% в довакцинальном периоде и в 64,29% на фоне иммунизации ($p=0,020$), что обусловлено, очевидно, улучшением микробиологической диагностики. Как до начала массовой иммунизации, так и на ее фоне ведущая этиологическая роль принадлежала *S. pneumoniae*; статистически значимых различий не отмечалось.

Диагноз пневмококкового менингита за весь период наблюдения был подтвержден у 24 больных ($1/5$ от общего числа), от числа этиологически расшифрованных – 36,36%. Доля менингита пневмококковой этиологии в поствакцинальном периоде превышала таковую в довакцинальный период, что обусловлено, очевидно, улучшением бактериологической диагностики ГБМ в последние годы. Летальность составила 4,17% (1 больной, умерший в период до начала массовой иммунизации).

Длительность госпитализации при ПМ в среднем составила $38,41 \pm 2,68$ койко-дня, и не имела существенных различий в до- и поствакцинальном периодах.

Средний возраст больных ПМ составил $3,45 \pm 1,08$ года, почти половина детей (45,83%) были младше 1 года. В до- и поствакцинальном периодах средний возраст достоверно не различался.

У большинства больных (75%) имел место измененный преморбидный фон: гипоксически-ишемическое поражение ЦНС различной степени тяжести, посттравматическая энцефалопатия, анемия II-III степени, врожденный порок сердца, герпетический энцефалит (Рисунок 49). Посттравматическая энцефалопатия почти во всех случаях сопровождалась назоликвореей. Статистически значимых различий в периоды до начала массовой иммунизации и на ее фоне не отмечалось.

Сопутствующие инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов чаще отмечались у пациентов, госпитализированных в довакцинальном периоде (76,81% против 12,5%; $\chi^2=48,37$, $p=0,035^{-14}$), и в основном были представлены острым средним отитом. Внебольничная пневмония была диагностирована в равном проценте случаев (33,33%) у детей, поступивших в периоды до начала массовой иммунизации и на ее фоне.

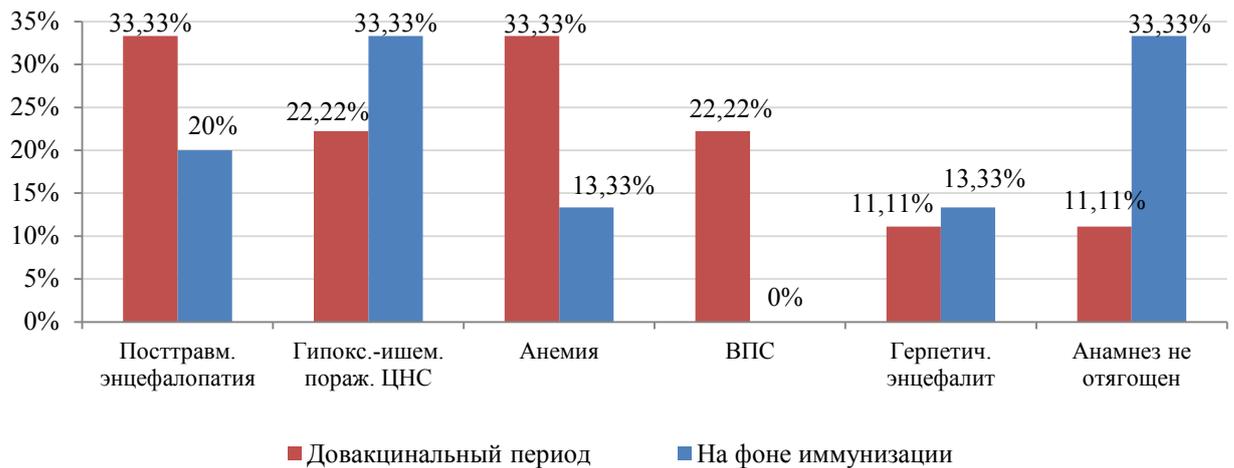


Рисунок 49 – Характеристика преморбидного фона у детей с пневмококковым менингитом в довакцинальном периоде (n=9) и на фоне иммунизации (n=15)

У большинства больных (87,5%) пневмококковый менингит протекал в тяжелой форме. Доля тяжелых менингитов в до- и поствакцинальном периодах была равноценна (88,89 и 86,67%, соответственно).

Тяжелые пневмококковые менингиты протекали с осложнениями у 87,75% больных в довакцинальном периоде и 76,92% – в поствакцинальном. Ведущим осложнением являлся отек головного мозга.

При выписке из стационара у большинства детей (58,33%) сохранялась очаговая неврологическая симптоматика (гемипарез, глазодвигательные нарушения), также развивалась гидроцефалия (25%), когнитивные нарушения (12,5%). Структура осложнений в до- и поствакцинальном периодах не различалась.

Таким образом, установленная нами ранее выраженная тенденция заболеваемости гнойными бактериальными менингитами на фоне проводимой вакцинопрофилактики к снижению обусловлена сохранением и незначительным увеличением в этиологической структуре менингитов у детей доли *S. pneumoniae*. Отсутствие положительной динамики в тяжести клинического течения у больных с менингитами на фоне проводимой иммунизации объясняется отсутствием среди них привитых против пневмококковой инфекции детей. Между тем, сам факт отсутствия среди госпитализированных детей привитых является свидетельством эффективности их вакцинопрофилактики.

4.2 Эпидемиологическая характеристика острых гнойных средних отитов у детей

В течение 2011-2019 гг. в стационар поступил 2981 ребенок с диагнозом «Острый гнойный средний отит» (ОГСО), средний возраст – $5,2 \pm 0,26$ года. Доля детей до 1 года составила 12,24%. Статистически значимых различий в возрастной структуре госпитализированных детей с ОГСО в период до вакцинации и на ее фоне не выявлено (Рисунок 50).

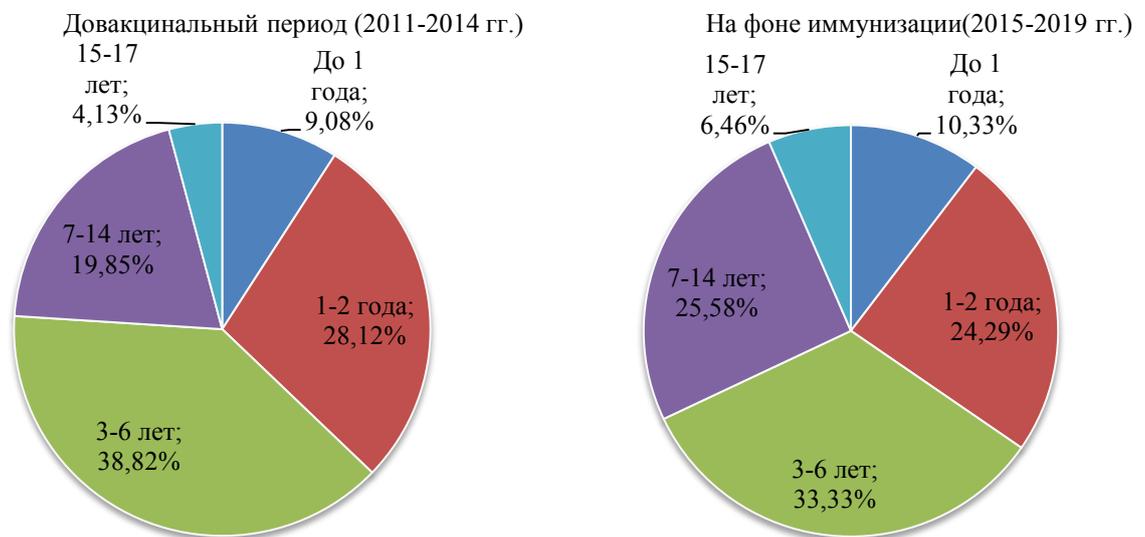


Рисунок 50 – Возрастная структура детей, госпитализированных с диагнозом ОГСО, в периоды до начала универсальной вакцинации (n=1355) и на ее фоне (n=1626)

Среднегодовое число госпитализированных детей составило $331,22 \pm 21,57$ (Рисунок 51), существенно не различаясь в до- и поствакцинальном периоде: $338,75 \pm 17,79$ против $325,2 \pm 38,28$ ($t=0,32$, $p=0,760$). При этом, как видно из представленного графика (Рисунок 51), в период 2011-2015 гг. количество госпитализируемых больных характеризовалось тенденцией к росту, в поствакцинальный период тенденция к росту сменилась тенденцией к снижению, число госпитализированных уменьшилось к 2019 году почти в 2 раза – с 454 до 251 человека. Летальных исходов не отмечалось.

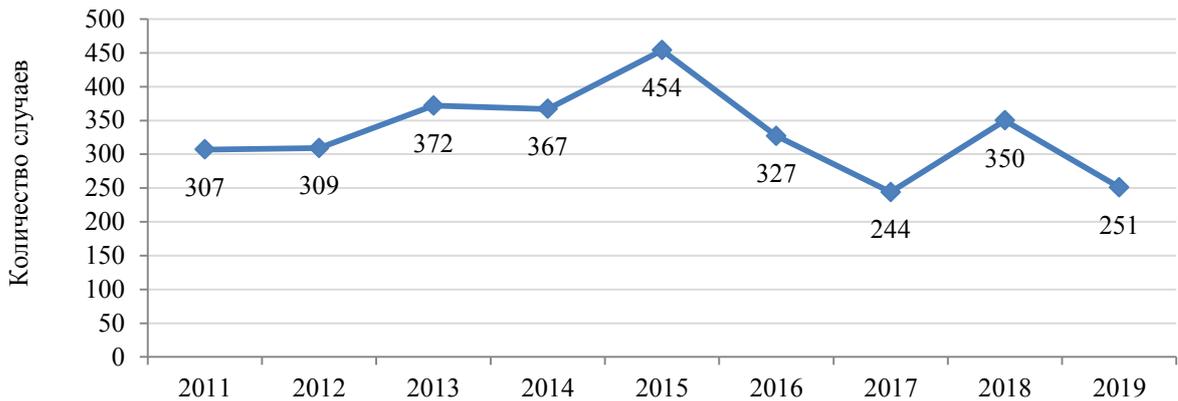


Рисунок 51 – Многолетняя динамика числа госпитализированных детей с острым гнойным средним отитом в период 2011-2019 гг. (n=2981)

Удельный вес случаев ОГСО, осложненных мастоидитом, составил 3,89% от общего числа больных за анализируемый период. На фоне вакцинации произошло резкое снижение доли мастоидитов: с 5,09% до 2,89% от числа ОГСО ($\chi^2=9,58$, $p=0,002$). Среднегодовое количество случаев мастоидита также значительно уменьшилось: с $17,25 \pm 2,62$ в довакцинальный период до $9,4 \pm 1,8$ в поствакцинальный ($t=2,47$, $p=0,048$).

Клинико-этиологическая характеристика госпитализированных детей была изучена в выборочном эпидемиологическом описательно-оценочном исследовании. Методом случайной выборки было отобрано для экспертизы 340 историй болезни пациентов с ОГСО, что составило $\frac{1}{9}$ от общего количества больных. Ошибка выборки составила $\pm 5\%$ при доверительном уровне 95%. Возраст детей находился в диапазоне от 1 мес. до 17 лет, средний – $4,8 \pm 0,4$ года, достоверно не отличаясь от среднего возраста всех госпитализированных с ОГСО. Практически половина детей (45%) была младше 3 лет; доля детей до 1 года составила 15,59%, не имея достоверных различий с общей популяцией.

Среднее количество койко-дней составило $10 \pm 1,2$. При этом выявлены значимые различия данного показателя в до- и поствакцинальных периодах ($10 \pm 0,4$ и $8 \pm 0,8$; $t=2,77$, $p=0,032$).

В большинстве случаев был диагностирован перфоративный гнойный отит, в основном односторонний (Рисунок 52). В поствакцинальном периоде значи-

тельно уменьшилась распространенность двусторонних отитов ($\chi^2=3,92$, $p=0,048$). Более чем у $\frac{1}{4}$ пациентов (27,64%) отит характеризовался рецидивирующим течением; в до- и поствакцинальном периодах удельный вес рецидивирующих отитов существенно не различался (23,89 и 29,52%, соответственно).

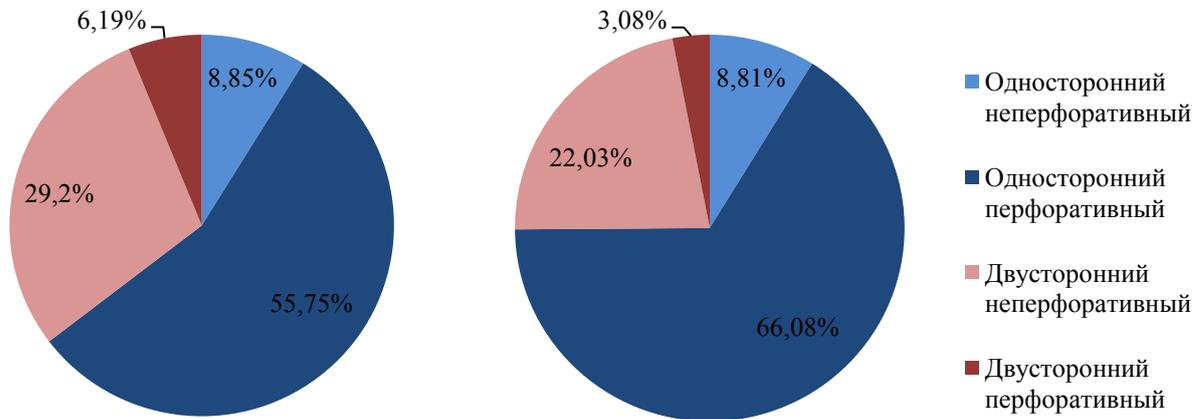


Рисунок 52 – Клиническая структура ОГСО у выборочной группы детей, госпитализированных в стационары в довакцинальный период (n=113) и на фоне иммунизации (n=227)

Фоновые и сопутствующие заболевания отмечались у 44,12% детей. Из них наиболее часто (96,67%) отмечались заболевания ЛОР-органов – острый и хронический верхнечелюстной синусит, тонзиллит, хронический аденоидит. У 17,33% больных имелась перинатальная патология центральной нервной системы, у 10,67% – анемия I-II степени. 21,33% детей страдали аллергическими заболеваниями – атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, бронхиальной астмой (4,66%). Заболевания ЛОР-органов значительно реже встречались у детей, госпитализированных в поствакцинальный период ($\chi^2=6,33$, $p=0,012$) (Рисунок 53).

У 4,41% (15) детей заболевание осложнилось мастоидитом, во всех случаях было произведено оперативное вмешательство – антротомия либо антромастоидотомия. Мастоидиты диагностировались преимущественно в довакцинальном периоде (7,96% против 2,64%; $\chi^2=5,07$, $p=0,024$).

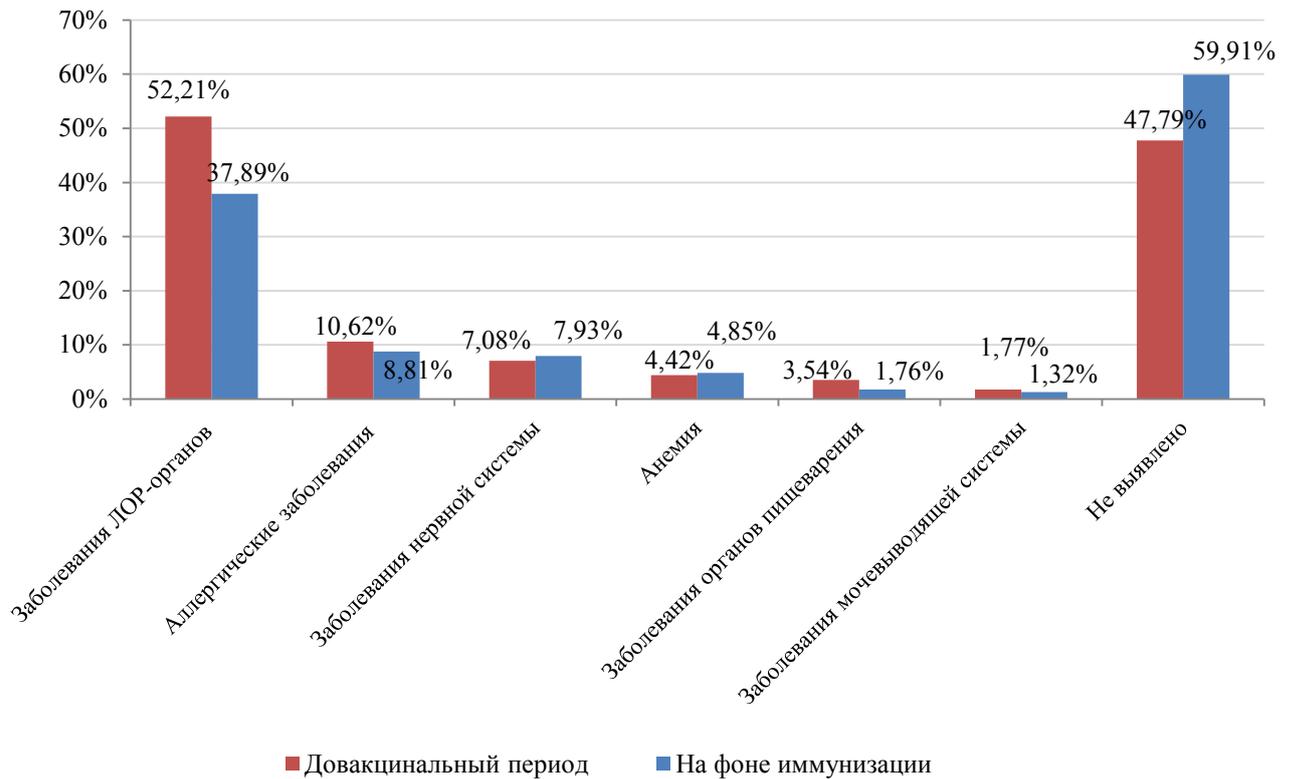


Рисунок 53 – Характеристика преморбидного фона у детей с ОГСО в довакцинальном периоде (n=113) и на фоне иммунизации (n=227)

Бактериологическое исследование отделяемого среднего уха было выполнено у 72,35% больных (Таблица 21). Из них в 31,06% случаев был получен отрицательный результат, при этом почти в половине случаев данным больным на догоспитальном этапе проводилась антибактериальная терапия. Применяемыми антибактериальными препаратами являлись бета-лактамы (амоксциллин, цефтибутен, цефтриаксон) и макролиды (азитромицин, джозамицин).

Доля случаев ОГСО с неустановленной этиологией в 2015-2019 гг. была существенно ниже (35,8 против 20,61% ($p=0,010$)). Удельный вес *S. pneumoniae* в структуре возбудителей статистически значимо не изменился (Таблица 21).

Таблица 21 – Этиологическая структура ОГСО у детей (n=183)

Возбудитель	Довакцинальный период (n=52)		На фоне иммунизации (n=131)	
	Количество случаев обнаружения	%	Количество случаев обнаружения	%
<i>S. pneumoniae</i>	19	36,54	36	27,48
<i>S. pyogenes</i>	12	23,08	24	18,32
<i>P. aeruginosa</i>	14	26,92	12	9,16 $p^{1,3}=0,002$
<i>S. haemolyticus</i>	2	3,84	7	5,34
<i>M. catarrhalis</i>	0	0,00	12	9,16 $p^{1,3}=0,024$
<i>S. aureus</i> (MSSA)	5	9,62	10	7,63
<i>S. epidermidis</i> (MSSE)	0	0,00	7	5,34
<i>P. mirabilis</i>	0	0,00	2	1,53
<i>A. lwoffii</i>	0	0,00	2	1,53

Из 340 больных лишь 19,71% (67 детей) были вакцинированы против пневмококковой инфекции (Таблица 22). Большинство детей (70,15%) находились в возрасте старше 1 года.

У 22,39% привитых был диагностирован односторонний неперфоративный отит, у 77,61% – односторонний перфоративный. Случаев двустороннего ОГСО среди вакцинированных не отмечалось (Таблица 22). Случаев мастоидита также не было зарегистрировано.

Таблица 22 – Сравнительная клинико-этиологическая характеристика привитых и непривитых детей, госпитализированных с диагнозом ОГСО

Показатель	Привитые (n=67)	Непривитые (n=273)
Возраст (годы)	3,77±0,42	5,47±0,25 $p^{1,2}=0,006^{-1}$
Длительность госпитализации (к/д)	9,00±0,18	10,00±0,29 $p^{1,2}=0,004$
Двусторонний ОГСО (%)	0,00	9,89 $p^{1,2}=0,007$
Мастоидит (%)	0,00	5,49 $p^{1,2}=0,049$
Подтвержденная пневмококковая этиология ОГСО (%)	2,99	16,48 $p^{1,2}=0,004$

Бактериологическое исследование было произведено у 71,64% вакцинированных, из них положительный результат был получен в 83,33%. Возбудителями ОГСО являлись *S. pyogenes* (30%), *M. catarrhalis* (20%), стафилококки (20%) и грамотрицательные микроорганизмы (25%) – *P. mirabilis* и *A. lwoffii*. Пневмококки были выделены в 2-х случаях (5%), определение серотипа не производилось.

Таким образом, на фоне универсальной вакцинопрофилактики ПИ произошло уменьшение числа госпитализируемых больных, снижение удельного веса двусторонних отитов на 10,28%, а также значимое снижение числа и удельного веса случаев ОГСО, осложненных мастоидитом. В результате на фоне массовой иммунизации произошло сокращение длительности госпитализации детей на 2 койко-дня.

Клиническое течение ОГСО у привитых характеризовалось меньшей распространенностью процесса (односторонним поражением среднего уха) и отсутствием осложнений в виде мастоидита. Длительность госпитализации детей, вакцинированных против ПИ, сократилась на 1 койко-день. Этиологическая роль пневмококка в развитии ОГСО у привитых составила 2,99% против 16,48% среди непривитых.

4.3 Эпидемиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей

В течение 2011-2019 гг. в стационар поступило 4270 больных с диагнозом «Внебольничная пневмония», из них 48,59% были госпитализированы в довакцинальном периоде и 51,41% – в поствакцинальном. У 8 больных (0,19%), госпитализированных в довакцинальном периоде, наступил летальный исход. В поствакцинальном периоде летальных исходов не отмечалось (Рисунок 54).

Среднегодовое число госпитализированных с внебольничной пневмонией детей существенно различалось в периоды до начала массовой иммунизации (2011-2014 гг.) и после (2015-2019 гг.), составив, соответственно, $518,75 \pm 22,1$ и $439 \pm 23,22$ ($t=2,49$, $p=0,047$). Таким образом, массовая иммунизация детей раннего

возраста против пневмококковой инфекции ассоциируется со снижением числа госпитализаций по поводу ВБП.

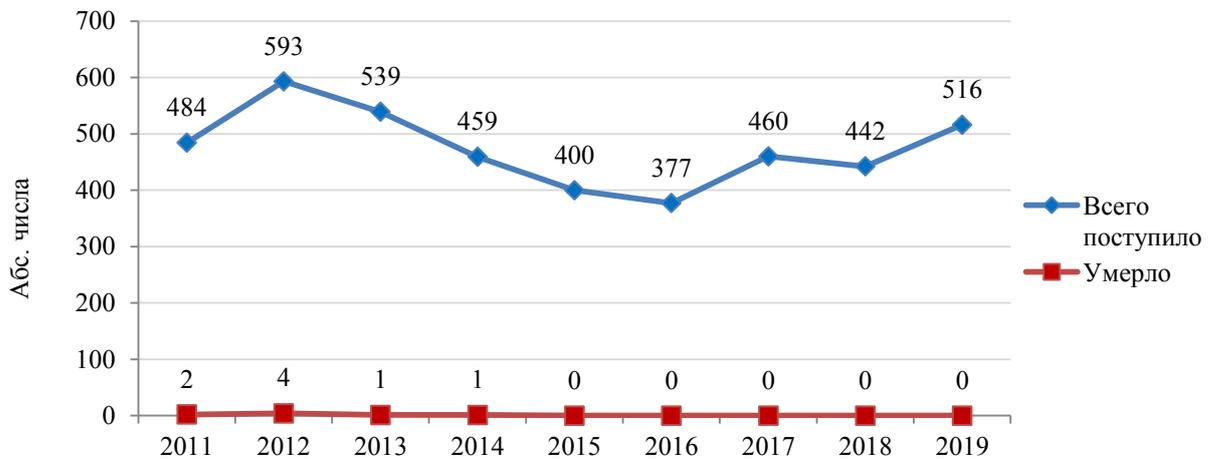


Рисунок 54 – Многолетняя динамика количества поступивших и умерших детей с диагнозом «Внебольничная пневмония», 2011-2019 гг. (n=4270)

Годовая динамика госпитализаций характеризовалась неравномерностью распределения по месяцам с увеличением количества госпитализированных в осенне-зимний период (с января по март и с октября по декабрь), что отражает сезонность, характерную для заболеваемости внебольничными пневмониями (Рисунок 55). Различий внутригодовой динамики госпитализированных больных в периоды до начала массовой иммунизации и на ее фоне не выявлено.

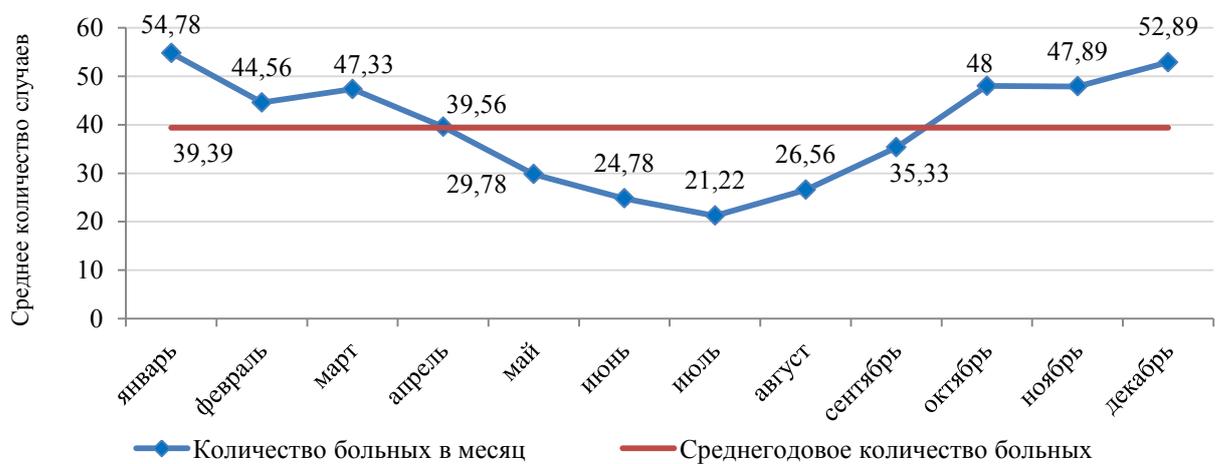
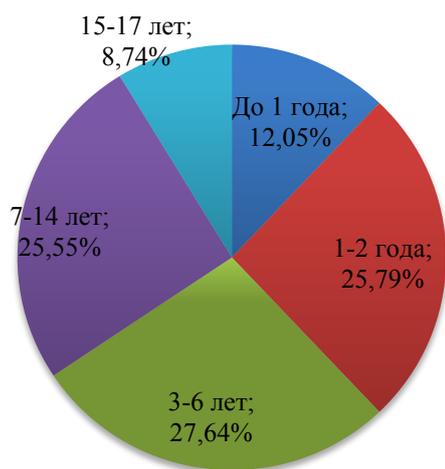


Рисунок 55 – Внутригодовая динамика количества госпитализированных детей с диагнозом «Внебольничная пневмония», 2011-2019 гг. (n=4270)

Средний возраст больных с диагнозом ВБП составил $5,46 \pm 0,22$ года. На фоне иммунизации возраст госпитализированных детей существенно снизился с $5,98 \pm 0,22$ до $5,05 \pm 0,22$ ($t=2,99$, $p=0,003$). Снижение возраста было обусловлено значительным увеличением в структуре госпитализированных пациентов доли детей в возрасте до 1 года – с 12,05% до 18,72% ($\chi^2=36,34$, $p=0,002^{-10}$) (Рисунок 56).

Довакцинальный период (2011-2014 гг.)



На фоне иммунизации (2015-2019 гг.)

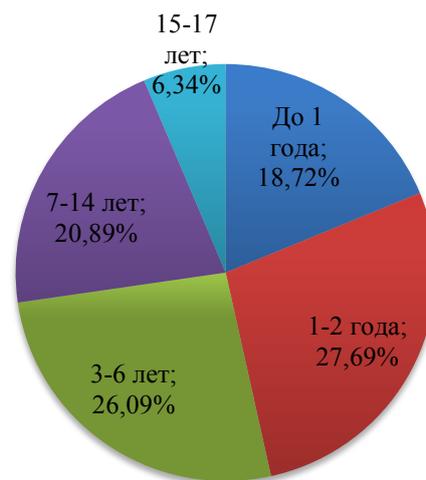


Рисунок 56 – Возрастная структура детей, госпитализированных с диагнозом «Внебольничная пневмония», в периоды до начала универсальной вакцинации ($n=2075$) и на ее фоне ($n=2195$)

По остальным возрастным группам достоверных различий не наблюдалось; на фоне вакцинации несколько уменьшилась доля детей 7-14 и 15-17 лет (Рисунок 56).

В клинической структуре ВБП преобладали среднетяжелые формы – 91%. Доля больных ВБП средней тяжести в период до вакцинации и на ее фоне практически не изменилась, составив 91,5% и 90,63%, соответственно. При этом среднегодовое число госпитализированных детей значительно снизилось с $474,25 \pm 22,24$ до $397,6 \pm 21,05$ ($t=2,5$, $p=0,046$).

Среднее количество койко-дней оставалось неизменным – $11,78 \pm 0,13$. В возрастной структуре больных ВБП средней тяжести за период 2015-2019 гг. су-

щественно увеличилась доля детей до 1 года ($\chi^2=35,43$, $p=0,003^{-10}$), в остальных возрастных группах значительных изменений не произошло (Рисунок 57).

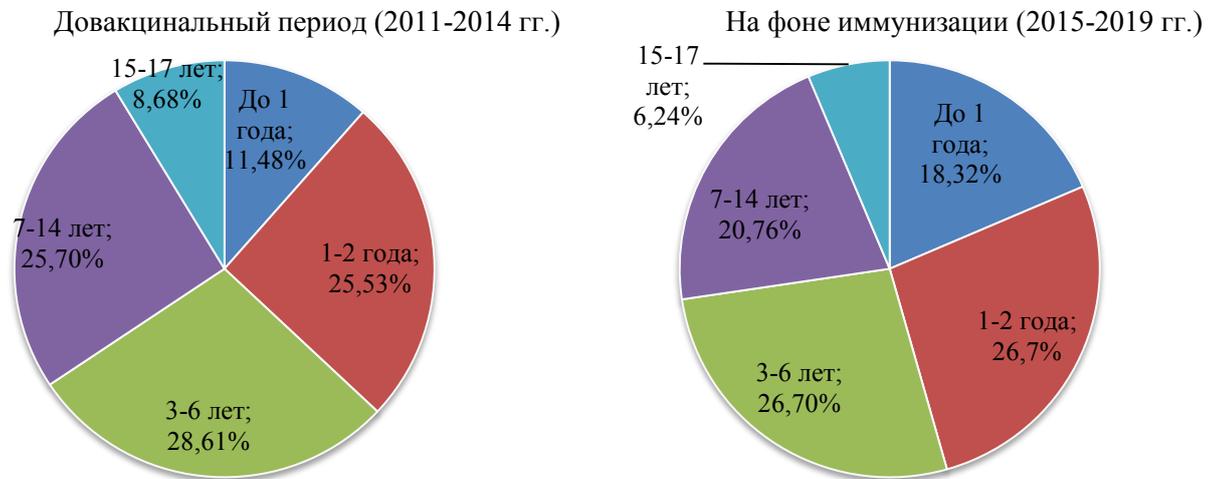


Рисунок 57 – Возрастная структура детей, госпитализированных со среднетяжелой ВБП, в периоды до начала универсальной вакцинации (n=1897) и на ее фоне (n=1988)

Доля больных тяжелой ВБП за весь анализируемый период составила 9% (Рисунок 58).

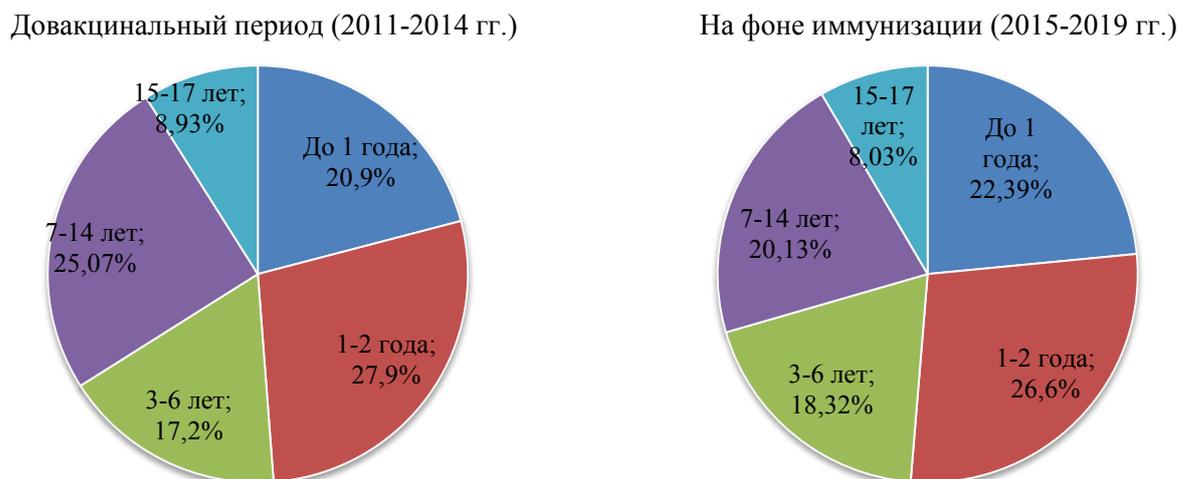


Рисунок 58 – Возрастная структура детей, госпитализированных с тяжелой ВБП, в периоды до начала универсальной вакцинации (n=178) и на ее фоне (n=207)

Среднегодовое количество детей, госпитализированных с тяжелой формой ВБП, незначительно снизилось с $44,5 \pm 6,46$ до $41,4 \pm 5,34$ ($p=0,724$). Среднее количество койко-дней составило $26,95 \pm 1,75$, в 2,3 раза превышая таковое при среднетяжелой ВБП. Существенных изменений в возрастной структуре больных с тяжелой формой ВБП в период массовой иммунизации не наблюдалось (Рисунок 58).

Углубленный анализ клинико-этиологической структуры больных детей с диагнозом ВБП проведен в эпидемиологическом выборочном описательно-оценочном исследовании. Методом случайной выборки (систематический отбор по 30-40 историй болезни в год с шагом 12) отобрано и проанализировано 355 историй болезни, что составило более $\frac{1}{10}$ от общего числа случаев ВБП за период 2011-2019. Ошибка выборки составила $\pm 4,98\%$ при доверительном уровне 95%.

Средний возраст детей составил $6,64 \pm 0,28$ и не имел значимых различий с популяцией всех госпитализированных пациентов. В большинстве случаев (92,96%) у детей была диагностирована пневмония средней тяжести, в 7,04% – тяжелая пневмония. Летальных исходов в исследуемой группе не отмечалось. Распределение больных в группе по периодам госпитализации было также сопоставимо: 52,11% больных были госпитализированы в период до начала массовой иммунизации, 47,89% – на фоне иммунизации. Из числа больных ВБП 27,04% (96 человек) были вакцинированы против пневмококковой инфекции. Доля привитых против ПИ детей в довакцинальном периоде составила 23,78%, на фоне массовой иммунизации – 30,59%, существенных различий не выявлено.

4.3.1 Характеристика случаев тяжелой внебольничной пневмонии

Удельный вес тяжелых внебольничных пневмоний в анализируемой группе ($n=25$) существенно не различался, составив 5,94% в довакцинальном периоде и 8,24% – в поствакцинальном.

Средний возраст больных тяжелой ВБП составил $8,36 \pm 1,01$ года, не различаясь в период до начала массовой иммунизации и на ее фоне. В большинстве

случаев (92%) пациенты поступали в стационар в первую неделю от начала заболевания. Средняя продолжительность госпитализации составила $22,72 \pm 2,17$ дней, незначительно снизившись в поствакцинальном периоде: $19,64 \pm 1,53$ против $26,64 \pm 4,37$ ($t=1,51$, $p=0,181$).

По распространенности процесса пневмония являлась двусторонней у 60% больных, односторонней долевой – у 48%, односторонней полисегментарной – у 15%. Удельный вес двусторонних пневмоний в до- и поствакцинальном периодах не различался.

Фоновые и сопутствующие заболевания отмечались у 72% (18) детей с тяжелой ВБП, из них у $\frac{1}{3}$ (6 человек) имелось одновременно 2-3 патологии. Наиболее часто диагностировались заболевания нервной системы, ЛОР-органов и анемия (Рисунок 59). Среди заболеваний нервной системы преобладал детский церебральный паралич, ЛОР-органов – хронический тонзиллит. Из хронических заболеваний дыхательной системы выявлялись бронхиальная астма и бронхолегочная дисплазия, сердечно сосудистой – врожденные пороки сердца. У одного пациента была диагностирована ВИЧ-инфекция.

Доля детей, имеющих сопутствующую патологию, была несколько выше среди больных, госпитализированных в поствакцинальном периоде (Рисунок 59).

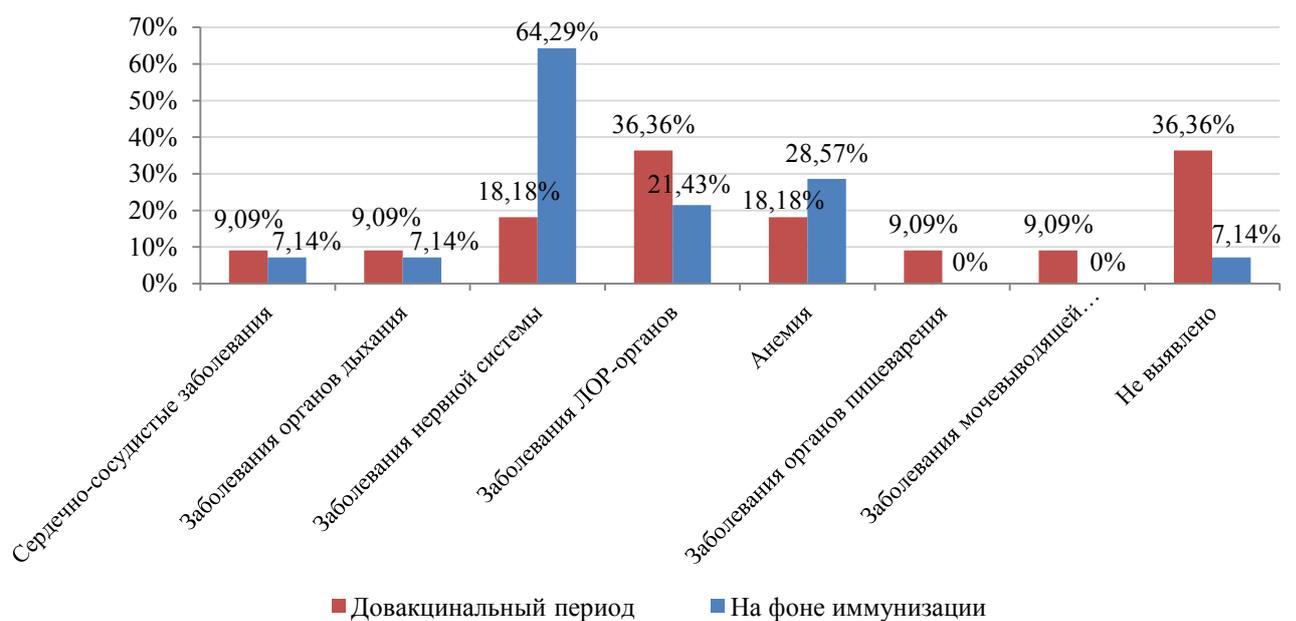


Рисунок 59 – Характеристика преморбидного фона у детей с тяжелой ВБП в довакцинальном периоде (n=11) и на фоне иммунизации (n=14)

В 36% случаев у больных тяжелой ВБП развились осложнения, среди которых преобладал экссудативный плеврит (Рисунок 60). Необходимо отметить более высокую частоту развития осложнений у детей, госпитализированных в довакцинальном периоде (63,64% против 21,43%; $p=0,048$).

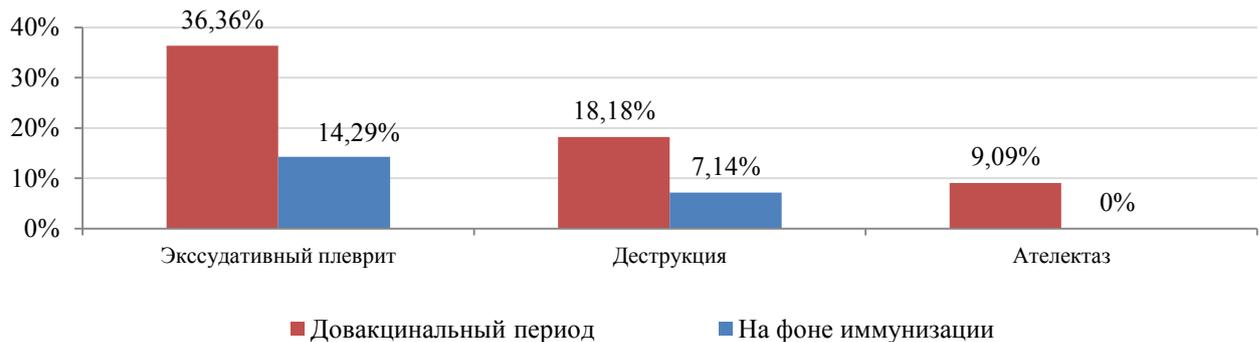


Рисунок 60 – Осложнения тяжелой ВБП у детей в довакцинальном периоде (n=11) и на фоне иммунизации (n=14)

Из числа детей с тяжелой ВБП лишь 3 человека (12%) были вакцинированы против ПИ, в одном из этих случаев пневмония была расценена как аспирационная. У одного из данных больных пневмония осложнилась экссудативным плевритом.

Бактериологическое исследование мокроты удалось произвести лишь у 36% больных, во всех случаях был получен положительный результат (Таблица 23). Все представленные в таблице микроорганизмы были выделены в количестве 10^7 - 10^8 КОЕ/мл. Резистентности к антибактериальным препаратам у выделенных культур не было выявлено.

Наиболее часто из мокроты детей, больных тяжелой формой ВБП, выделялся *E. faecalis* (Таблица 23); *S. pneumoniae* не был выявлен ни в одном случае, при этом необходимо отметить, что 40% больных получали антибактериальную терапию на догоспитальном этапе; в большинстве случаев применялся амоксициллин.

Таблица 23 – Видовой состав микрофлоры, выделенной из мокроты детей с тяжелой ВБП (n=9)

Микроорганизм	Довакцинальный период (n=7)		На фоне иммунизации (n=2)	
	Количество случаев обнаружения	%	Количество случаев обнаружения	%
<i>E. faecalis</i>				
- выделен в монокультуре	3	42,86	1	50,00
- выделен в ассоциации	0	0,00	1	50,00
- всего	3	42,86	2	100,00
<i>P. aeruginosa</i>				
- выделена в монокультуре	1	14,29	0	0,00
- выделена в ассоциации	1	14,29	0	0,00
- всего	2	28,57	0	0,00
<i>S. aureus</i>				
- выделен в монокультуре	1	14,29	0	0,00
- выделен в ассоциации	0	0,00	0	0,00
- всего	1	14,29	0	0,00
<i>E. faecium</i>				
- выделен в монокультуре	1	14,29	0	0,00
- выделен в ассоциации	0	0,00	0	0,00
- всего	1	14,29	0	0,00

В 3х случаях с помощью серологического и ПЦР-исследований была установлена микоплазменная этиология заболевания, при этом у 2х больных в мокроте были выявлены и другие микроорганизмы: в одном случае – *E. faecalis*, в другом – *P. aeruginosa*.

4.3.2 Характеристика случаев внебольничной пневмонии средней степени тяжести

Средний возраст пациентов, госпитализированных с ВБП средней тяжести (n=330), составил $6,49 \pm 0,29$ года, практически не отличаясь от такового у больных тяжелой ВБП. При этом возраст детей, поступивших в стационар в поствакцинальном периоде, был значительно ниже и составил $5,18 \pm 0,38$ года против $7,65 \pm 0,41$ в довакцинальном ($t=4,42$, $p=0,004$). Большая часть больных (68,45%) была госпитализирована на первой неделе заболевания. Средняя продолжитель-

ность пребывания в стационаре составила $12,09 \pm 1,56$ койко-дней, существенно не различаясь в до- и поствакцинальном периодах.

В большинстве случаев (75,76%) была диагностирована односторонняя долевая пневмония, у 17,27% больных пневмония являлась двусторонней, 6,97% – односторонней полисегментарной. Значимых различий в распространенности процесса в до- и поствакцинальном периодах не отмечалось.

Фоновые и сопутствующие заболевания значительно чаще отмечались у детей, госпитализированных в поствакцинальном периоде ($\chi^2=8,29$, $p=0,004$) (Рисунок 61). В структуре заболеваемости преобладали заболевания ЛОР-органов и анемия. Последняя значительно чаще встречалась в поствакцинальном периоде ($\chi^2=14,12$, $p=0,002^{-1}$).

ЛОР-патология в большинстве случаев была представлена острым ринитом, острым средним отитом и острым синуситом (Рисунок 62). Структура ЛОР-заболеваний в до и поствакцинальном периодах значительно не различалась.

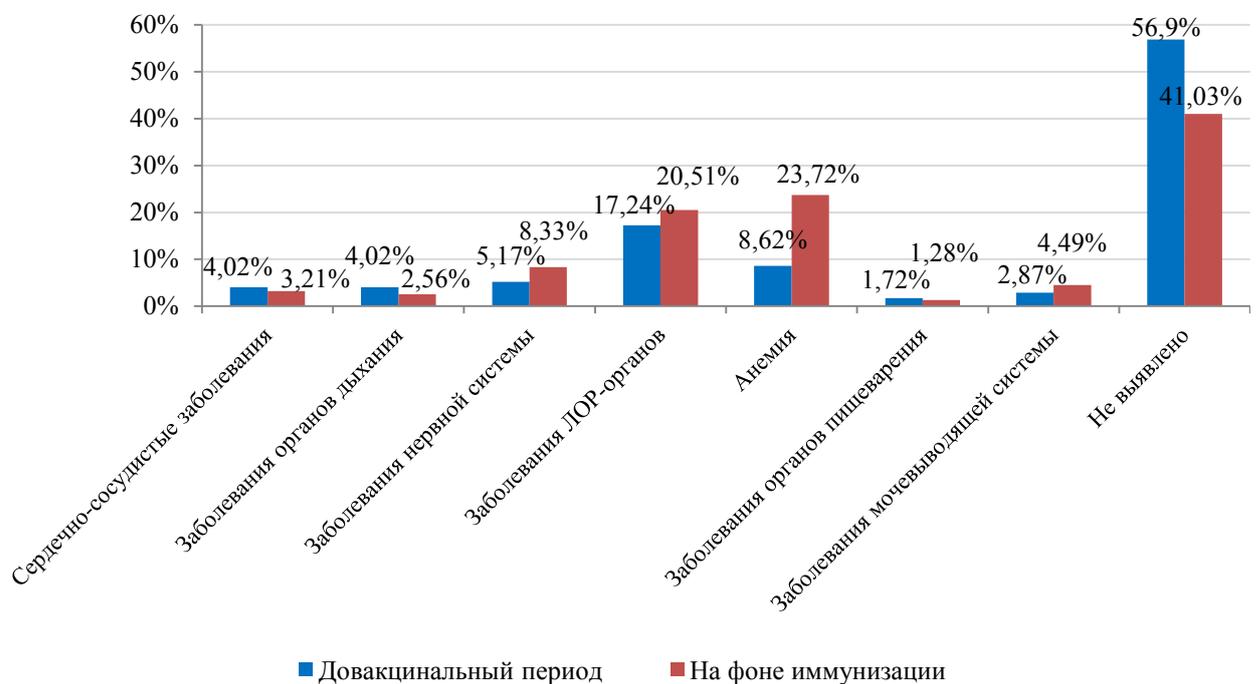


Рисунок 61 – Характеристика преморбидного фона у детей с ВБП средней степени тяжести в довакцинальном периоде (n=174) и на фоне иммунизации (n=156)

Третье место по частоте встречаемости занимала патология центральной нервной системы – детский церебральный паралич и эпилепсия (Рисунок 61).

Заболеваниями дыхательной системы являлись бронхиальная астма, бронхолегочная дисплазия и рецидивирующий обструктивный бронхит, сердечно-сосудистой – врожденные пороки сердца. У одного ребенка была диагностирована фенилкетонурия, у одного – сахарный диабет I типа.

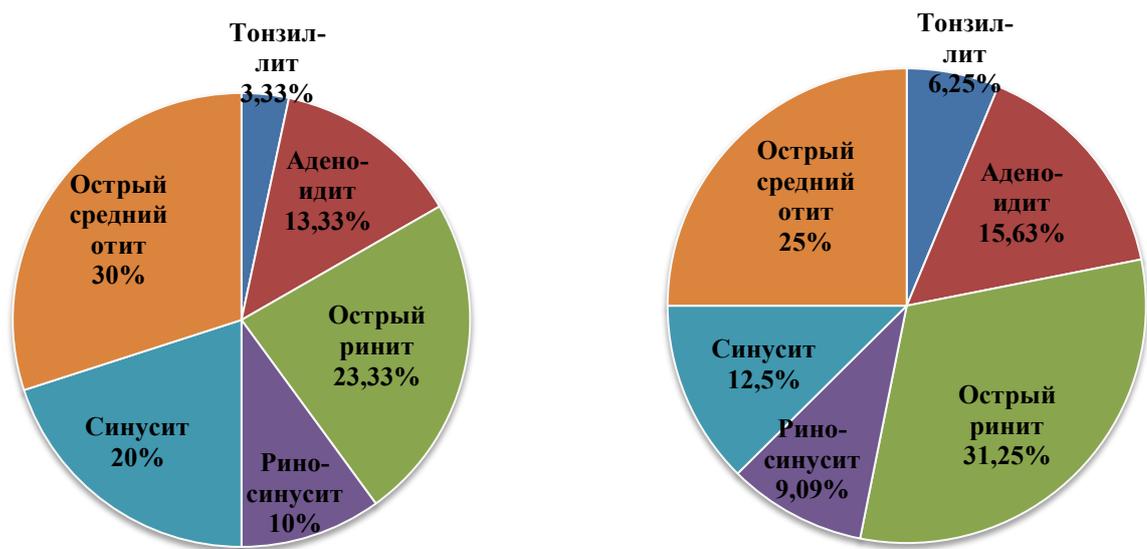


Рисунок 62 – Клиническая структура заболеваний ЛОР-органов у детей с ВБП средней степени тяжести в довакцинальном периоде (слева, n=30) и на фоне иммунизации (справа, n=32)

Осложнения развились у 3,45% больных в довакцинальном периоде и у 1,92% – в поствакцинальном, их удельный вес значительно не различался. В подавляющем большинстве случаев осложнения были представлены экссудативным плевритом.

В группе пациентов с ВБП средней степени тяжести были вакцинированы против ПИ 93 из 330 детей, что составило 28,18%. У всех этих больных пневмония протекала без осложнений.

Бактериологическое исследование мокроты было произведено у 44,54% детей, во всех случаях был получен рост микрофлоры (Таблица 24). Количество микроорганизмов составляло 10^6 и более КОЕ/мл. Значительная часть пациентов

(31,82%) до госпитализации получала антибактериальную терапию, почти во всех случаях назначался амоксициллин либо амоксициллин/клавуланат.

Таблица 24 – Видовой состав микрофлоры, выделенной из мокроты детей с ВБП средней степени тяжести (n=147)

Микроорганизм	Довакцинальный период (n=95)		На фоне иммунизации (n=52)	
	Количество случаев обнаружения	%	Количество случаев обнаружения	%
1	2	3	4	5
<i>E. faecalis</i>				
- выделен в монокультуре	10	10,53	12	23,08
- выделен в ассоциации	26	27,37	18	34,62
- всего	36	37,89	30	57,69
				$p^{1,3}=0,021$
<i>E. faecium</i>				
- выделен в монокультуре	2	2,10	0	0,00
- выделен в ассоциации	2	2,10	1	1,92
- всего	4	4,21	1	1,92
<i>S. aureus</i>				
- выделен в монокультуре	5	5,26	1	1,92
- выделен в ассоциации	13	13,68	10	19,23
- всего	18	18,95	11	21,15
<i>S. pneumoniae</i>				
- выделен в монокультуре	2	2,10	1	1,92
- выделен в ассоциации	0	0,00	0	0,00
- всего	2	2,10	1	1,92
<i>P. aeruginosa</i>				
- выделена в монокультуре	2	2,10	1	1,92
- выделена в ассоциации	5	5,26	2	3,85
- всего	7	7,37	3	5,77
<i>K. pneumoniae</i>				
- выделена в монокультуре	0	0,00	0	0,00
- выделена в ассоциации	6	6,32	4	7,69
- всего	6	6,32	4	7,69
<i>E. cloacae</i>				
- выделен в монокультуре	0	0,00	1	1,92
- выделен в ассоциации	6	6,32	1	1,92
- всего	6	6,32	2	3,85
<i>E. coli</i>				
- выделен в монокультуре	0	0,00	0	0,00
- выделен в ассоциации	3	3,16	1	1,92
- всего	3	3,16	1	1,92
Дрожжеподобные грибы р. <i>Candida</i>	7	7,37	3	5,77
- выделены в монокультуре (<i>C. albicans</i>)	22	23,16	17	32,69
- выделены в ассоциации	29	30,53	20	38,46
- всего				

1	2	3	4	5
Зеленящие стрептококки				
- выделены в монокультуре	12	12,63	5	9,62
- выделены в ассоциации	15	15,79	11	21,15
- всего	27	28,42	16	30,77

У большинства больных были обнаружены грамположительные микроорганизмы, как в монокультуре, так и в ассоциациях, в том числе с дрожжеподобными грибами рода *Candida* и альфа-гемолитическими стрептококками. Наиболее часто встречающимися грамположительными видами являлись *E. faecalis* и *S. aureus*. При этом *E. faecalis* значительно чаще выявлялся у детей, госпитализированных в поствакцинальном периоде.

S. pneumoniae был обнаружен лишь у 3-х пациентов (Таблица 24).

Все стафилококковые культуры являлись метициллин-чувствительными. У 3х культур энтерококка из 66 (4,55%) была выявлена резистентность к ванкомицину; у одного из данных больных отмечался стеноз гортани 3 ст. с трахеостомой.

Грамотрицательные бактерии, выделенные от больных, не обладали резистентностью к антибактериальным препаратам.

У 36 человек (10,91%) серологически и с помощью ПЦР была подтверждена микоплазменная этиология ВБП, которая значительно чаще выявлялась у детей, госпитализированных в поствакцинальном периоде (17,82% против 4,49%; $\chi^2=14,34$, $p<0,015^2$).

4.3.3 Сравнительная характеристика случаев

внебольничной пневмонии у детей, вакцинированных и не вакцинированных против пневмококковой инфекции

Из числа больных ВБП (n=355) 27,04% были иммунизированы против ПИ (Таблица 25). Средний возраст привитых был значительно ниже среднего возраста всех больных ВБП ($5,46\pm 0,22$) и составил $2,19\pm 0,2$ года ($t=11$, $p=0,001^4$).

Средняя продолжительность госпитализации привитых детей ($12 \pm 0,32$ койко-дня) в стационаре была существенно ниже. У всех привитых за исключением одного пневмония протекала без осложнений (Таблица 25).

При бактериологическом исследовании *S. pneumoniae* в мокроте вакцинированных не выявлялся. Частота возникновения микоплазменной пневмонии среди привитых в сравнении с непривитыми была значительно ниже (5,21% против 13,13%; $\chi^2=4,49$, $p=0,034$).

Таблица 25 – Сравнительная клинико-этиологическая характеристика привитых и непривитых детей, госпитализированных с диагнозом ВБП

Показатель	Привитые (n=96)	Непривитые (n=259)
Возраст (годы)	2,19±0,2	8,35±0,32 $p=0,002^{-4}$
Длительность госпитализации (к/дни)	12±0,32	13,17±0,33 $p=0,006^{-4}$
Тяжелая ВБП (%)	2,08	8,88 $p=0,026$
Двусторонняя ВБП (%)	18,75	22,01
Осложненная форма ВБП (%)	1,04	6,18 $p=0,031$
Летальность (%)	0,00	0,00
Подтвержденная пневмококковая этиология ВБП (%)	0,00	1,16

В целом, на фоне проводимой массовой вакцинопрофилактики детей ведущими патогенами явились *E. faecalis*, *S. aureus*, грамотрицательные микроорганизмы в ассоциации с дрожжеподобными грибами р. *Candida*, а также *M. pneumoniae*, что и обусловило отсутствие тенденции заболеваемости детей ВБП к снижению при исследовании процесса распространения ВБП на популяционном уровне. Установлено влияние иммунизации на продолжительность госпитализации, тяжесть клинического течения и частоту осложнений.

Таким образом, *S. pneumoniae* является ведущим возбудителем острого гнойного среднего отита и гнойного бактериального менингита у детей, что объясняет эффективность массовой иммунизации детей в отношении данных заболеваний на популяционном уровне, описанную в предыдущей главе. Результаты

проведенного нами выборочного исследования соответственно показали значительное снижение среднегодового количества больных, госпитализированных по поводу гнойного бактериального менингита (на 35,1%), и снижение числа случаев острого гнойного среднего отита, требующих стационарного лечения (с 454 случаев в 2015 г. до 251 – в 2019 г.), на фоне проводимой вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. Сохранение ведущей этиологической роли *S. pneumoniae* у детей, госпитализированных в период проведения массовой иммунизации, объясняется отсутствием привитых среди больных ГБМ и сравнительно небольшой долей привитых среди больных ОГСО (19,7%), при этом лишь у 3% из них был выявлен пневмококк. Среди вакцинированных детей не отмечалось двусторонних отитов и осложнений в виде мастоидита. Длительность госпитализации привитых детей при ОГСО сократилась на 1 койко-день. В целом в анализируемой когорте удельный вес двусторонних отитов снизился на 10,3%, а длительность госпитализации сократилась на 2 койко-дня.

Лидирующую роль *S. pneumoniae* в этиологии внебольничной пневмонии доказать не удалось. Как до начала массовой иммунизации, так и на ее фоне, ведущими патогенами являлись другие микроорганизмы (*E. faecalis*, *S. aureus*, грамотрицательные микроорганизмы, *M. pneumoniae*). Тем не менее, на фоне вакцинопрофилактики произошло значительное снижение среднегодового количества госпитализированных больных (на 15,4%) и уменьшение частоты развития осложнений при тяжелых формах ВБП в 2,5 раза.

Среди вакцинированных детей отмечалось снижение частоты встречаемости тяжелых форм ВБП в 4,3 раза, осложненных форм – в 5,9 раза. Длительность госпитализации привитых сократилась на 1,2 койко-дня.

ГЛАВА 5 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В СТАЦИОНАРЫ Г. КРАСНОЯРСКА В ДОВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД И НА ФОНЕ ИММУНИЗАЦИИ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни взрослых пациентов с гнойным бактериальным менингитом, острым гнойным средним отитом и пневмонией, поступивших в крупные стационары г. Красноярска за период 2011-2019 гг.

5.1 Эпидемиологическая характеристика гнойных бактериальных менингитов у взрослых

В период с 2011 по 2019 гг. было госпитализировано 165 больных с диагнозом «Гнойный бактериальный менингит»; большая часть пациентов (68,48%) поступила в поствакцинальный период. Летальность составила 27,27%, статистически значимых различий показателей по периодам не выявлено. Продолжительность госпитализации в поствакцинальном периоде уменьшилась с $22,1 \pm 1,39$ до $18,32 \pm 1,23$ койко-дня ($t=2,04$, $p=0,043$).

Средний возраст больных составил $38 \pm 2,72$ года, значимых различий показателя по периодам не выявлено. Никто из пациентов не был вакцинирован против пневмококковой инфекции.

Анализ этиологической структуры выявил высокий процент случаев с неустановленной этиологией, в целом составивший 43,64% и снизившийся в период 2015-2019 гг. с 53,85 до 38,94%, что свидетельствует об улучшении качества лабораторной диагностики (Таблица 26).

В этиологической структуре ГБМ у взрослых, как и у детей, ведущая роль принадлежала *S. pneumoniae*, как в довакцинальный период, так и на фоне иммунизации, при этом его удельный вес снизился на 26,63% ($p=0,017$) (Таблица 26).

Таблица 26 – Этиологическая структура гнойных бактериальных менингитов у взрослых (n=93)

Возбудитель	Довакцинальный период (n=24)		На фоне иммунизации (n=69)	
	Количество случаев обнаружения	%	Количество случаев обнаружения	%
<i>S. pneumoniae</i>	21	87,50	42	60,87 $p^{1,3}=0,017$
<i>S. aureus</i> :	1	4,17	11	15,94
- MSSA	1	4,17	8	11,59
- MRSA	0	0,00	3	4,35
<i>S. epidermidis</i> :	1	4,17	4	5,80
- MSSE	1	4,17	3	4,35
- MRSE	0	0,00	1	2,56
Enterobacterales (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>)	1	4,17	12	17,39

В целом, пневмококковая этиология менингита была подтверждена у 38,18% больных. Средний возраст пациентов с ПМ составил $38,78 \pm 3,37$ года. Выявлены существенные различия показателя в до- и поствакцинальный периоды: $33,18 \pm 4,92$ и $47,57 \pm 4,87$ года, соответственно ($t=2,08$, $p=0,042$). Среднее количество койко-дней при ПМ составило $22,63 \pm 2,12$; в до- и поствакцинальном периоде, соответственно: $27,6 \pm 3,12$ и $19,77 \pm 2,14$ ($t=2,07$, $p=0,042$).

У большинства больных ПМ развился на фоне острой респираторной инфекции. Гнойные синуситы отмечались у 47,62% больных, поступивших в стационар в довакцинальном периоде, и у 42,86% – в поствакцинальном; острый гнойный средний отит чаще диагностировался в довакцинальном периоде (33,33% против 9,52%; $\chi^2=5,51$, $p=0,019$). Внебольничная пневмония развилась у 9,52% и 16,67% пациентов, госпитализированных в до- и поствакцинальном периодах, соответственно.

В качестве сопутствующих заболеваний в довакцинальном периоде несколько чаще выявлялись ВИЧ-инфекция в сочетании с хроническим гепатитом С

(28,57 против 16,67%), а в поствакцинальном – артериальная гипертензия (28,57 против 14,29%).

Более чем в $\frac{1}{3}$ случаев (34,92%) ПМ отличался тяжелым течением, характеризующимся поражением вещества головного мозга и развитием осложнений (отек головного мозга, судорожный синдром, тетрапарез, нарушение функции тазовых органов, энцефалопатия с амнестическими и когнитивными нарушениями). В поствакцинальном периоде доля тяжелых пневмококковых менингитов была в 2 раза меньше по сравнению с довакцинальным (26,19 против 52,38%; $\chi^2=4,23$, $p=0,040$).

Таким образом, на фоне вакцинопрофилактики при гнойных менингитах у взрослых снизилась продолжительность госпитализации с 22 койко-дней до 18, изменился преморбидный фон (в 3,3 раза снизилась частота встречаемости острых гнойных средних отитов), в 2 раза снизилась частота осложнений неврологического характера. Преобладание в этиологической структуре ГБМ у взрослых, как и у детей, *S. pneumoniae*, объясняет тенденцию к снижению заболеваемости ГБМ у взрослых на фоне низкого охвата их прививками как результат популяционного эффекта массовой иммунизации детей.

5.2 Эпидемиологическая характеристика острых гнойных средних отитов у взрослых

В течение 2011-2019 гг. в стационары поступило 1112 больных с острым гнойным средним отитом (ОГСО), средний возраст составил $39 \pm 0,55$ лет. Среднегодовое количество госпитализированных составило $124 \pm 5,05$, значимо не различаясь в довакцинальном и поствакцинальном периодах ($125,25 \pm 11,53$ и $121,25 \pm 4,13$, соответственно ($t=0,33$, $p=0,755$)). Летальный исход отмечался в одном случае (0,09%): у больного на фоне ОГСО, верхнечелюстного синусита развился тяжелый гнойный бактериальный менингит.

Был проведен анализ 221 истории болезни пациентов с ОГСО, отобранных случайным образом по 24-25 историй в год с шагом 5, что составило приблизи-

тельно $\frac{1}{6}$ от общего количества больных. Ошибка выборки составила $\pm 5,9\%$ при доверительном уровне 95%.

Госпитализированы были 99 больных из 221 (44,8%) в довакцинальный период и 122 (55,2%) – на фоне массовой иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции.

Никто из пациентов не был вакцинирован против пневмококковой инфекции.

Возраст больных находился в диапазоне от 18 до 94 лет (средний возраст $42 \pm 1,27$ года), существенно не различаясь в довакцинальном и поствакцинальном периоде ($40 \pm 1,67$ и $43 \pm 1,59$ года, соответственно; ($t=1,30$, $p=0,241$)).

Таким образом, характеристика группы пациентов, отобранных методом случайной выборки для углубленного исследования, была репрезентативной и не отличалась по своим характеристикам от всей популяции больных с данным диагнозом.

Среднее количество койко-дней составило $11 \pm 0,08$. В поствакцинальном периоде оно уменьшилось с $11 \pm 0,1$ до $10 \pm 0,11$ ($t=6,73$, $p=0,005^{-1}$).

У $\frac{2}{3}$ пациентов (83,25%) диагностировался односторонний отит, из них в $\frac{1}{4}$ случаев – с перфорацией. При двустороннем ОГСО перфорация также наблюдалась у $\frac{1}{4}$ больных.

В поствакцинальном периоде доля двусторонних отитов снизилась почти в 2 раза: с 22,22 до 11,48% ($\chi^2=3,89$, $p=0,049$), в том числе отмечалось сокращение числа двусторонних перфоративных отитов до единичных случаев ($\chi^2=4,13$, $p=0,042$) (Рисунок 63).

Одновременно с ОГСО у 9,05% больных (20 человек) отмечался синусит, в большинстве случаев – верхнечелюстной. В одном случае (0,45%) была диагностирована внебольничная пневмония. Распространенность синуситов в поствакцинальном периоде несколько снизилась, однако значимых различий не выявлено: 7,38 против 11,11%.

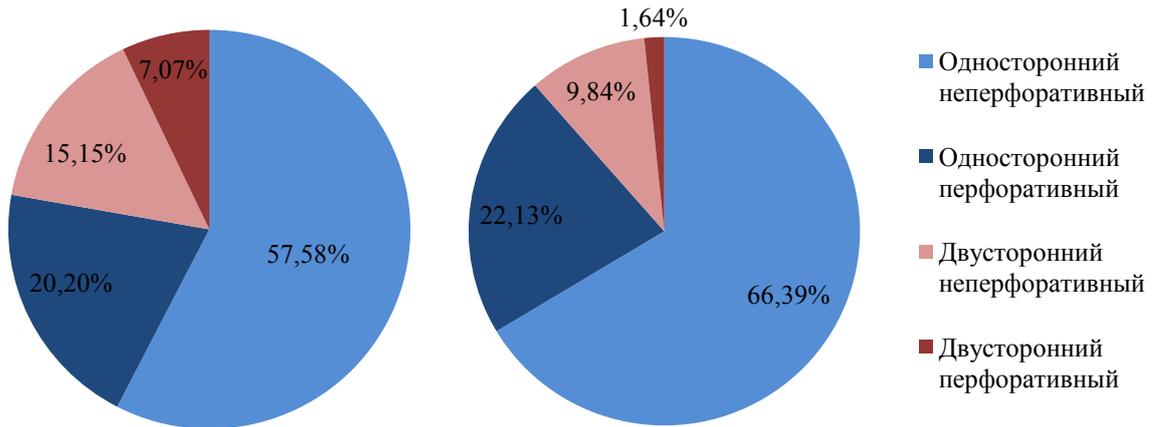


Рисунок 63 – Распространенность процесса при ОГСО у взрослых в довакцинальном периоде (слева) и на фоне иммунизации (справа)

Процент этиологической расшифровки был крайне низок: лишь у 43 больных из 221 (19,46%) было выполнено бактериологическое исследование отделяемого среднего уха, при этом в 32,56% был получен отрицательный результат. Ведущая этиологическая роль принадлежала пневмококку (41,38%), значимых различий в до- и поствакцинальный периоды выявлено не было (Таблица 27).

Таблица 27 – Этиологическая структура острых гнойных средних отитов у взрослых (n=29)

Возбудитель	Довакцинальный период (n=4)		На фоне иммунизации (n=25)	
	Количество случаев обнаружения	%	Количество случаев обнаружения	%
<i>S. pneumoniae</i>	1	25	11	44
<i>S. pyogenes</i>	1	25	6	24
<i>S. aureus</i>	2	50	3	12
- MSSA	1	25	2	8
- MRSA	1	25	1	4
<i>E. faecalis</i>	0	0	3	12
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	2	8

Таким образом, на фоне массовой иммунизации детей наблюдалось снижение количества койко-дней и у взрослых пациентов, госпитализированных с диагнозом ОГСО, в 2 раза снизилась доля двусторонних отитов, частота встречаемости перфоративных отитов снизилась до единичных случаев. Выявленные эффекты являются следствием популяционного эффекта массовой иммунизации детей, в результате которой произошло как снижение числа источников инфекции (больные, носители), так и вероятное уменьшение на фоне сформировавшейся невосприимчивости детей патогенного потенциала *S. pneumoniae*, который оставался ведущим этиологическим агентом и у взрослых пациентов с диагнозом ОГСО.

5.3 Эпидемиологическая характеристика внебольничной пневмонии у взрослых

В течение 2011-2019 гг. в стационар поступило 9657 больных с диагнозом «Пневмония», 868 из них умерло, что составило 8,99% (Рисунок 64). У 22% умерших летальный исход наступил в течение первых суток с момента госпитализации.

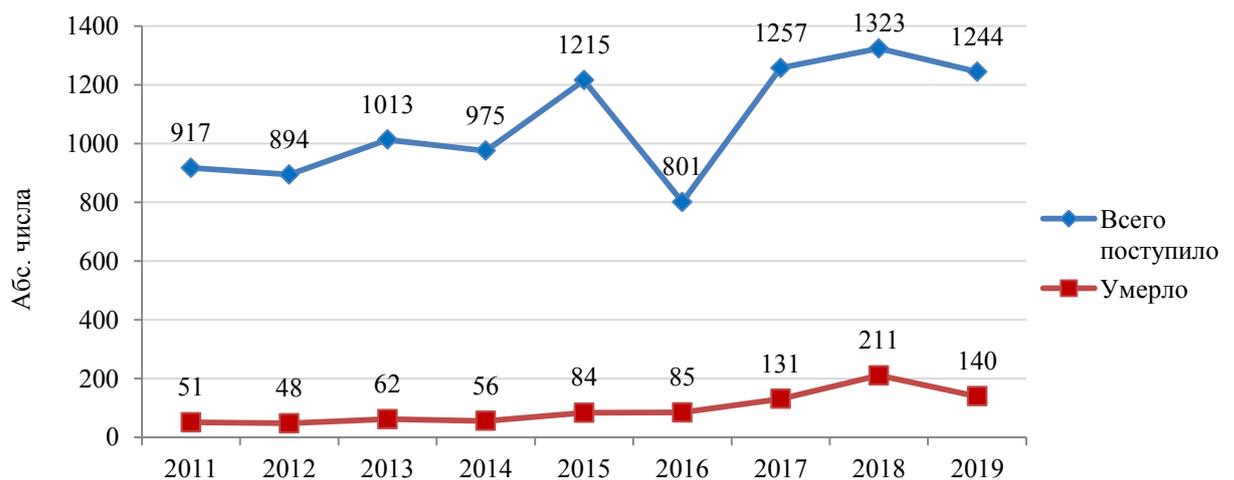


Рисунок 64 – Многолетняя динамика количества поступивших и умерших взрослых больных с диагнозом «Пневмония», 2011-2019 гг. (n=9657)

Среднегодовое количество госпитализированных больных за весь период составило $1071 \pm 63,39$, умерших – $96,44 \pm 18,16$. В поствакцинальном периоде наблюдалось некоторое увеличение среднегодового числа госпитализированных с $994 \pm 27,11$ до $1168 \pm 93,44$ человек ($t=1,79$, $p=0,124$) и значительное увеличение летальности с $5,71\%$ до $11,15\%$ ($\chi^2=82,98$, $p<0,001$).

Для исследования клинико-этиологической структуры заболеваемости и летальности были случайным образом (систематический отбор по 100-120 историй болезни в год с шагом 9) отобраны и проанализированы 1000 историй болезни, что составило более $\frac{1}{10}$ от общего числа случаев пневмонии за указанный период. Ошибка выборки составила $\pm 2,93\%$ при доверительном уровне 95% .

В $6,1\%$ случаев (61 больной) пневмония была расценена как госпитальная, учитывая предшествующее стационарное лечение сроком давности не более 4 недель. У 12 больных с госпитальной пневмонией наступил летальный исход.

В $3,1\%$ случаев (31 больной) выявлен туберкулез, из них в 10 случаях – диссеминированный, в 21 случае – инфильтративный. Бактериовыделение выявлено у $74,19\%$ больных туберкулезом. Большая часть больных была переведена в противотуберкулезный стационар, двое скончались.

У $1,2\%$ пациентов, поступивших с диагнозом пневмония (12 человек), после уточнения диагноза были выявлены другие заболевания: обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обострение хронического бронхита, тромбоэмболия легочной артерии, злокачественная лимфома переднего средостения с множественными метастазами в легкие.

Таким образом, внебольничная пневмония (ВБП) была диагностирована в $89,6\%$ случаев (896 больных из 1000), которые и были взяты нами в разработку. Госпитализированы в довакцинальном периоде 356 больных из 896, 540 – в период на фоне массовой иммунизации детей раннего возраста против ПИ.

Доля пневмоний средней степени тяжести и тяжелых, а также доля летальных исходов практически не различались в до- и поствакцинальном периодах. Однако на фоне массовой иммунизации детей раннего возраста и селективной иммунизации взрослых отмечалось снижение удельного веса осложненных пнев-

моний, как средней тяжести (с 11,24 до 5,93%; $\chi^2=8,19$, $p=0,004$), так и тяжелых (с 16,57 до 10,56%; $\chi^2=6,89$, $p=0,009$) (Рисунок 65).

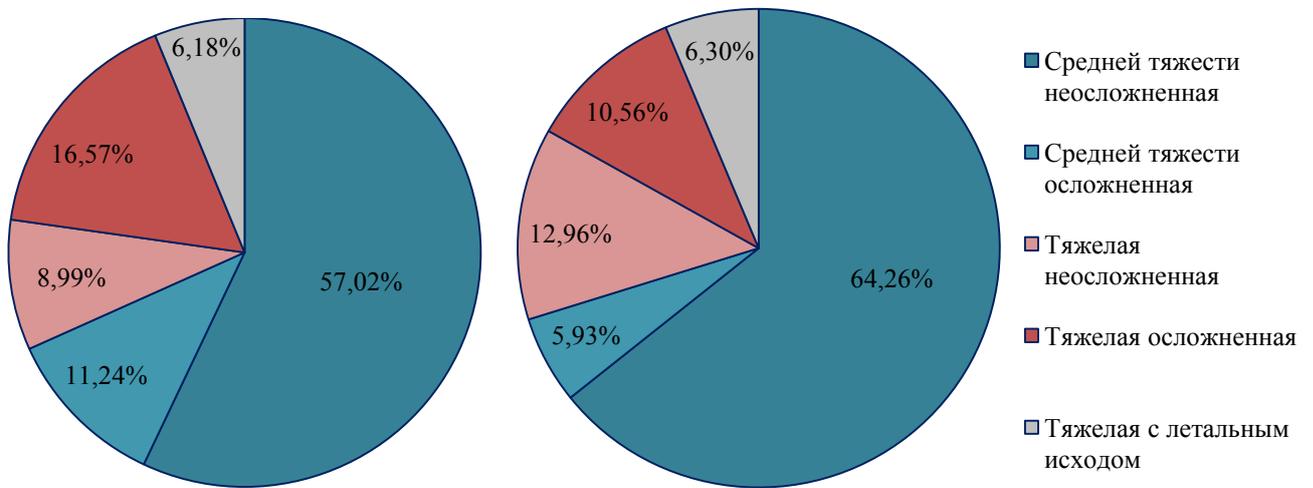


Рисунок 65 – Распределение случаев внебольничной пневмонии в зависимости от ее тяжести в довакцинальном периоде (слева) и на фоне иммунизации (справа), (%)

Никто из 896 больных с ВБП не был вакцинирован против пневмококковой инфекции. Сезонную вакцинацию против гриппа получили 3 человека, у данных больных отмечалась долевая (сегментарная) пневмония средней степени тяжести.

5.3.1 Характеристика случаев внебольничной пневмонии с летальным исходом

Из 896 пациентов с ВБП количество умерших составило 56 человек (6,25%), из них 39,29% были госпитализированы в довакцинальном периоде, а 60,71% – на фоне массовой иммунизации детей раннего возраста против ПИ.

Возраст умерших больных находился в диапазоне 54-102 года, среднее значение – $75,91 \pm 1,9$ года. Значимых различий в до- и поствакцинальном периодах не отмечалось ($74,05 \pm 3,29$ и $77,41 \pm 2,23$, соответственно ($t=0,85$, $p=0,430$)). Большинство больных (80,36%) были в возрасте старше 65 лет.

У 85,71% пневмония была полисегментарной, более чем в половине случаев (60,71%) – двусторонней. Значимых различий в распространенности процесса в период до начала массовой иммунизации и на ее фоне не отмечалось.

Наиболее частыми осложнениями являлись тяжелая дыхательная недостаточность и септический шок (Рисунок 66). Удельный вес развившихся осложнений в до- и поствакцинальном периодах существенно не различался.

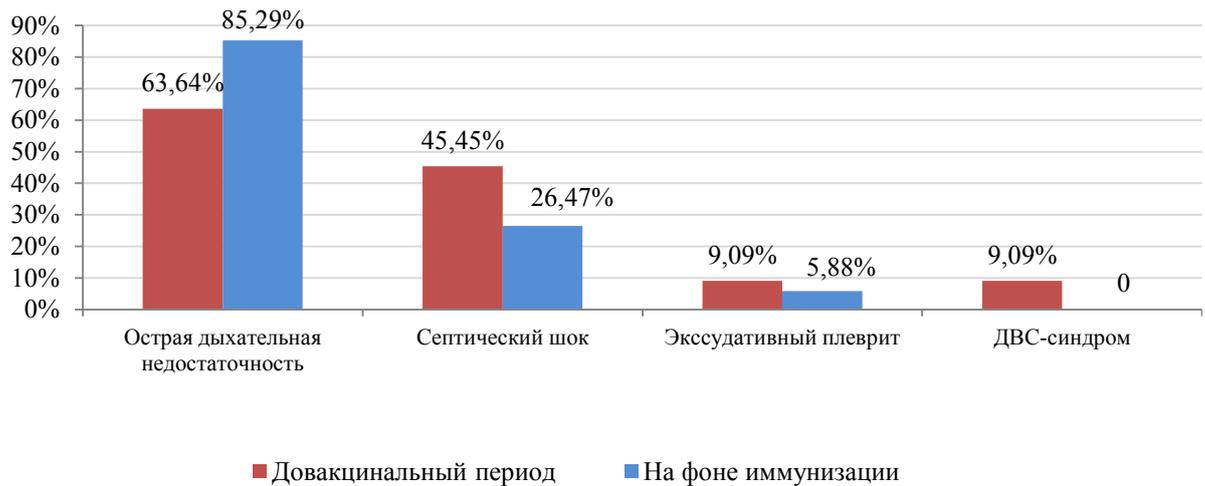


Рисунок 66 – Осложнения ВВП с летальным исходом у взрослых больных в довакцинальном периоде (n=22) и на фоне иммунизации (n=34), (%)

Причиной смерти явилась легочно-сердечная либо полиорганная недостаточность; в 5,36% случаев развился отек головного мозга. У 32,14% больных смерть наступила в 1-е сутки после поступления в стационар, у 35,71% – в течение 3-7 суток с момента госпитализации.

У всех умерших (100%) имелись фоновые и сопутствующие заболевания (Рисунок 67). Наиболее распространенными были заболевания сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца, осложненная хронической сердечной недостаточностью; артериальная гипертензия. У 19,64% умерших больных в анамнезе имел место острый инфаркт миокарда. Распространенность заболеваний данной группы не различалась в довакцинальном периоде и на фоне иммунизации.

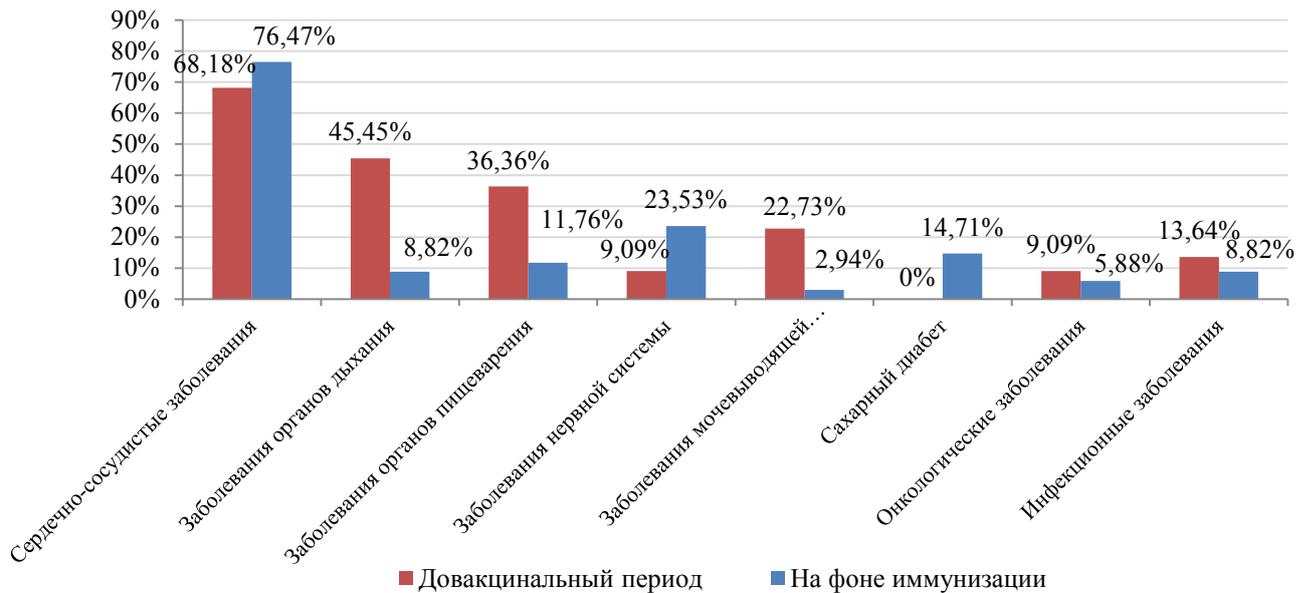


Рисунок 67 – Характеристика преморбидного фона у взрослых больных ВБП с летальным исходом в довакцинальный период (n=22) и на фоне иммунизации (n=34), (%)

Фоновые заболевания органов дыхания значительно чаще ($\chi^2=10,05$, $p=0,002$) встречались в период до начала массовой иммунизации (Рисунок 67), в их структуре преобладала ХОБЛ. Среди заболеваний органов пищеварения преобладали хронический панкреатит и желчекаменная болезнь; двое умерших страдали циррозом печени на фоне хронического гепатита С. Заболевания данной группы чаще отмечались у больных, госпитализированных в довакцинальный период ($\chi^2=4,8$, $p=0,028$) (Рисунок 68). В структуре заболеваний мочевыводящей системы отмечались поликистоз почек, хронический пиелонефрит и мочекаменная болезнь, нервной системы – хроническая ишемия мозга, эпилепсия и болезнь Паркинсона. Патология органов мочевыводящей системы чаще диагностировалась в довакцинальный период ($\chi^2=5,47$, $p=0,019$) (Рисунок 67).

В целом, 53,57% умерших пациентов страдали при жизни тремя и более хроническими заболеваниями, 2/5 пациентов (37,5%) имели две хронических патологии. Среднее количество сопутствующих заболеваний на 1 человека составило 2,47. Полученные результаты подтверждают правомочность отнесения лиц

пожилого возраста (старше 70 лет), имеющих хронические заболевания, включая сочетанную патологию, к группе риска летального исхода при ВБП.

Бактериологическое исследование мокроты было произведено у 37,5% больных, при этом положительный результат был получен в 95,24% случаев. Все представленные микроорганизмы были выделены в этиологически значимом количестве ($>10^6$ КОЕ/мл) (Таблица 28).

Таблица 28 – Видовой состав микрофлоры, выделенной из мокроты больных ВБП с летальным исходом

Микроорганизм	Довакцинальный период (n=10)		На фоне иммунизации (n=10)	
	Количество случаев обнаружения	%	Количество случаев обнаружения	%
<i>K. pneumoniae</i>				
- выделена в монокультуре	1	10	5	50
- выделена в ассоциации	1	10	1	10
- всего	2	20	6	60
<i>S. aureus</i>				
- выделен в монокультуре	0	0	2	20
- выделен в ассоциации	4	40	0	0
- всего	4	40	2	20
<i>P. aeruginosa</i>				
- выделена в монокультуре	0	0	0	0
- выделена в ассоциации	2	20	1	10
- всего	2	20	1	10
<i>A. baumannii</i>				
- выделен в монокультуре	0	0	0	0
- выделен в ассоциации	3	30	0	0
- всего	3	30	0	0
<i>E. faecalis</i>				
- выделен в монокультуре	0	0	0	0
- выделен в ассоциации	1	10	0	0
- всего	1	10	0	0
<i>C. albicans</i>				
- выделена в монокультуре	0	0	0	0
- выделена в ассоциации	4	40	1	10
- всего	4	40	1	10
Зеленящие стрептококки (<i>S. mitis</i>)				
- выделены в монокультуре	0	0	1	10
- выделены в ассоциации	2	20	1	10
- всего	2	20	2	20

Практически в половине случаев из мокроты больных были выделены ассоциации микроорганизмов, представленные как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями, часто в сочетании с дрожжеподобными грибами рода *Candida* (Таблица 28). Обращает на себя внимание высокая частота обнаружения *K. pneumoniae*, преимущественно в поствакцинальном периоде, при этом 3 выделенных штамма из 8 (37,5%) являлись БЛРС-продуцентами. В довакцинальном периоде, в отличие от поствакцинального, в мокроте выявлялись *A. baumannii* и дрожжеподобные грибы рода *Candida*.

У 50% больных проводилось бактериологическое исследование крови, его результаты во всех случаях были отрицательными. Ни в одном случае из числа умерших пациентов с ВБП не был обнаружен *S. pneumoniae*.

5.3.2 Характеристика случаев внебольничной пневмонии с выздоровлением

Выздоровевшие пациенты с ВБП (840 человек) находились в возрасте от 15 до 99 лет, средний возраст составил $52,75 \pm 0,69$ года. В довакцинальный период было госпитализировано 325 больных (38,69%), в поствакцинальный – 515 (61,31%). Средний возраст пациентов был выше в поствакцинальном периоде: $55,86 \pm 1,12$ против $52,69 \pm 1,09$ ($t=2,03$, $p=0,043$).

Продолжительность госпитализации незначительно сократилась с $17,33 \pm 0,43$ койко-дня в довакцинальном периоде до $16,48 \pm 0,34$ койко-дня в поствакцинальном ($t=1,55$, $p=0,172$).

5.3.2.1 Характеристика случаев внебольничной пневмонии средней степени тяжести

Осложненные и неосложненные случаи среднетяжелой ВБП за весь анализируемый период ($n=622$) диагностировались в соотношении 1:8. До начала мас-

совой иммунизации данное соотношение составило 1:5, на ее фоне – 1:11 (Рисунок 68). Средний возраст больных неосложненной внебольничной пневмонией составил $49,79 \pm 0,86$ года, существенно различаясь в до- и поствакцинальном периодах: $49,64 \pm 1,38$ и $53,41 \pm 1,08$, соответственно ($t=2,15$, $p=0,032$). Продолжительность госпитализации при неосложненной ВБП не изменилась, составив $14,95 \pm 0,36$ и $15,2 \pm 0,29$ койко-дня в до- и поствакцинальном периоде, соответственно.

У 65,64% пациентов имелись фоновые и сопутствующие заболевания (Рисунок 68) в количестве от 1 до 7, в большинстве случаев – не более двух, среднее количество заболеваний составило в довакцинальный период $1,49 \pm 0,11$, в поствакцинальный – $1,4 \pm 0,07$ на человека ($t=0,69$, $p=0,516$). У $\frac{1}{3}$ больных (34,07%) имелось 3 и более хронических патологий.

Распространенность и структура фоновых и сопутствующих заболеваний не имели статистически значимых различий в периоды до начала массовой иммунизации и на фоне ее проведения.

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных старше 45 лет преобладала артериальная гипертензия, в большинстве случаев в сочетании с ишемической болезнью сердца. В числе болезней органов дыхания лидировал хронический бронхит. Заболевания ЛОР-органов были представлены в подавляющем большинстве синуситом, реже – средним отитом. В патологии нервной системы преобладали хроническая ишемия мозга и эпилепсия; пищеварительной системы – гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и желчекаменная болезнь; мочевыводящей системы – хронический пиелонефрит. Среди имеющихся онкологических заболеваний преобладал рак легкого, далее в равных долях – рак молочной железы и кишечника.

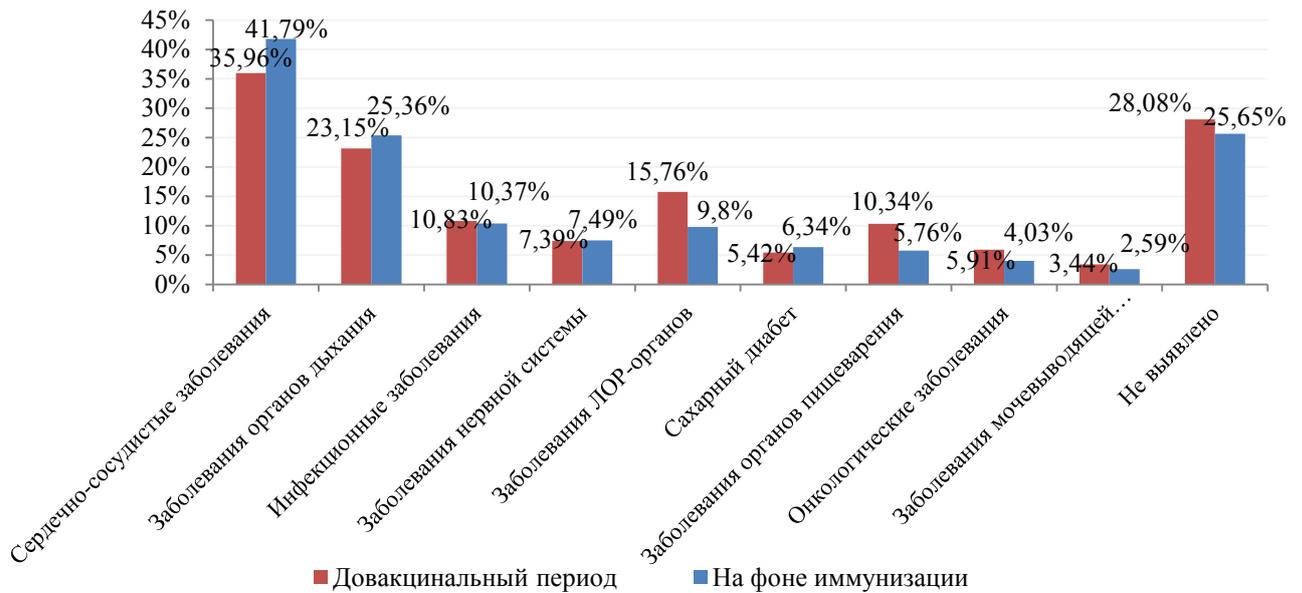


Рисунок 68 – Характеристика преморбидного фона у взрослых больных с неосложненным течением ВВП средней тяжести в довакцинальном периоде (n=203) и на фоне иммунизации (n=347), (%)

Удельный вес сопутствующих инфекционных заболеваний составил 10,54% и не имел существенных различий в до- и поствакцинальном периодах. Преобладали ВИЧ-инфекция и парентеральные гепатиты (Рисунок 69). Наличие данных заболеваний, как правило, было связано с внутривенным употреблением наркотических препаратов.

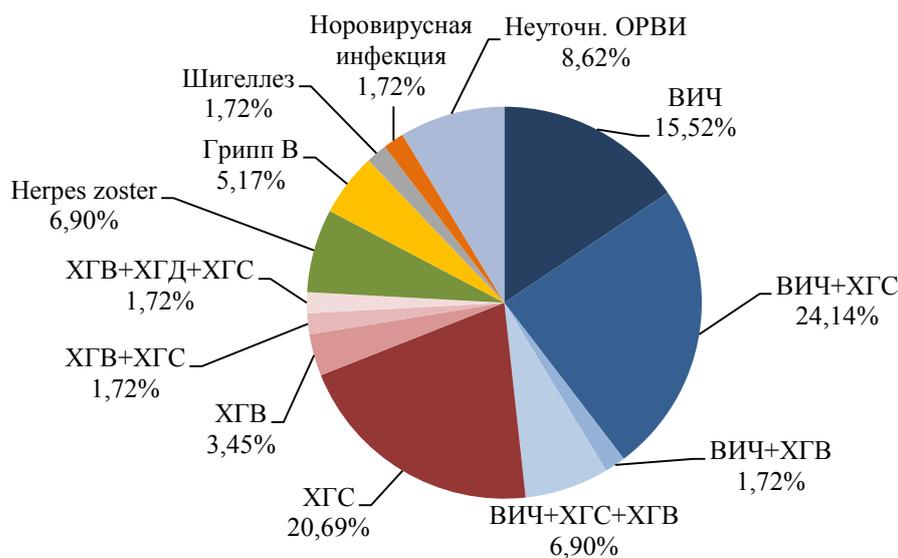


Рисунок 69 – Структура сопутствующих инфекционных заболеваний у взрослых больных с неосложненным течением ВВП средней тяжести (%), (n=58)

ВБП средней тяжести протекала с осложнениями у 72 человек. Средний возраст больных составил $60,44 \pm 2,01$ года и не имел существенных различий в до- и поствакцинальном периодах ($58,65 \pm 2,9$ и $62,69 \pm 2,68$, соответственно ($t=1,02$, $p=0,346$)). Среди осложнений преобладал экссудативный плеврит, несколько чаще встречающийся в поствакцинальном периоде ($\chi^2=3,84$, $p=0,050$) (Рисунок 70). Продолжительность госпитализации также не имела значимых различий в до- и поствакцинальном периодах ($17,06 \pm 1,59$ против $17,35 \pm 1,29$ койко-дня).

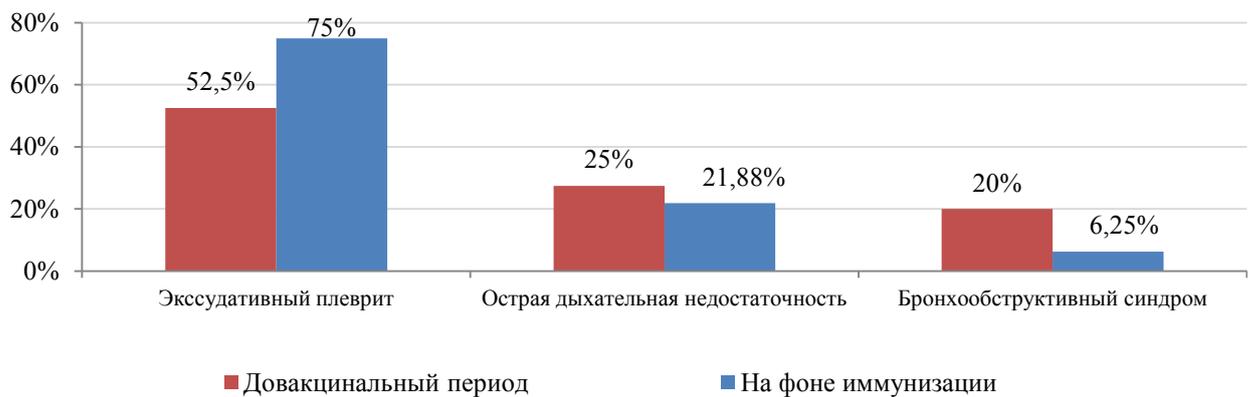


Рисунок 70 – Осложнения ВБП средней тяжести у взрослых больных в довакцинальном периоде ($n=40$) и на фоне иммунизации ($n=32$)

У 81,94% пациентов с осложненной среднетяжелой пневмонией имелись фоновые и сопутствующие заболевания (Рисунок 71), из них у 45,76% – в количестве 3 и более. Среднее количество сопутствующих заболеваний на 1 человека составило 2,26 и существенно не различалось до начала универсальной вакцинации и на фоне ее проведения.

Значимых различий в структуре фоновых и сопутствующих заболеваний в анализируемые периоды не отмечалось. У больных, госпитализированных в поствакцинальный период, несколько реже встречалась патология нервной и мочевыводящей систем, инфекционные заболевания, и несколько чаще – онкологические заболевания.

Так же, как и в других группах больных пневмонией, преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, среди которых лидировала артериальная гипертензия. Среди болезней органов дыхания преобладала ХОБЛ. Болезни нервной

системы в основном были представлены хронической ишемией мозга; пищеварительной и мочевыводящей систем – язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, и мочекаменной болезнью, соответственно. Онкологические заболевания почти во всех случаях были представлены злокачественными процессами органов дыхания (рак легкого или верхнедолевого бронха). Указаний на наличие сопутствующих ЛОР-заболеваний в историях болезни пациентов не было.

Количество больных с сопутствующей инфекционной патологией было невелико – 5 человек, из них трое ВИЧ-инфицированных, 1 больной описторхозом и 1 – эпидемическим паротитом.

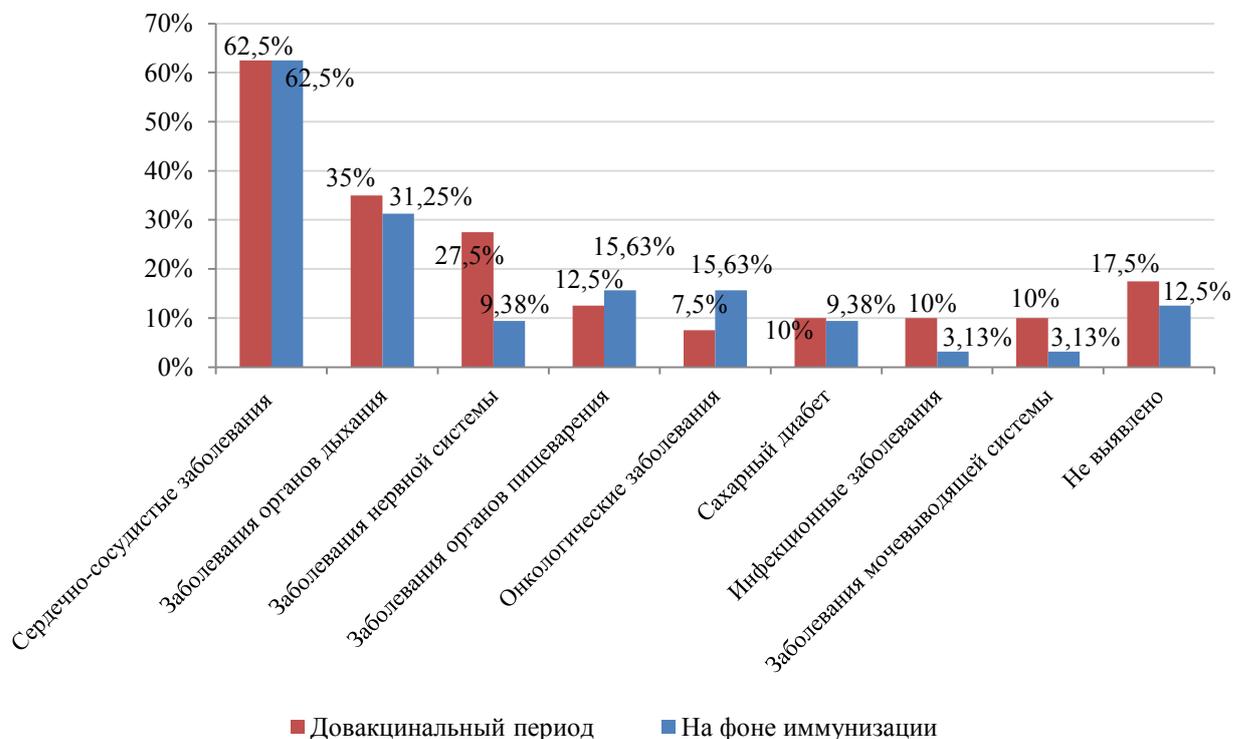


Рисунок 71 – Характеристика преморбидного фона у взрослых больных с осложненным течением ВБП средней тяжести в довакцинальном периоде (n=40) и на фоне иммунизации (n=32)

В 65,11% у больных ВБП средней тяжести было произведено бактериологическое исследование мокроты, из них в 90,62% (91,45% в довакцинальном периоде и 89,77% – в поствакцинальном) получен положительный результат (Таблица

29). Все представленные в таблице микроорганизмы были выделены в количестве 10^6 КОЕ/мл и более.

В подавляющем большинстве случаев из мокроты больных были выделены не имеющие этиологического значения оральные стрептококки, как в монокультуре, так и в ассоциациях с другими бактериями и дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Грибы рода *Candida* были обнаружены в 40,33% положительных образцов (Таблица 29). Их видовой состав был в 91,21% представлен *C. albicans*, 6,08% – *C. crusei*, 2,03% – *C. glabrata*, 0,68% – *C. tropicalis*. В основном грибы выделялись от пациентов старше 60 лет; при обнаружении *Candida* у более молодых больных обычно имелись фоновые заболевания органов дыхания (ХОБЛ, хронический бронхит и др.), либо наркозависимость в сочетании с ВИЧ инфекцией, хроническими гепатитами В и С.

Энтеробактерии были выделены от 8,99% больных, чаще пожилого возраста, страдающих хроническими бронхолегочными заболеваниями. Почти в 40% случаев пневмония, вызванная энтеробактериями, отличалась затяжным течением, 36,36% выявленных энтеробактерий являлись продуцентами БЛРС.

Неферментирующие грамотрицательные бактерии были получены в 8,45%, из них в 4 случаях – в ассоциации с энтеробактериями. Как правило, данные микроорганизмы присутствовали у пожилых больных, страдающих хроническим обструктивным бронхитом, ХОБЛ, бронхиальной астмой.

S. aureus был выявлен в 3,27%, в трех случаях он являлся MRSA. Наличие MRSA отмечалось у двух наркозависимых пациентов молодого возраста и одного пожилого больного, страдающего хроническим обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой, хронической сердечной недостаточностью на фоне аортального стеноза. *S. pneumoniae* был выделен всего в 3 случаях (0,82% от всех положительных образцов).

Достоверных различий видового состава микрофлоры в до- и поствакцинальном периоде не отмечалось, за исключением *E. aerogenes*, зеленающих стрептококков и грибов рода *Candida*. Первые чаще встречались в довакцинальном периоде, а последние – в поствакцинальном (Таблица 29).

Таблица 29 – Видовой состав микрофлоры, выделенной из мокроты больных ВБП средней тяжести (n=367)

Микроорганизм	Довакцинальный период (n=129)		На фоне иммунизации (n=238)	
	Количество случаев обнаружения	%	Количество случаев обнаружения	%
<i>K. pneumoniae</i>				
- выделена в монокультуре	2	1,55	4	1,68
- выделена в ассоциации	6	4,65	12	5,04
- всего	8	6,20	16	6,72
<i>A. baumannii</i>				
- выделен в монокультуре	2	1,55	3	1,26
- выделен в ассоциации	4	3,10	10	4,20
- всего	6	4,65	13	5,46
<i>P. aeruginosa</i>				
- выделена в монокультуре	2	1,55	5	2,10
- выделена в ассоциации	3	2,33	2	0,84
- всего	5	3,88	7	2,94
<i>S. aureus</i>				
- выделен в монокультуре	1	0,78	1	0,42
- выделен в ассоциации	5	3,88	5	2,1
- всего	6	4,65	6	2,52
<i>E. aerogenes</i>				
- выделен в монокультуре	2	1,55	0	0,00
- выделен в ассоциации	3	2,33	1	0,42
- всего	5	3,88	1	0,42
				$p^{1,3}=0,014$
<i>E. coli</i>				
- выделена в монокультуре	0	0,00	0	0,00
- выделена в ассоциации	1	0,78	2	0,84
- всего	1	0,78	2	0,84
<i>S. pneumoniae</i>				
- выделен в монокультуре	2	1,55	1	0,42
- выделен в ассоциации	0	0,00	0	0,00
- всего	2	1,55	1	0,42
Дрожжеподобные грибы р. <i>Candida</i> (<i>C. albicans</i>)				
- выделены в монокультуре	4	3,10	7	2,94
- выделены в ассоциации	59	45,74	78	32,77
- всего	63	48,84	85	35,71
				$p^{1,3}=0,014$
Зеленящие стрептококки				
- выделены в монокультуре	57	44,19	120	50,42
- выделены в ассоциации	65	50,39	79	33,19
- всего	122	94,57	199	83,61
				$p^{1,3}=0,002$

5.3.2.2 Характеристика случаев тяжелой внебольничной пневмонии

Соотношение осложненных и неосложненных случаев тяжелой ВБП (n=218) составило 1,14:1 (1,8:1 в довакцинальном периоде и 0,8:1 в поствакцинальном). Продолжительность госпитализации в поствакцинальном периоде существенно снизилась с $22,64 \pm 1,04$ до $19,83 \pm 0,96$ койко-дня, ($t=1,99$, $p=0,048$).

Средний возраст больных неосложненной тяжелой ВБП (n=102) составил $58,37 \pm 2,06$ года; в поствакцинальном периоде он был незначительно выше, чем в довакцинальном – $60,24 \pm 2,43$ против $54,28 \pm 3,82$ ($t=1,32$, $p=0,236$). Длительность госпитализации в поствакцинальном периоде снизилась с $21,38 \pm 1,28$ до $18,31 \pm 0,85$ койко-дня ($t=2$, $p=0,048$).

Фоновые и сопутствующие заболевания были выявлены у 86,27% пациентов в среднем количестве 2,35 на одного больного. Среднее число заболеваний в расчете на одного пациента в до- и поствакцинальный периоды существенно не различалось ($2,37 \pm 0,27$ и $2,34 \pm 0,16$, соответственно ($t=0,10$, $p=0,927$)). У 52,27% больных число фоновых и сопутствующих заболеваний составило 3 и более.

Структура фоновых и сопутствующих заболеваний не имела значимых различий за исключением инфекционной патологии, более распространенной среди пациентов, госпитализированных в довакцинальном периоде ($\chi^2=5,42$, $p=0,020$) (Рисунок 72). Как до начала массовой иммунизации, так и на ее фоне преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, в большинстве случаев представленные артериальной гипертензией в сочетании с ИБС. Среди болезней органов дыхания лидировала ХОБЛ. Эндокринные заболевания были представлены только сахарным диабетом; онкологические заболевания почти в 50% – раком легкого. Нозологическая структура заболеваний других органов и систем не отличалась от описанной выше у пациентов с ВБП средней тяжести.

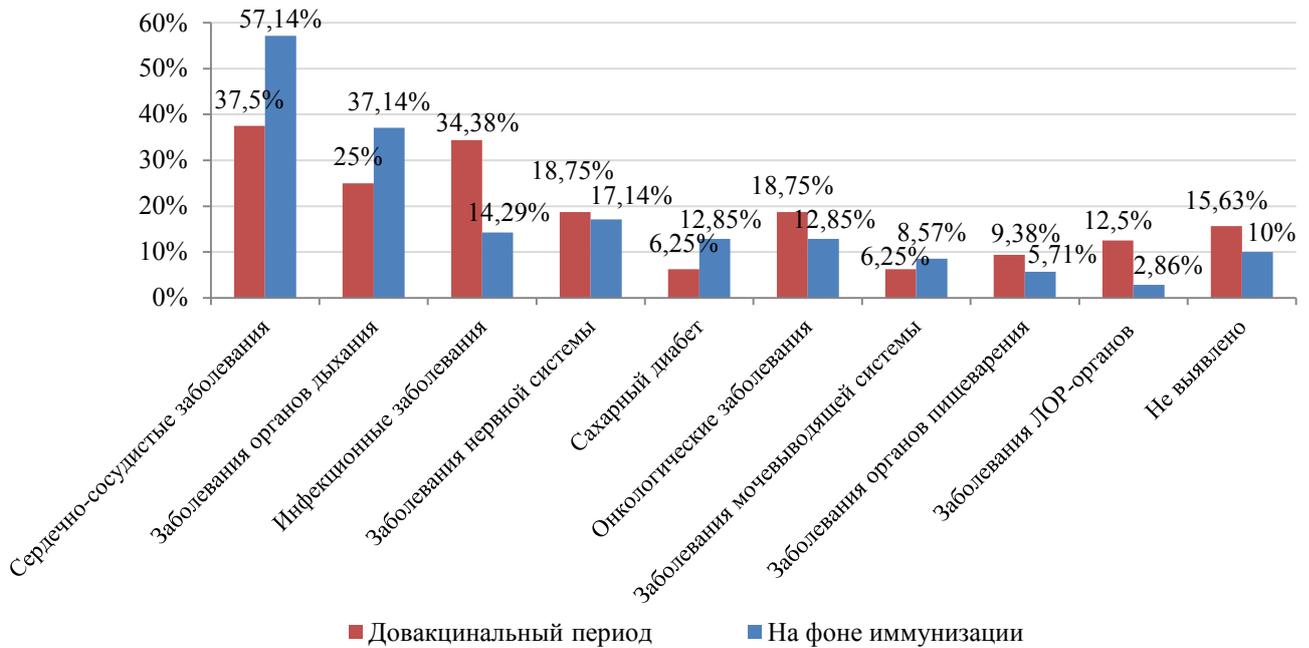


Рисунок 72 – Характеристика преморбидного фона у взрослых больных с неосложненным течением тяжелой ВБП в довакцинальный период (n=32) и на фоне иммунизации (n=70), (%)

Сопутствующие инфекционные заболевания в основном были представлены ВИЧ-инфекцией и парентеральными гепатитами (Рисунок 73).

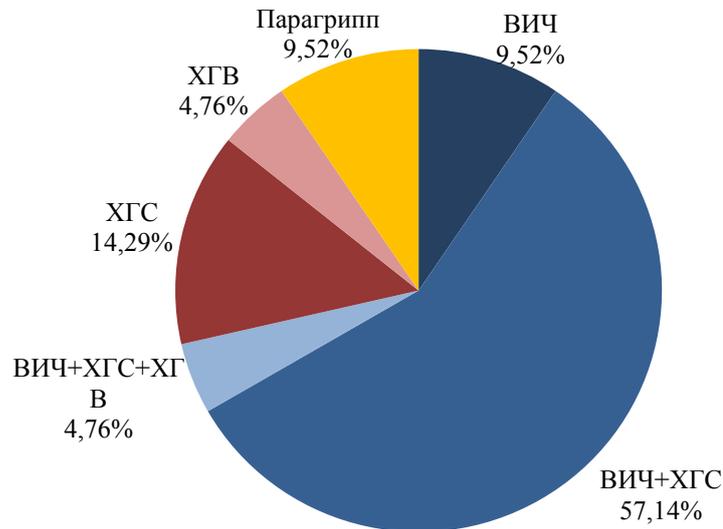


Рисунок 73 – Клинико-этиологическая структура сопутствующих инфекционных заболеваний у взрослых больных с неосложненным течением тяжелой ВБП (n=21)

Количество пациентов с осложненной тяжелой ВБП составило 116; средний возраст – $59,93 \pm 1,75$ года. Средний возраст больных, госпитализированных в поствакцинальный период, был существенно выше: $64,09 \pm 2,5$ против $55,92 \pm 2,37$ ($t=2,37$, $p=0,019$). Длительность госпитализации незначительно сократилась с $23,32 \pm 1,44$ койко-дня в довакцинальный период до $21,7 \pm 1,75$ койко-дня в поствакцинальный ($t=0,71$, $p=0,501$).

У 42,24% больных пневмония была двусторонней, при этом, как правило, полисегментарной; значимых различий в до- и поствакцинальном периодах не отмечалось.

Преобладающим осложнением являлась дыхательная недостаточность (Рисунок 74). Структура осложнений в до- и поствакцинальном периоде существенно не различалась.

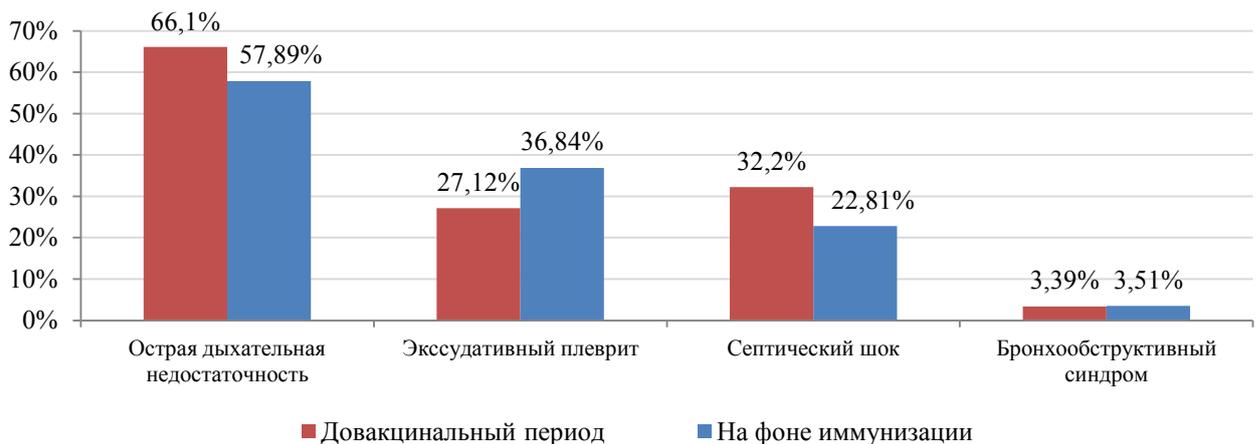


Рисунок 74 – Осложнения тяжелой ВБП у взрослых в довакцинальном периоде ($n=59$) и на фоне иммунизации ($n=57$), (%)

В 90,52% случаев у больных осложненной тяжелой ВБП имелись фоновые и сопутствующие заболевания, среднее их количество составило 2,59 на человека и не имело значимых различий в до- и поствакцинальный периоды. У 54,29% пациентов количество заболеваний составило 3 и более.

Заболевания сердечно-сосудистой системы наблюдались более чем у половины больных, в большинстве случаев имелась артериальная гипертензия в сочетании с ишемической болезнью сердца (Рисунок 75). Среди заболеваний органов

дыхания преобладала ХОБЛ. Среди заболеваний нервной системы отмечались: хроническая ишемия мозга, неврологические последствия острого нарушения мозгового кровообращения, болезнь Паркинсона, олигофрения. Среди заболеваний пищеварительной системы преобладали язвенная болезнь желудка и ДПК, желчекаменная болезнь. Онкологические процессы имели разнообразную локализацию: легкие, молочная железа, желудок, предстательная железа, тело матки.

Статистически значимых различий в нозологической структуре фоновых и сопутствующих заболеваний в до- и поствакцинальный периоды не отмечалось (Рисунок 75).

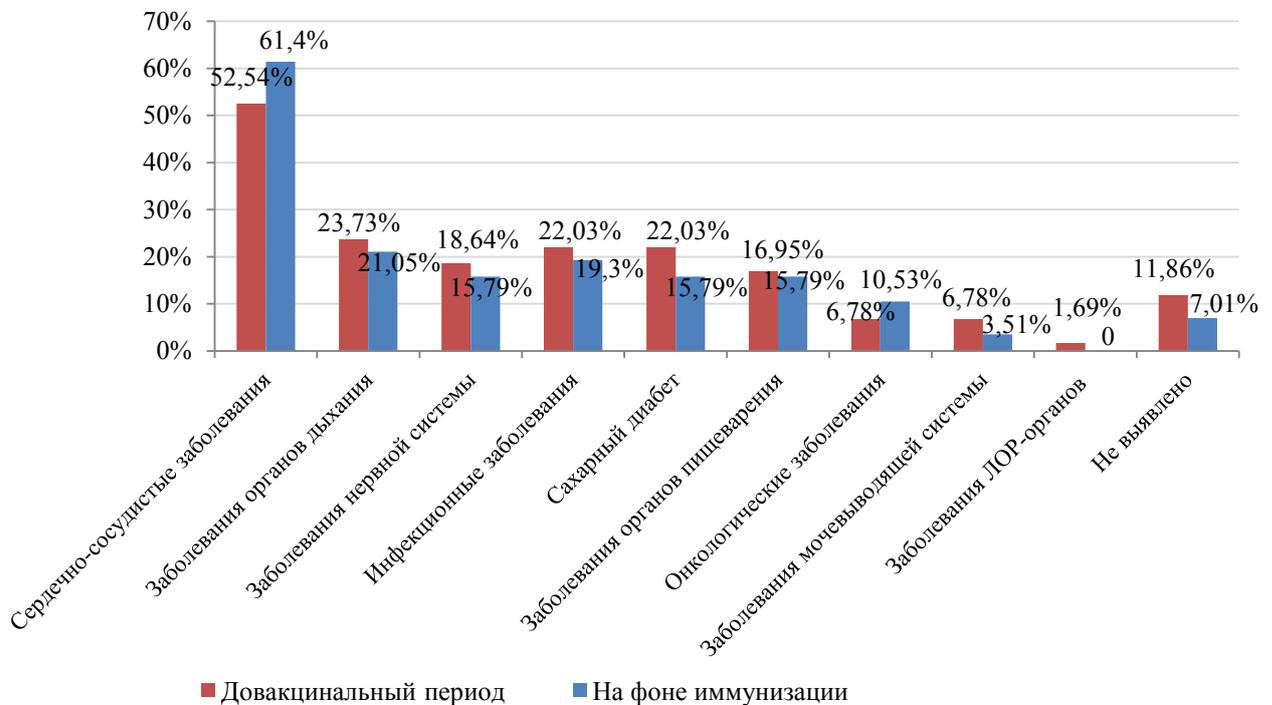


Рисунок 75 – Характеристика преморбидного фона у взрослых больных с осложненной тяжелой ВБП в довакцинальный период (n=59) и на фоне иммунизации (n=57)

Инфекционные заболевания были выявлены у 24 больных, преобладали ВИЧ-инфекция и парентеральные гепатиты (Рисунок 76).

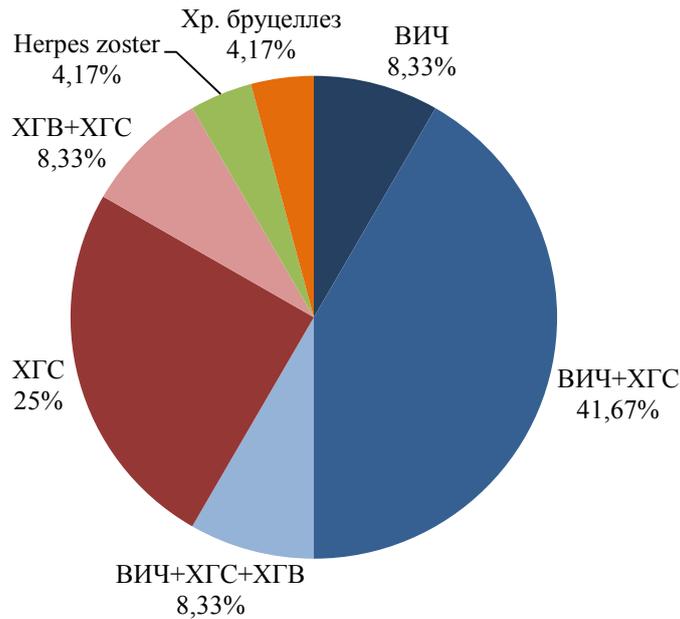


Рисунок 76 – Клинико-этиологическая структура сопутствующих инфекционных заболеваний у взрослых с осложненной тяжелой ВБП (%); (n=24)

Бактериологическое исследование мокроты было произведено у 65,14% больных тяжелой ВБП. В 15,6% проводилось бактериологическое исследование крови. Бактерии были выделены из мокроты в 89,44% (Таблица 30); все микроорганизмы, указанные в таблице, обнаруживались в количестве, превышающем 10^6 КОЕ/мл. Исследование крови дало положительный результат у 2 больных из 34 (5,88%): в обоих случаях был выделен *S. epidermidis* (в 1 случае – MRSE и в 1 – MSSE). Данные больные являлись наркозависимыми, страдали ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С.

Наиболее часто при тяжелой ВБП выделялись грамположительные микроорганизмы и дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Грамположительные микроорганизмы в основном были представлены зелеными стрептококками – представителями нормальной микрофлоры полости рта (Таблица 30). Частота выделения *S. aureus* составила 7,09%; из выделенных культур две обладали метициллин-резистентностью: в одном случае MRSA был обнаружен в ассоциации с грамотрицательными бактериями у пожилого пациента с онкозаболеванием, в другом

MRSA был выделен от наркозависимого больного с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С.

Таблица 30 – Видовой состав микрофлоры, выделенной из мокроты взрослых больных с тяжелой ВБП (n=127)

Микроорганизм	Довакцинальный период (n=68)		На фоне иммунизации (n=59)	
	Количество случаев обнаружения	%	Количество случаев обнаружения	%
<i>K. pneumoniae</i>				
- выделена в монокультуре	1	1,47	5	8,47
- выделена в ассоциации	6	8,82	4	6,78
- всего	7	10,29	9	15,25
<i>A. baumannii</i>				
- выделен в монокультуре	1	1,47	1	1,69
- выделен в ассоциации	4	5,88	3	5,08
- всего	5	7,35	4	6,78
<i>S. aureus</i>				
- выделен в монокультуре	2	2,94	1	1,69
- выделен в ассоциации	3	4,41	3	5,08
- всего	5	7,35	4	6,78
<i>P. aeruginosa</i>				
- выделена в монокультуре	0	0,00	0	0,00
- выделена в ассоциации	3	4,41	0	0,00
- всего	3	4,41	0	0,00
<i>E. aerogenes</i>				
- выделен в монокультуре	1	1,47	0	0,00
- выделен в ассоциации	1	1,47	1	1,69
- всего	2	2,94	1	1,69
<i>E. coli</i>				
- выделена в монокультуре	0	0,00	1	1,69
- выделена в ассоциации	0	0,00	1	1,69
- всего	0	0,00	2	3,39
Дрожжеподобные грибы р. <i>Candida</i> (<i>C. albicans</i>)				
- выделены в монокультуре	3	4,41	0	0,00
- выделены в ассоциации	18	26,47	35	59,32
- всего	21	30,88	35	59,32
				$p^{1,3}=0,001$
Зеленящие стрептококки				
- выделены в монокультуре	22	32,35	18	30,51
- выделены в ассоциации	23	33,82	38	64,41
- всего	45	66,18	56	94,91
				$p^{1,3}=0,006^{-2}$

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* обнаруживались, в основном, в мокроте пожилых больных, страдающих хроническими заболеваниями органов дыхания. Энтеробактерии и неферментирующие грамотрицательные бактерии в подавляющем большинстве случаев выделялись от больных, страдающих бронхолегочными и онкологическими заболеваниями, и были обнаружены в 16,54 и 8,66%, соответственно (Таблица 30). 19,05% культур энтеробактерий (*K. pneumoniae*) являлись продуцентами БЛРС; 16,67% культур неферментирующих грамотрицательных бактерий (*P. aeruginosa*) – продуцентами МБЛ. Удельный вес энтеробактерий и грамотрицательных неферментирующих бактерий в до- и поствакцинальном периоде достоверно не различался.

S. pneumoniae не был выделен ни в одном случае.

Таким образом, внебольничная пневмония у взрослых характеризуется высокой летальностью, у $\frac{1}{3}$ больных летальный исход наступает в течение первых суток с момента госпитализации, что во многом свидетельствует о позднем обращении за медицинской помощью.

Группой риска заболеваемости ВБП и развития тяжелых клинических форм с осложненным течением являются пациенты 60 лет и старше. Наблюдается выраженная корреляционная зависимость количества тяжелых и осложненных форм ВБП, летальных исходов от возраста больных (Таблица 31).

Таблица 31 – Корреляционный анализ тяжести, распространенности процесса, количества летальных исходов и возраста больных ВБП (n=896)

Возраст, лет	Кол-во случаев ВБП всего	Кол-во случаев тяжелой ВБП	Коэфф-т корреляции	Возраст, лет	Кол-во случаев ВБП всего	Кол-во случаев затяжного течения ВБП	Коэфф-т корреляции
1	2	3	4	5	6	7	8
15-19	28	3	0,995	15-19	28	3	0,959
20-29	90	18	R2 0,993 p=0,002 ⁻¹	20-29	90	18	R2 0,926 p=0,009
30-39	122	26		30-39	122	37	
40-49	95	23		40-49	95	18	
50-59	114	26		50-59	114	34	
60-102	447	178		60-102	447	79	

1	2	3	4	5	6	7	8
15-19	28	6	0,996	15-19	28	0	0,979
20-29	90	15		20-29	90	0	
30-39	122	30	R2 0,996	30-39	122	0	R2 0,991
40-49	95	25	$p=0,001^{-1}$	40-49	95	1	$p=0,004^{-1}$
50-59	114	34		50-59	114	4	
60-102	447	163		60-102	447	51	

Основным осложнением ВБП средней тяжести является экссудативный плеврит, встречающийся при этом значительно реже, чем при тяжелой пневмонии ($\chi^2=10,94$, $p=0,009^{-1}$). При тяжелых формах ВБП, в том числе с летальным исходом, преобладающим осложнением является острая дыхательная недостаточность ($\chi^2=156$ и $349,2$, соответственно, $p=0,000$) (Рисунок 77).

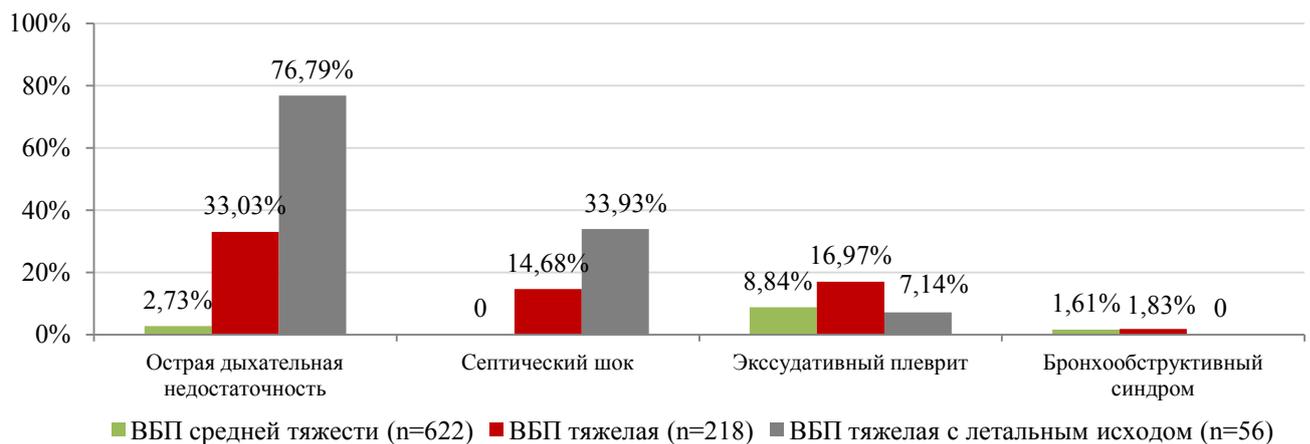


Рисунок 77 – Основные осложнения среднетяжелой и тяжелой ВБП у взрослых (n=896)

У большинства больных ВБП (74,67%) имелись сопутствующие заболевания, среди которых лидировали болезни сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем, а также инфекционная патология (Рисунок 78).

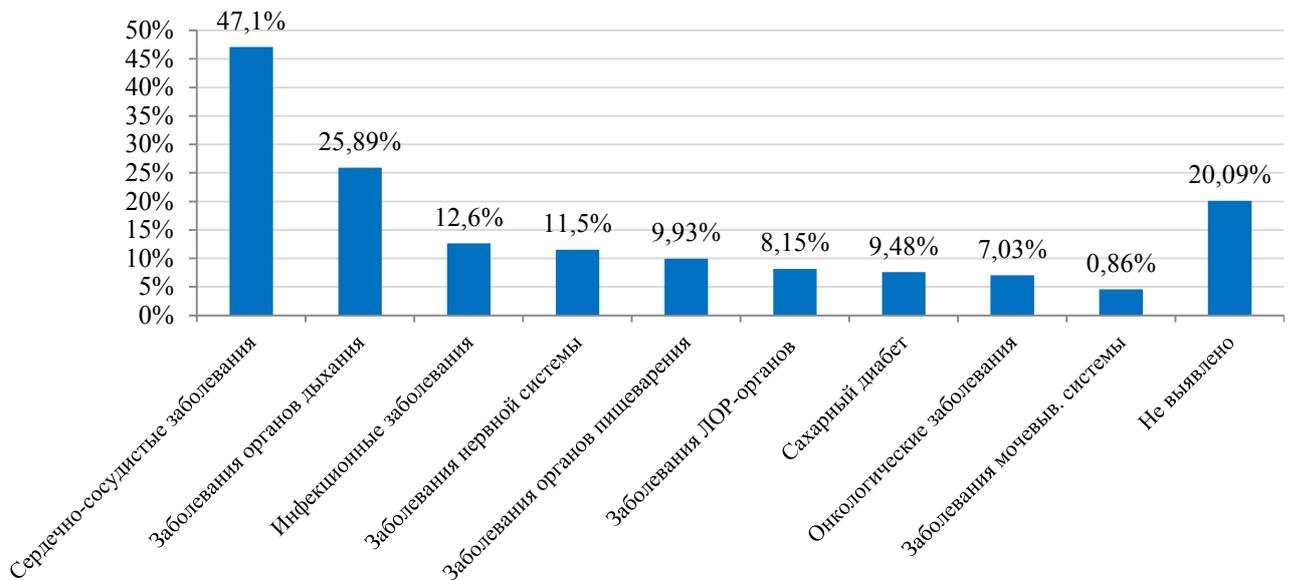


Рисунок 78 – Характеристика преморбидного фона у взрослых с ВБП (n=896)

У больных тяжелой пневмонией частота встречаемости фоновых и сопутствующих заболеваний была существенно выше, как и их количество в расчете на одного больного (Таблица 32). Пациенты с осложненной ВБП средней тяжести и тяжелой ВБП значительно чаще страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы. При осложненных формах пневмонии чаще встречалась хроническая сердечная недостаточность. В структуре заболеваемости органов дыхания также имелись различия: доля больных ХОБЛ была достоверно выше при тяжелой пневмонии, а среди пациентов со среднетяжелой ВБП чаще встречался хронический бронхит.

Сахарный диабет чаще встречался у больных тяжелой осложненной пневмонией (Таблица 32). Значительно выше среди больных тяжелой ВБП были распространены сопутствующие инфекционные заболевания, среди которых в основном отмечались ВИЧ-инфекция и хронический гепатит С (в большинстве случаев – в сочетании).

Среди умерших больных значительно чаще встречались заболевания пищеварительной и мочевыводящей систем с преобладанием желчекаменной и мочекаменной болезни, соответственно.

Таблица 32 – Сравнительная характеристика частоты встречаемости фоновых и сопутствующих заболеваний у взрослых с ВБП (n=896)

Показатель	ВБП средней тяжести неосложненная (n=550)	ВБП средней тяжести осложненная (n=72)	ВБП тяжелая неосложненная (n=102)	ВБП тяжелая осложненная (n=116)	ВБП тяжелая, летальный исход (n=56)
1	2	3	4	5	6
Средний возраст, лет	49,79±0,86	60,44±2,01 $p^{1,2}=0,001^{-3}$	58,37±2,06 $p^{1,3}=0,001^{-3}$	59,93±1,75 $p^{1,4}=0,002^{-4}$	75,91±1,9 $p^{1,5}=0,001^{-4}$ $p^{2,5}=0,002^{-4}$ $p^{3,5}=0,002^{-4}$ $p^{4,5}=0,003^{-4}$
Доля больных, имеющих фоновые и сопутствующие заболевания, %, из них:	65,64	81,94 $p^{1,2}=0,006$	86,27 $p^{1,3}=0,004^{-2}$	90,52 $p^{1,4}=0,001^{-8}$	100,00 $p^{1,5}=0,001^{-8}$ $p^{2,5}=0,008^{-1}$ $p^{3,5}=0,004$ $p^{4,5}=0,010$
- доля больных, имеющих 3 и более заболеваний	34,07	45,76	52,27 $p^{1,3}=0,002$	54,29 $p^{1,4}=0,0002$	53,57 $p^{1,5}=0,005$
Доля больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, %, из них:	39,63	62,50 $p^{1,2}=0,002^{-1}$	50,98 $p^{1,3}=0,033$	56,90 $p^{1,4}=0,006^{-1}$	73,21 $p^{1,5}=0,001^{-7}$ $p^{3,5}=0,007$ $p^{4,5}=0,039$
- доля больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью, %	34,40	62,22 $p^{1,2}=0,005^{-1}$	44,23	74,24 $p^{1,4}=0,001^{-9}$ $p^{3,4}=0,009^{-1}$	78,04 $p^{1,5}=0,002^{-8}$ $p^{3,5}=0,001$
Доля больных с заболеваниями органов дыхания, %, из них:	24,54	33,33	33,33	22,41	23,21
- доля больных ХОБЛ, %	27,41	37,50	47,05 $p^{1,3}=0,028$	50,00 $p^{1,4}=0,023$	61,53 $p^{1,5}=0,011$
- доля больных хроническим бронхитом, %	43,7 $p^{1,5}=0,048$	25,00	26,47	30,77	15,38
- доля больных бронхиальной астмой, %	24,44	25,00	14,71	11,54	15,38

Окончание Таблицы 32

1	2	3	4	5	6
Доля больных с заболеваниями нервной системы, %	7,45	19,44 $p^{1,2}=0,007^{-1}$	17,64 $p^{1,3}=0,001$	17,24 $p^{1,4}=0,009^{-1}$	17,86 $p^{1,5}=0,008$
Доля больных с заболеваниями пищеварительной системы, %	7,45	13,88	6,86	16,38 $p^{1,4}=0,002$ $p^{3,4}=0,030$	21,43 $p^{1,5}=0,004^{-1}$ $p^{3,5}=0,007$
Доля больных сахарным диабетом, %	6,00	9,72	10,78	18,97 $p^{1,4}=0,004^{-8}$	8,93
Доля больных с заболеваниями мочевыводящей системы, %	2,91	6,94	7,84 $p^{1,3}=0,015$	5,17	10,71 $p^{1,5}=0,003$
Доля больных с инфекционными заболеваниями, %	10,36	6,94	20,59 $p^{1,3}=0,003$ $p^{2,3}=0,013$	20,69 $p^{1,4}=0,002$ $p^{2,4}=0,011$	10,71
Доля больных с онкологическими заболеваниями, %	4,73	11,11 $p^{1,2}=0,025$	14,71 $p^{1,3}=0,001^{-1}$	8,62	7,14

Таким образом, триггерами развития осложненных и тяжелых форм ВБП являются: наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы с имеющейся хронической сердечной недостаточностью, наличие хронической обструктивной болезни легких, хронических заболеваний нервной системы, онкологических заболеваний.

Риск наступления летального исхода увеличивается с возрастом больных и одновременным наличием патологии нескольких систем: сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочевыводящей.

Частота обнаружения в мокроте энтеробактерий (в основном, *K. pneumoniae*), неферментирующих грамотрицательных бактерий (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*) и золотистого стафилококка достоверно выше у больных ВБП с летальным исходом, что, вероятно, обусловлено присоединением госпитальной ин-

фекции (Таблица 33). Пневмококк среди больных ВБП выявлялся в единичных случаях.

Таблица 33 – Сравнительная характеристика этиологически значимой микрофлоры, выделенной из мокроты взрослых с ВБП (n=514)

Группы/виды микроорганизмов	ВБП средней тяжести (n=367)	ВБП тяжелая (n=127)	ВБП тяжелая, летальный исход (n=20)
Энтеробактерии, %	8,99	16,54 $p^{1,2}=0,019$	40,00 $p^{1,3}=0,001^{-2}$ $p^{2,3}=0,014$
Неферментирующие грамотрицательные бактерии, %	8,45	9,45	30,00 $p^{1,3}=0,001$ $p^{2,3}=0,009$
<i>S. aureus</i> , %	3,27	7,09	30,00 $p^{1,3}=0,003^{-8}$ $p^{2,3}=0,002$
<i>S. pneumoniae</i> , %	0,82	0,00	0,00

Результаты, полученные в аналитическом эпидемиологическом выборочном исследовании на группе больных с ВБП, выявили, что на фоне массовой иммунизации детей против пневмококковой инфекции каких либо значимых изменений в клинико-эпидемиологических проявлениях заболеваемости ВБП не произошло, что обусловлено незначительной долей *S. pneumoniae* в этиологической структуре пневмоний. Установленный факт отсутствия значимого влияния пневмококка в формировании пневмоний в 2015-2019 гг. объясняет также установленную нами ранее, при проведении популяционных исследований, закономерность – продолжающуюся тенденцию заболеваемости ВБП взрослых к росту при массовой иммунизации детей и отсутствие популяционного эффекта при иммунизации детей, который имел место при менингитах и ОГСО.

Согласно полученным данным *S. pneumoniae* является ведущим возбудителем острого гнойного среднего отита и гнойного бактериального менингита в популяции госпитализированных взрослых, что, очевидно, и обусловило во многом эффекты массовой иммунизации детей как на популяционном, так и на организменном уровнях.

Возбудителями внебольничной пневмонии у взрослых являлись, преимущественно, грамотрицательные бактерии (*K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*) и *S. aureus*, а *S. pneumoniae* был обнаружен лишь у 3х больных. Это, с одной стороны, объясняет отсутствие популяционного эффекта массовой иммунизации детей (глава 3) на когорте взрослых, а с другой, противоречит данным зарубежной и отечественной литературы о ведущей роли пневмококка в этиологии ВБП [Ошибка! Закладка не определена., Ошибка! Закладка не определена., 278, 306, 288, 306] , что диктует необходимость совершенствования этиологической диагностики ВБП и более углубленного исследования этой проблемы.

На фоне массовой иммунизации детей раннего возраста наблюдалось двукратное снижение удельного веса тяжелых пневмококковых менингитов среди взрослых, что объясняет существенное сокращение продолжительности госпитализации взрослых больных с ПМ на 7,83 койко-дня. В целом длительность стационарного лечения при гнойных бактериальных менингитах неменингококковой этиологии уменьшилась на 3,8 койко-дня.

Также почти в 2 раза среди взрослых пациентов снизилась распространенность двусторонних острых гнойных средних отитов, при этом число перфоративных отитов сократилось до единичных случаев. Соответственно, длительность стационарного лечения взрослых больных с ОГСО в поствакцинальном периоде уменьшилась на 1 койко-день.

Летальность при внебольничных пневмониях у взрослых на фоне массовой иммунизации детей осталась неизменной, но при этом произошло снижение удельного веса осложненных ВБП, как средней тяжести (в 1,9 раза), так и тяжелых форм (в 1,57 раза). Продолжительность госпитализации при тяжелых формах ВБП, соответственно, уменьшилась на 2,8 койко-дня.

При всех анализируемых нозоформах отмечался низкий уровень этиологической расшифровки, составивший при острых гнойных средних отитах лишь 19,5%, а при гнойных бактериальных менингитах – 56,4%. Наибольший процент этиологической расшифровки отмечался при внебольничной пневмонии (57,4%). Однако большая часть выявленных микроорганизмов относилась к условно-

патогенной микрофлоре полости рта и верхних дыхательных путей. Следовательно, объективно судить о спектре возбудителей и роли *S. pneumoniae* в развитии ВБП у взрослых не представлялось возможным.

Учитывая сказанное выше, а также отсутствие данных об актуальных серотипах пневмококка, циркулирующих на территории, нами на следующем этапе были проведены собственные, специально организованные исследования этиологической роли и серотипового пейзажа *S. pneumoniae* при основных клинических формах пневмококковой инфекции, включая носительство, в наиболее многочисленной группе риска по развитию пневмококковых заболеваний – у детей.

ГЛАВА 6 СЕРОТИПОВОЙ ПЕЙЗАЖ *S. PNEUMONIAE*
В ДОВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД И НА ФОНЕ ИММУНИЗАЦИИ
ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

6.1 Серотипы *S. pneumoniae* у здоровых детей в возрасте до 5 лет
в период до начала универсальной вакцинации против пневмококковой
инфекции

Исследование проводилось совместно с Красноярским городским управлением здравоохранения в рамках программы «Вакцинопрофилактика». На первом этапе (2011 г.) в исследование было включено 183 ребенка в возрасте от 2 мес. до 5 лет (средний возраст $2,7 \pm 0,33$ года), жителей г. Красноярска и Красноярского края, не вакцинированных против пневмококковой инфекции. Большинство детей находилось в организованных коллективах (68,31%), посещая детские сады либо являясь воспитанниками домов ребенка. На момент проведения исследования дети не страдали острыми инфекционными заболеваниями и не получали антибактериальную терапию.

Мазки из носоглотки забирались в период с мая по июнь 2011 г. Затем дети данной группы были вакцинированы ПКВ7 по схеме в зависимости от возраста: в случае начала вакцинации в возрасте 2-6 мес. применялась схема 3+1 (3 дозы с интервалом не менее 1 месяца и бустерная доза в возрасте 12 мес.); для детей 7-11 мес. – схема 2+1 (2 дозы с интервалом не менее 1 месяца и бустерная доза в возрасте 12 мес.); для детей 12-23 мес. – 2 дозы с интервалом не менее 2 месяцев; для детей старше двух лет – 1 доза вакцины. Через два года после начала вакцинации (май-декабрь 2013) у 171 ребенка из тех же организованных коллективов и возрастных групп вновь были взяты носоглоточные мазки.

За весь период наблюдения *S. pneumoniae* был выделен у 41,53% (147) обследованных детей. Преобладающими серотипами/серогруппами являлись 23F, 19А, 6АВ (Рисунок 79).

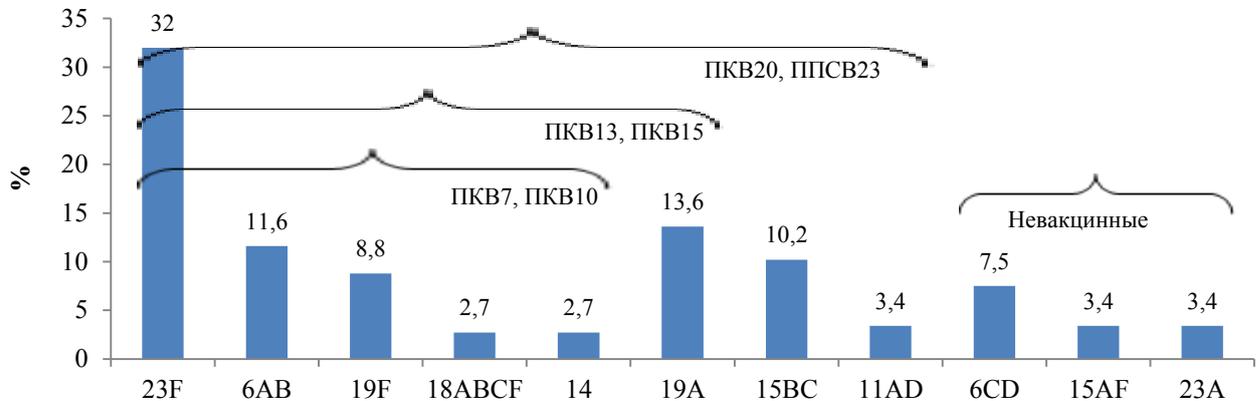


Рисунок 79 – Распределение серотипов *S. pneumoniae* у детей до 5 лет в довакцинальном периоде (n=147), (2011-2014 гг.)

Доля носителей *S. pneumoniae* среди детей, вакцинированных ПКВ7 и не вакцинированных против ПИ существенно различалась, составив 31,57% и 50,81%), соответственно ($\chi^2=13,48, p=0,002^{-1}$).

Среди штаммов *S. pneumoniae*, выделенных от невакцинированных детей, были выявлены представители 4 серогрупп и 5 серотипов (Таблица 34). Преобладающую роль играли серотипы 23F и 19F, входящие в состав ПКВ7 и составившие в совокупности 64,5%. У привитых ПКВ7 серотиповой пейзаж изменился в плане возникновения «невакцинного» типа 19А и серогруппы 11AD, не встречавшихся ранее, а также существенного увеличения доли серотипов 6АВ и 15BC (Таблица 34). В целом он был представлен 3 серогруппами и 2 серотипами, т.е. был менее разнообразен. «Вакцинный» серотип 23F отсутствовал полностью, а доля серотипа 19F несколько снизилась. Нетипируемые изоляты не встречались ни в одной из групп.

В целом, серотиповое соответствие составу ПКВ7 штаммов, полученных от привитых, наблюдалось на уровне 77,41%, от непривитых – 29,63%. В отношении ПКВ13 доля соответствия составила 77,41% и 62,96%, соответственно.

Таблица 34 – Серотипы *S. pneumoniae* в довакцинальном периоде (2011-2014 гг.) у здоровых детей до 5 лет, привитых ПКВ7 и не вакцинированных против ПИ

Серотип (серогруппа)	Невакцинированные (n=93)		Вакцинированные (n=54)	
	число штаммов	доля, %	число штаммов	доля, %
6AB	4	4,30	12	22,22 $p=0,007^{-1}$
6CD	5	5,38	7	12,96
11AD	0	0,00	4	7,41 $p=0,017$
14	4	4,30	0	0,00
15AF	5	5,38	0	0,00
15BC	6	6,45	9	16,67 $p=0,049$
18ABCF	4	4,30	0	0,00
19A	0	0,00	18	33,33 $p=0,003^{-10}$
19F	13	13,97	4	7,41
23A	5	5,38	0	0,00
23F	47	50,53 $p=0,002^{-11}$	0	0,00

6.2 Серотипы *S. pneumoniae* у здоровых детей в возрасте до 5 лет на фоне универсальной вакцинации против пневмококковой инфекции

Данная часть работы выполнена в рамках многоцентрового исследования особенностей пневмококковой инфекции SAPIENs [204]. Обследовались дети из организованных коллективов (детских садов) города Красноярск в возрасте от 1 до 5 лет включительно; средний возраст составил $4,15 \pm 0,93$ года. В исследование было включено 1000 детей. На момент взятия мазков из носоглотки обследуемые не имели инфекционных заболеваний и не получали антибактериальную терапию.

S. pneumoniae был обнаружен у 19,9% обследованных детей. Преобладающими серотипами/серогруппами являлись 19F, 6AB, 15BC и 11AD. Достаточно велика была доля «нетипируемых» изолятов (Рисунок 80).

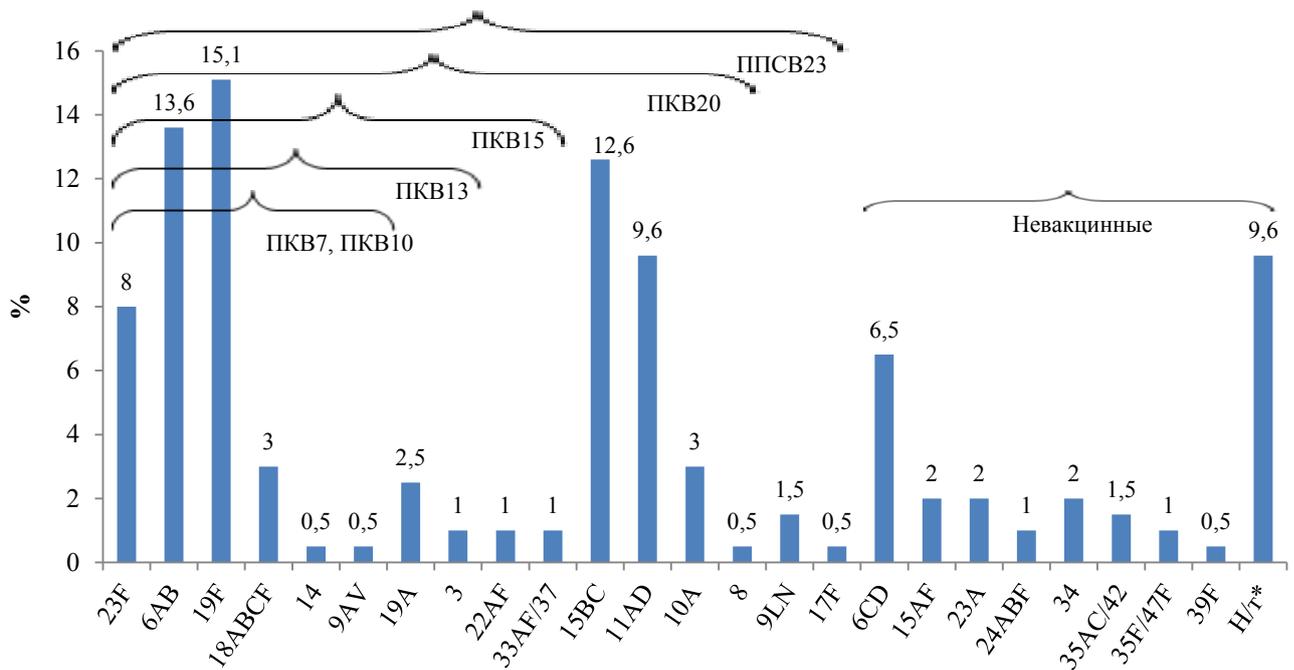


Рисунок 80 – Распределение серотипов *S. pneumoniae* у детей до 5 лет на фоне иммунизации (n=199), (2015-2019 гг.).

*Н/г – нетипируемые изоляты

642 ребенка из 1000 (64,2%) не были привиты против пневмококковой инфекции. 358 детей (35,8%) были вакцинированы ПКВ13, из них 5,31% (19 человек) – 3-кратно, 14,8% (53 человека) – 2-кратно, остальные – 79,89% (286 детей) – однократно.

Пневмококк был обнаружен у 22,9% непривитых (147 культур) и у 14,53% вакцинированных (52 культуры) ($\chi^2=17,02$, $p=0,004^{-2}$), что свидетельствует о значительном снижении распространенности носительства среди привитых против ПИ.

Количество серогрупп/серотипов *S. pneumoniae* у непривитых детей составило 10/11, у привитых – 9/4, т.е. среди вакцинированных серотиповой пейзаж был менее разнообразен, как и в довакцинальный период. Среди серогрупп/серотипов, выявленных у непривитых детей, преобладали 19F, 6AB, 15BC, 23F: все они, кроме 15BC, входят в состав ПКВ13. В целом, соответствие серотипам, входящим в состав ПКВ13, у непривитых составило 50,34%; ПКВ15 – 52,37%, ПКВ20 – 76,85%, ППСВ23 – 79,57%.

Среди привитых серотиповое соответствие ПКВ13 отмечалось лишь на уровне 26,92%; преобладали серогруппы/типы 15BC, 6AB, 11AD. Необходимо отметить, что у вакцинированных ПКВ13 отмечалось значимое снижение доли «вакцинного» серотипа 19F и появление типа 34 (Таблица 35). Соответствие составу ПКВ15, ПКВ20 и ППСВ23 наблюдалось на уровне 28,84% (ПКВ15) и 57,69% (ПКВ20 и ППСВ23). Доля нетипируемых изолятов *S. pneumoniae* была равнозначной.

Таблица 35 – Серотипы *S. pneumoniae* в период на фоне иммунизации (2015-2019 гг.) у здоровых детей до 5 лет, привитых ПКВ13 и не вакцинированных против ПИ

Серотип (серогруппа)	Невакцинированные (n=147)		Вакцинированные (n=52)	
	число штаммов	доля, %	число штаммов	доля, %
1	2	3,00	4	5,00
3	2	1,36	0	0,00
6AB	21	14,29	6	11,54
6CD	9	6,12	4	7,69
8	1	0,68	0	0,00
9AV	1	0,68	0	0,00
9LN	3	2,04	0	0,00
10A	6	4,08	0	0,00
11AD	13	8,84	6	11,54
14	1	0,68	0	0,00
15AF	2	1,36	2	3,85
15BC	16	10,88	9	17,31
17F	1	0,68	0	0,00
18ABCF	3	2,04	3	5,77
19A	5	3,40	0	0,00
19F	27	18,36	3	5,77 <i>p</i> =0,029
22AF	1	0,68	1	1,92
23A	4	2,72	0	0,00
23F	15	10,2	1	1,92

1	2	3	4	5
24ABF	1	0,68	1	1,92
33AF/37	1	0,68	1	1,92
34	0	0,00	4	7,69 <i>p</i> =0,004
35AC/42	1	0,68	2	3,85
35F/47F	0	0,00	2	3,85
39	0	0,00	1	1,92
Нетипируемый	14	9,52	5	9,62

6.3 Серотипы *S. pneumoniae* у здоровых детей в возрасте 6-17 лет в довакцинальный период и на фоне иммунизации

Обследовано 498 детей, жителей г. Красноярска и Красноярского края, учащихся лицеев и школ, средний возраст составил 11,47±2,12 года. Из числа обследованных никто не был вакцинирован против пневмококковой инфекции. На момент проведения исследования дети не имели острых инфекционных заболеваний и не получали антибактериальную терапию. Из 498 человек 185 были обследованы до начала массовой иммунизации детей раннего возраста, а 313 – на ее фоне.

S. pneumoniae был выделен у 53 человек, что составило 10,64%. Преобладающими серотипами/серогруппами являлись 19F, 33AF/37, 9AV и 6 (Рисунок 81). Соответствие выявленных серотипов составу ПКВ13 составило 45,29%, ПКВ15 – 54,72%, ПКВ20 – 64,15%, ППСВ23 – 69,81%.

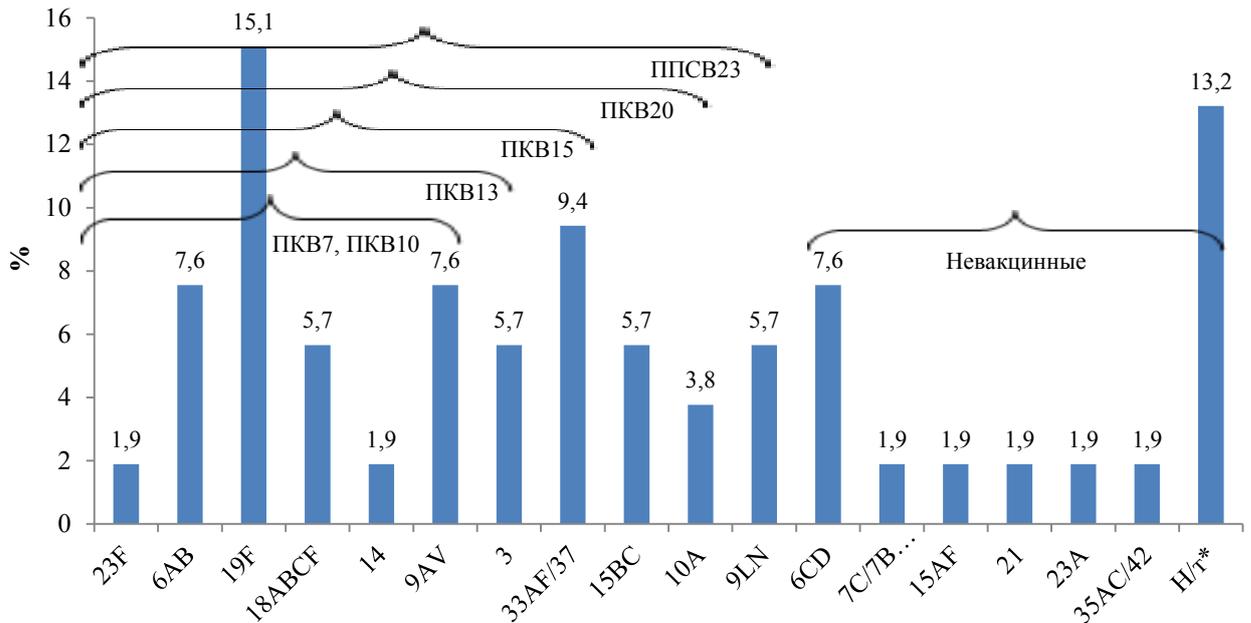


Рисунок 81 – Распределение серотипов *S. pneumoniae* у детей 6-17 лет.
*Н/г – нетипируемые изоляты

Из числа полученных культур *S. pneumoniae* 25 были выделены до начала рутинной иммунизации детей раннего возраста, а 28 – на ее фоне. Представители серогруппы 9AV значительно чаще встречались в довакцинальный период ($\chi^2=0,043$, $p=0,028$) (Рисунок 82).

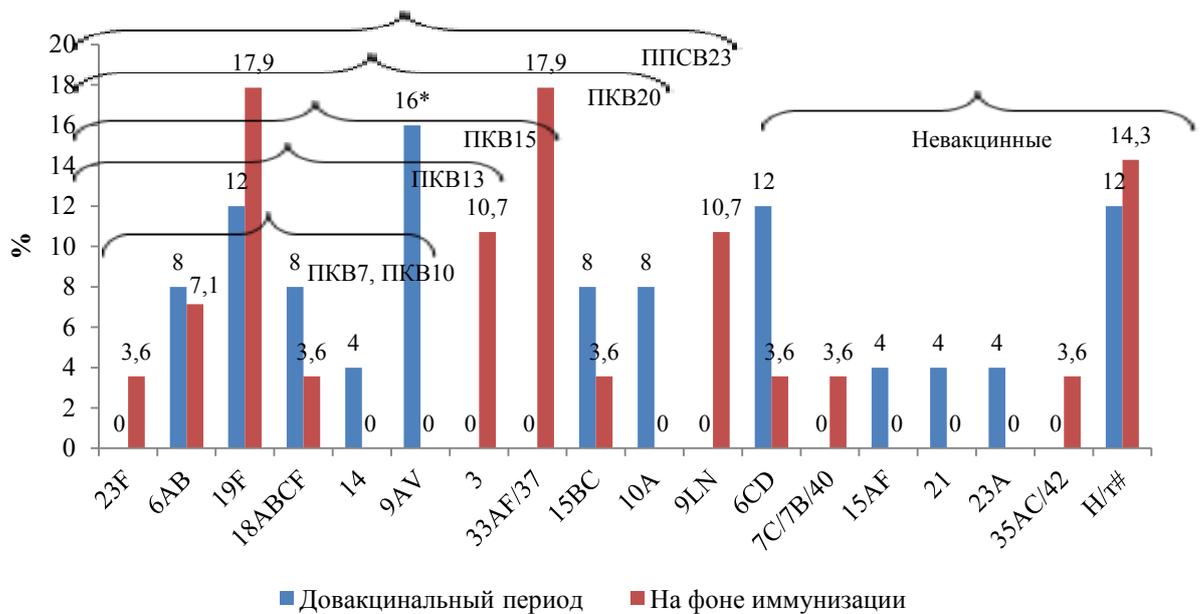


Рисунок 82 – Распределение серотипов *S. pneumoniae* у детей в возрасте от 6 до 17 лет в довакцинальный период и на фоне иммунизации;
* – различия статистически значимы. #Н/г – нетипируемые изоляты

Соответствие серотиповому составу пневмококковых вакцин в до- и пост-вакцинальный периоды составило: ПКВ7 – 48 и 32,2%; ПКВ13 – 48 и 42,9%; ПКВ15 – 48 и 60,8%; ПКВ20 – 64 и 64,4%, ППСВ23 – 64 и 75,1%. Доля невакцированных серотипов существенно не различалась, составив 36 и 25,1%, соответственно.

6.4 Серотипы *S. pneumoniae* у больных детей

За период 2011-2019 гг. обследовано 416 детей в возрасте от 0 до 17 лет, госпитализированных в стационары г. Красноярска по поводу гнойного бактериального менингита, острого гнойного среднего отита, внебольничной пневмонии, острого тонзиллита.

6.4.1 Микробный пейзаж и серотипы *S. pneumoniae* при гнойном бактериальном менингите

Обследовано 63 больных ГБМ в возрасте от 2 мес. до 15 лет (среднее значение – $3,3 \pm 1,03$ года), не вакцинированных против пневмококковой инфекции.

S. pneumoniae был обнаружен более чем в $\frac{1}{3}$ случаев ГБМ (Рисунок 83).

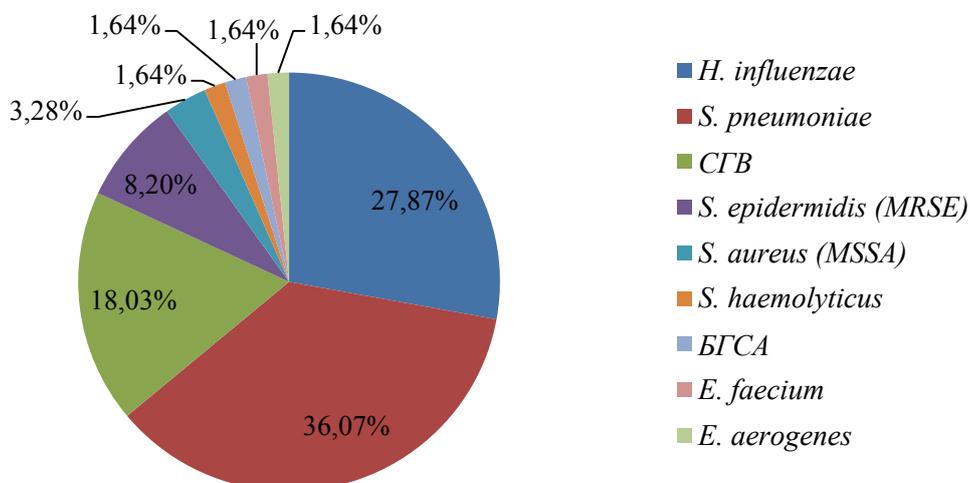


Рисунок 83 – Этиологическая структура гнойных бактериальных менингитов у детей (n=63)

Анализ этиологической структуры показал недостоверное увеличение удельного веса *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* одновременно с уменьшением доли бета-гемолитического стрептококка группы В (СГВ) в поствакцинальном периоде (Рисунок 84).

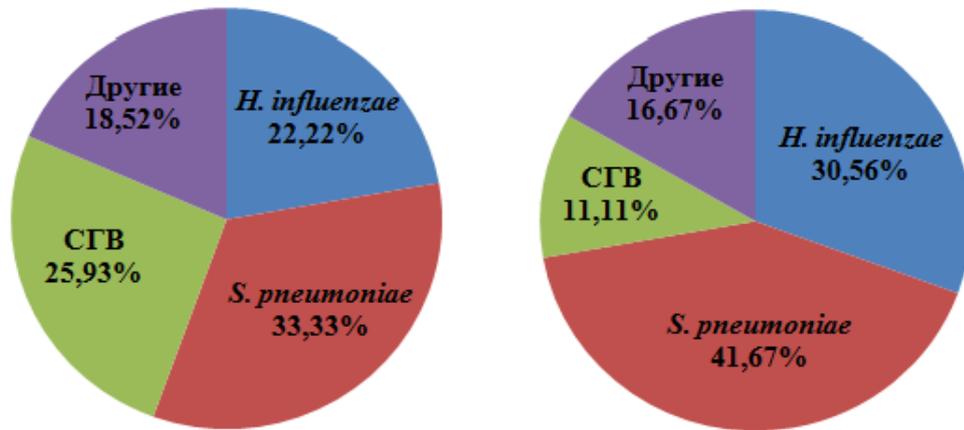


Рисунок 84 – Этиологическая структура гнойных бактериальных менингитов у детей до начала массовой иммунизации (2011-2014 гг., слева, n=27) и на фоне иммунизации (2015-2019 гг., справа, n=36)

Определение серотипа *S. pneumoniae* было произведено у 10 больных. Все установленные серотипы являлись «вакцино-предотвратимыми», т.е. их соответствие составу ПКВ10 составило 90%, ПКВ-13, ПКВ15, ПКВ20 и ППСВ23 – 100% (Рисунок 85).

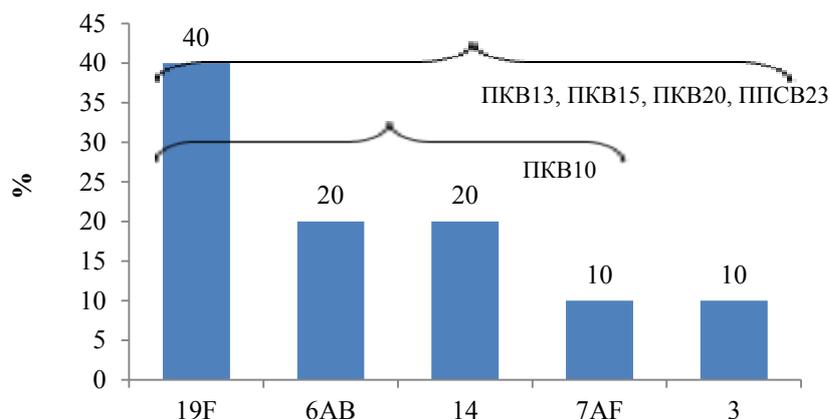


Рисунок 85 – Серотипы *S. pneumoniae* у детей с диагнозом «Гнойный бактериальный менингит» (n=10)

Обращает на себя внимание клинический случай трижды перенесенного бактериального гнойного менингита после открытой черепно-мозговой травмы с переломом основания черепа, назоликвореей. В возрасте 3-х лет ребенок упал с 3 этажа, в результате чего получил открытую черепно-мозговую травму, ушиб мозга, перелом основания черепа, контузионный очаг лобной доли; отмечалась длительная назоликворея. В августе 2010 года – повторное лечение в отделении нейрохирургии по поводу посттравматической назальной ликвореи, вторичного бактериального менингита. В апреле 2013 года, в возрасте 6 лет, ребенок поступил в инфекционный стационар на 2-й день болезни с подозрением на менингит. При ПЦР-исследовании ликвора обнаружена ДНК *S. pneumoniae*, с помощью латекс-агглютинации в ликворе обнаружен антиген *S. pneumoniae*, из крови выделена культура пневмококка. При исследовании носоглоточной слизи на респираторные вирусы обнаружена РНК вируса гриппа А (H3N2). Выставлен диагноз: Бактериальный гнойный (*S. pneumoniae*) менингоэнцефалит, тяжелый. Осложнения: отек головного мозга, сопор. Сопутствующий диагноз: грипп А (H3N2).

Третий эпизод бактериального менингита – в возрасте 8 лет (март 2015 года). При ПЦР ликвора обнаружена ДНК *S. pneumoniae*, с помощью латекс-агглютинации в ликворе обнаружен антиген *S. pneumoniae*, также из ликвора выделена культура пневмококка. Клинический диагноз: Бактериальный гнойный менингит пневмококковой этиологии, тяжелый, гладкое течение.

Примечателен тот факт, что два последних эпизода заболевания были обусловлены разными серотипами пневмококка (Таблица 36).

Таблица 36 – Серотипы и чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *S. pneumoniae*, выделенных при повторном бактериальном менингите

Год	Серотип	Антибактериальный препарат											
		Пенициллин	Амоксициллин	Цефуроксим	Цефтриаксон	Имипенем	Эритромицин	Клиндамицин	Тетрациклин	Ципрофлоксацин	Левифлоксацин	Ванкомицин	Рифампицин
2013	3	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
2015	14	У 2*	У 4*	У 8*	Ч (ув/эксп) 1*	Ч 0,75*	У 2*	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч

Примечание:

* – минимальная подавляющая концентрация (МПК), мг/л

Ч – чувствителен; Ч (ув/эксп) – чувствителен при увеличенной экспозиции; У – устойчив

Обращает на себя внимание произошедшая смена *S. pneumoniae* на более резистентный вариант. В течение 2013-2015 гг. ребенок не был вакцинирован против пневмококковой инфекции.

6.4.2 Микробный пейзаж и серотипы *S. pneumoniae* при остром гнойном среднем отите

Обследовано 105 детей в возрасте от 1 мес. до 16 лет (средний возраст $3,48 \pm 0,4$), госпитализированных по поводу острого гнойного среднего отита, невакцинированных против пневмококковой инфекции.

У 81 человека (77,14%) бактериологическое исследование дало положительный результат. Большинству больных с отрицательным результатом на догоспитальном этапе проводилась антибактериальная терапия с использованием бета-лактамов (ампициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота, цефтибутен, цефтриаксон) и/или макролидов (сумамед, вильпрафен).

Преобладающим возбудителем являлся *S. pneumoniae* (Рисунок 86), который выявлялся в основном у детей младше 3 лет. *P. aeruginosa* чаще обнаруживалась у детей до 1 года с затяжным или рецидивирующим течением отита, ранее

получавших антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия (цефалоспорины, амоксициллин-клавуланат). Стафилококки были представлены в большинстве случаев *S. aureus* (6 культур, одна из них – MRSA), в 4 – *S. haemolyticus* и в 4 – *S. epidermidis* (2 из них – MRSE).

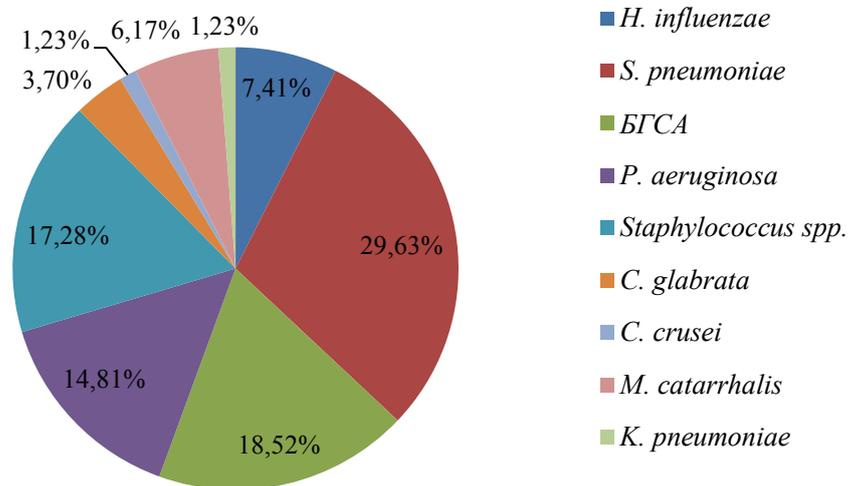


Рисунок 86 – Этиологическая структура ОГСО у детей (n=81)

Видовой состав микрофлоры в до- и поствакцинальном периодах существенно не различался (Рисунок 87). Пневмококк являлся лидирующим возбудителем как до начала иммунизации, так и на ее фоне, его удельный вес в этиологической структуре остался неизменным.

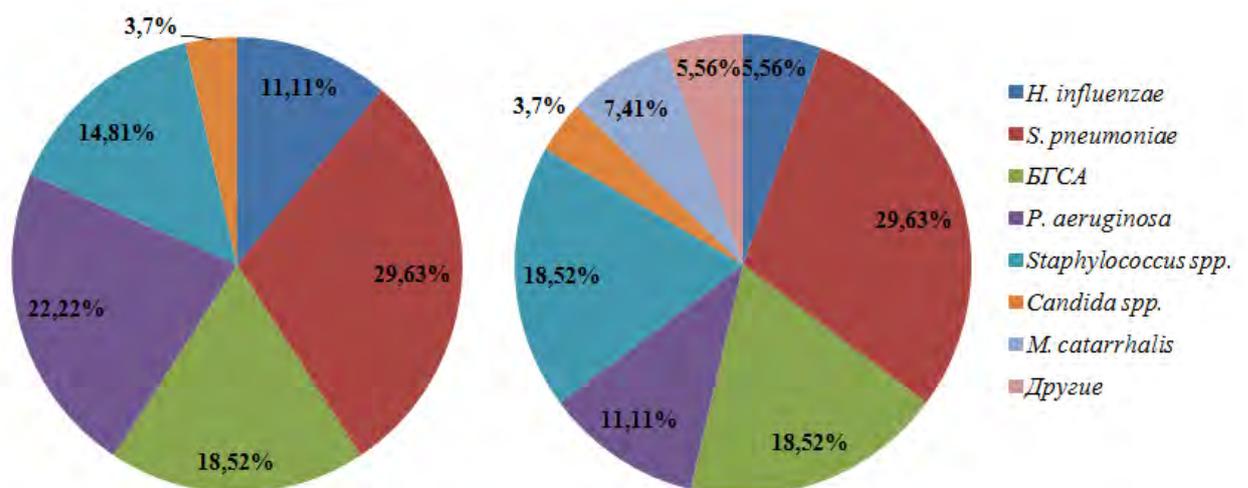


Рисунок 87 – Этиологическая структура острых гнойных средних отитов у детей до начала массовой иммунизации (2011-2014 гг., слева, n=27) и на фоне иммунизации (2015-2019 гг., справа, n=54)

Было произведено серотипирование 17 культур пневмококка из 24. Культуры принадлежали к четырем серотипам и двум серогруппам, отмечалось выраженное преобладание 19F (Рисунок 88). Соответствие составу 10-валентной конъюгированной вакцины составило 70,58%, 13-ти и более высоковалентных ПКВ – 100%. Серотиповых различий *S. pneumoniae* в до- и поствакцинальный периоды не наблюдалось.

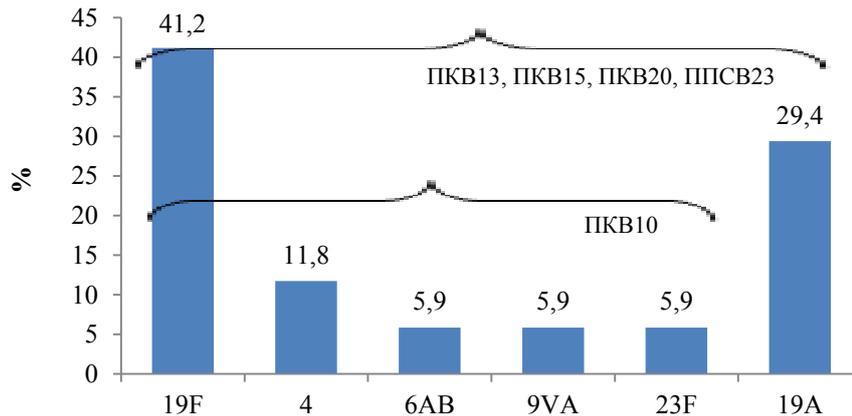


Рисунок 88 – Серотипы пневмококков у детей с ОГСО (n=17)

6.4.3 Микробный пейзаж и серотипы *S. pneumoniae* при внебольничной пневмонии

Обследовано 120 детей в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст $11,2 \pm 0,67$ года) в период с 2013 по 2019 гг. Материалом для бактериологического исследования являлась индуцированная мокрота.

В большинстве случаев из мокроты выделялись зеленящие стрептококки (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *S. sanguis*, *S. acidominimus*), нейссерии и коринебактерии (Рисунок 89). Этиологически значимые микроорганизмы были выявлены лишь в 37,5% случаев.

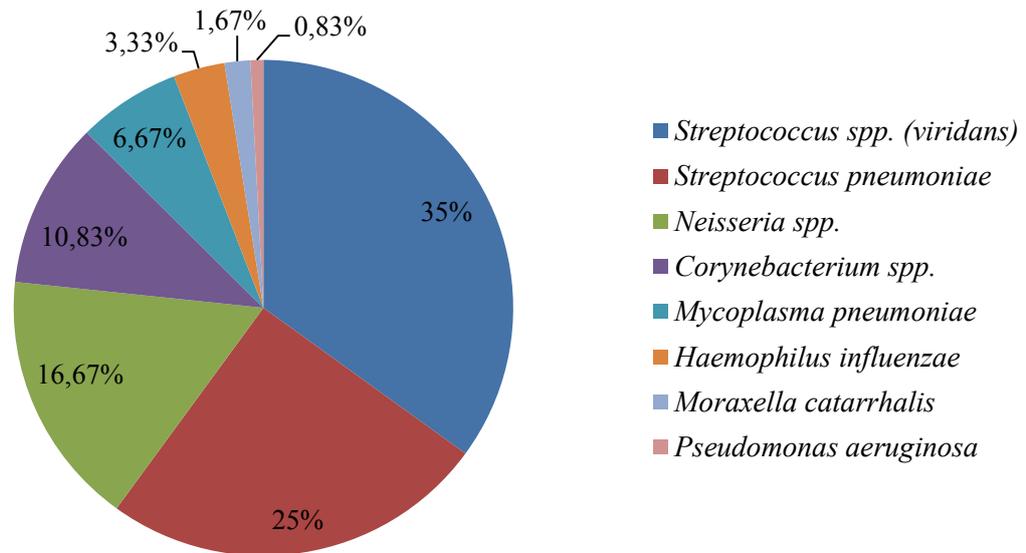


Рисунок 89 – Видовой состав микрофлоры при внебольничной пневмонии (n=120) (при выявлении микробных ассоциаций указан преобладающий микроорганизм)

В поствакцинальном периоде этиологическая роль *S. pneumoniae* несколько уменьшилась, составив 21,88%, против 28,57% до начала массовой иммунизации.

Преобладающим серотипом *S. pneumoniae* являлся 19F. 86,67% серотипов относились к вакцино-предотвратимым (Рисунок 90).

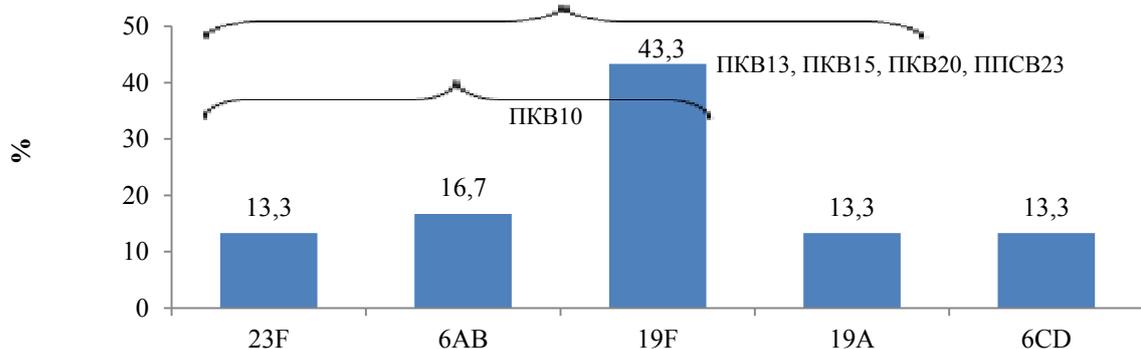


Рисунок 90 – Серотипы *S. pneumoniae* у детей с диагнозом «Внебольничная пневмония» (n=30)

В довакцинальном периоде удельный вес серотипов составил: 19F – 43,75%; 19A – 12,5%; 23F – 18,75%; 6AB – 25% (количество культур – 16, количество обследованных – 56). В поствакцинальном периоде, соответственно: 19F – 42,86%;

19А – 14,28%; 23F и 6АВ – по 7,14%; 6СD – 28,57% (количество культур – 14, количество обследованных – 64). Таким образом, до вакцинации серотиповое соответствие составу 10-валентной конъюгированной вакцины составило 87,5%, 13-ти и более высоковалентных ПКВ – 100%, а на фоне вакцинации – 57,15% и 71,43%, соответственно.

6.4.4 Микробный пейзаж и серотипы *S. pneumoniae* при остром тонзиллите

В число обследуемых вошло 128 детей, госпитализированных с диагнозом «Острый тонзиллит». Средний возраст составил $1,7 \pm 0,23$ года. Обследование проводилось в поствакцинальный период (2018-2019 гг.), в большинстве дети были вакцинированы против пневмококковой инфекции (82%).

Положительный результат бактериологического исследования микрофлоры миндалин был получен у 112 детей из 128 (87,5%). Наиболее часто выявлялись зеленящие стрептококки и нейссерии (Рисунок 91). *S. pneumoniae* был выделен от 13 больных.

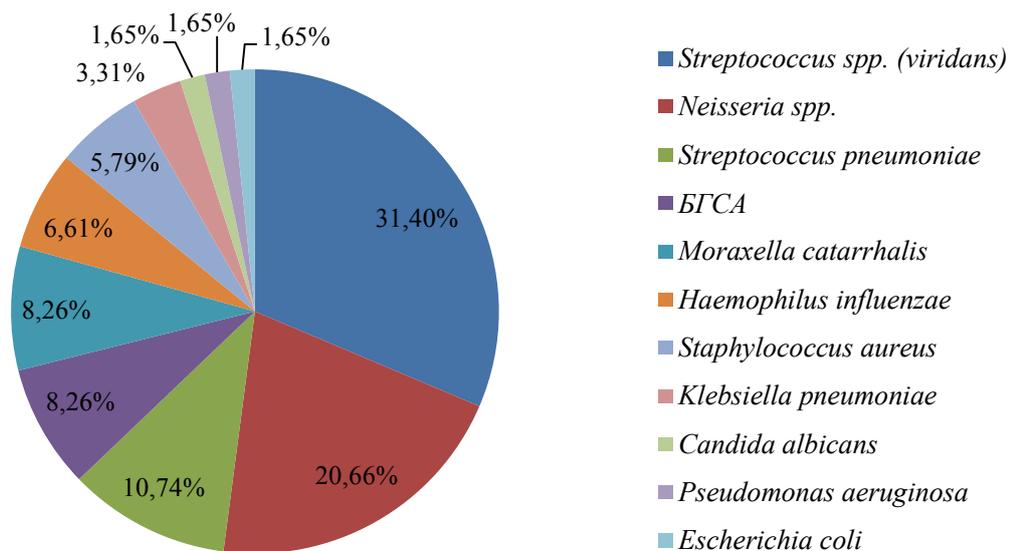


Рисунок 91 – Этиологическая структура острых тонзиллитов у детей (n=112)

Серотиповой пейзаж *S. pneumoniae* был довольно разнообразен, преобладали 19F и 6AB (Рисунок 92). Соответствие составу ПКВ10 и ПКВ13 составило 53,84%; ПКВ15 – 61,53%, ПКВ20 и ППСВ23 – 76,91%.

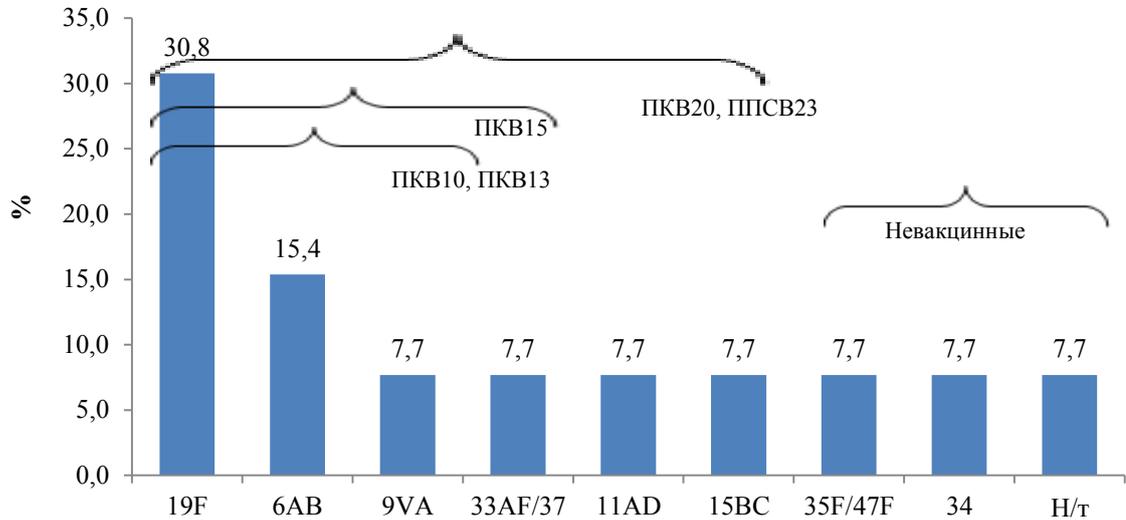


Рисунок 92 – Серотипы *S. pneumoniae* у детей с острым тонзиллитом (n=13)
*Н/т – нетипируемые изоляты

Таким образом, при обследовании 416 больных *S. pneumoniae* был выявлен в 76 случаях, что составило 18,27%. Серотипированные изоляты (70 культур) относились к 7 серотипам и 7 серогруппам (Рисунок 93). Отмечалось выраженное преобладание серотипа 19F. На втором месте при всех заболеваниях, за исключением острого среднего отита, находился *S. pneumoniae* 6AB. Серотип 19A в основном встречался при остром среднем отите. Представители серотипа 23F обнаруживались при внебольничной пневмонии и ОГСО. Соответствие составу ПКВ10 отмечалось на уровне 71,44%, ПКВ13 – 85,83%, ПКВ15 – 87,16%, ПКВ20 и ППСВ23 – 90,02%.

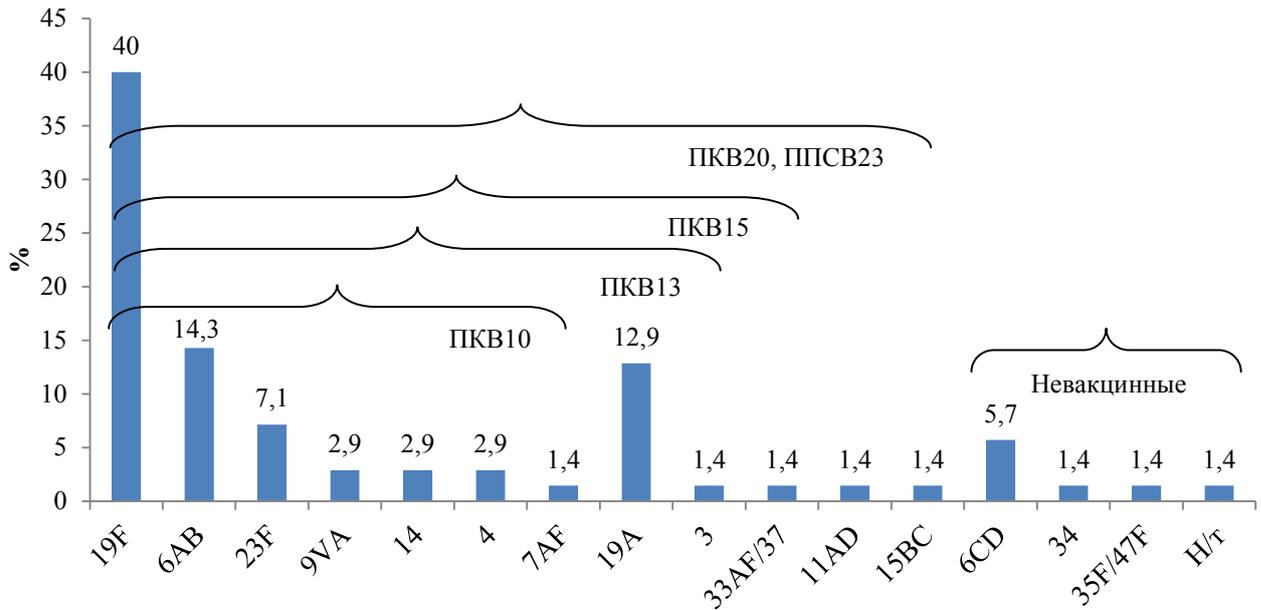


Рисунок 93 – Серотипы *S. pneumoniae* у больных детей (n=70)

При сравнительном анализе серотипового пейзажа пневмококков у госпитализированных детей до начала универсальной вакцинации и на ее фоне выявлено изменение серотипового пейзажа в сторону появления новых серотипов, в т.ч. невакцинных, удельный вес которых составил 18,42% ($\chi^2=6,55$, $p=0,010$) (Рисунок 94). Также значительно уменьшилась доля серотипа 19А ($\chi^2=4,28$, $p=0,039$).

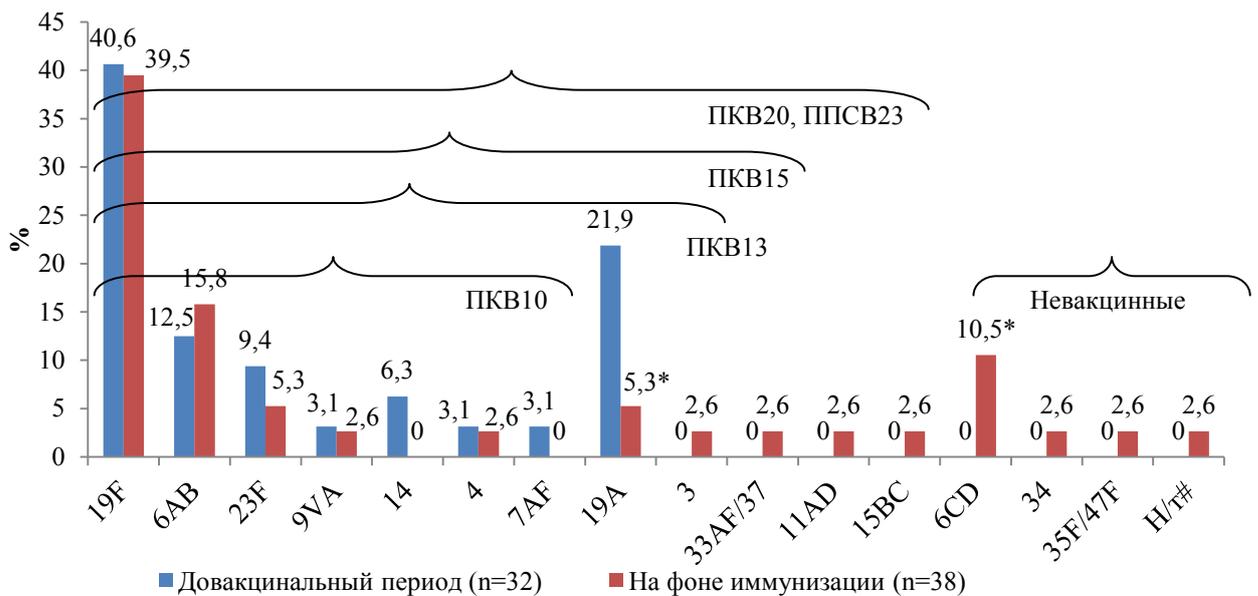


Рисунок 94 – Распределение серотипов *S. pneumoniae* среди больных детей в довакцинальный период и на фоне иммунизации;

* – различия статистически значимы. #H/t – нетипируемые изоляты

Таким образом, за период 2011-2019 гг., на фоне включения вакцинации против ПИ в Национальный календарь профилактических прививок, произошло существенное снижение распространенности бактерионосительства пневмококков среди детей до 5 лет, наблюдаемое как среди привитых ($\chi^2=21, p=0,046^{-12}$), так и среди не привитых ПКВ ($\chi^2=53,82, p=0,020^{-15}$) (Рисунок 95). Данный факт, с одной стороны, подтверждает влияние вакцинопрофилактики на носительство *S. pneumoniae*, а с другой, является доказательством популяционного эффекта массовой иммунизации, описанного в предыдущих главах.

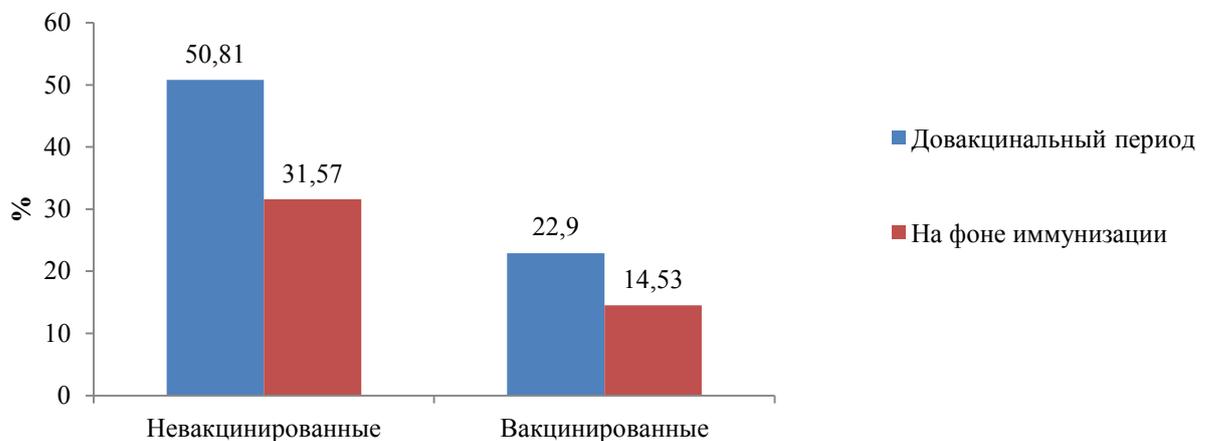


Рисунок 95 – Распространенность носительства *S. pneumoniae* среди здоровых детей в возрасте до 5 лет

Изменился и серотиповой пейзаж выделенных культур *S. pneumoniae*. Разнообразие серотипов со временем увеличилось, появились «нетипируемые» изоляты и типы, не выявляемые ранее: 3, 8, 9AV, 9LN, 10A, 17F, 22F, 24ABF, 33AF/37, 34, 35AC/42, 35F/47F, 39 (Рисунок 96). Общая доля «новых» и «нетипируемых» штаммов в поствакцинальном периоде значительно увеличилась и составила 24,65% ($\chi^2=42,17, p=0,008^{-11}$). Также отмечалось существенное увеличение удельного веса серотипа 11AD, не входящего в состав ПКВ13 ($\chi^2=4,95, p=0,026$). В то же время, значительно снизилась распространенность «вакцинных» серотипов 23F (в 4 раза; $\chi^2=32,52, p=0,012^{-10}$) и 19A (в 5,4 раза; $\chi^2=15,52, p=0,008^{-2}$).

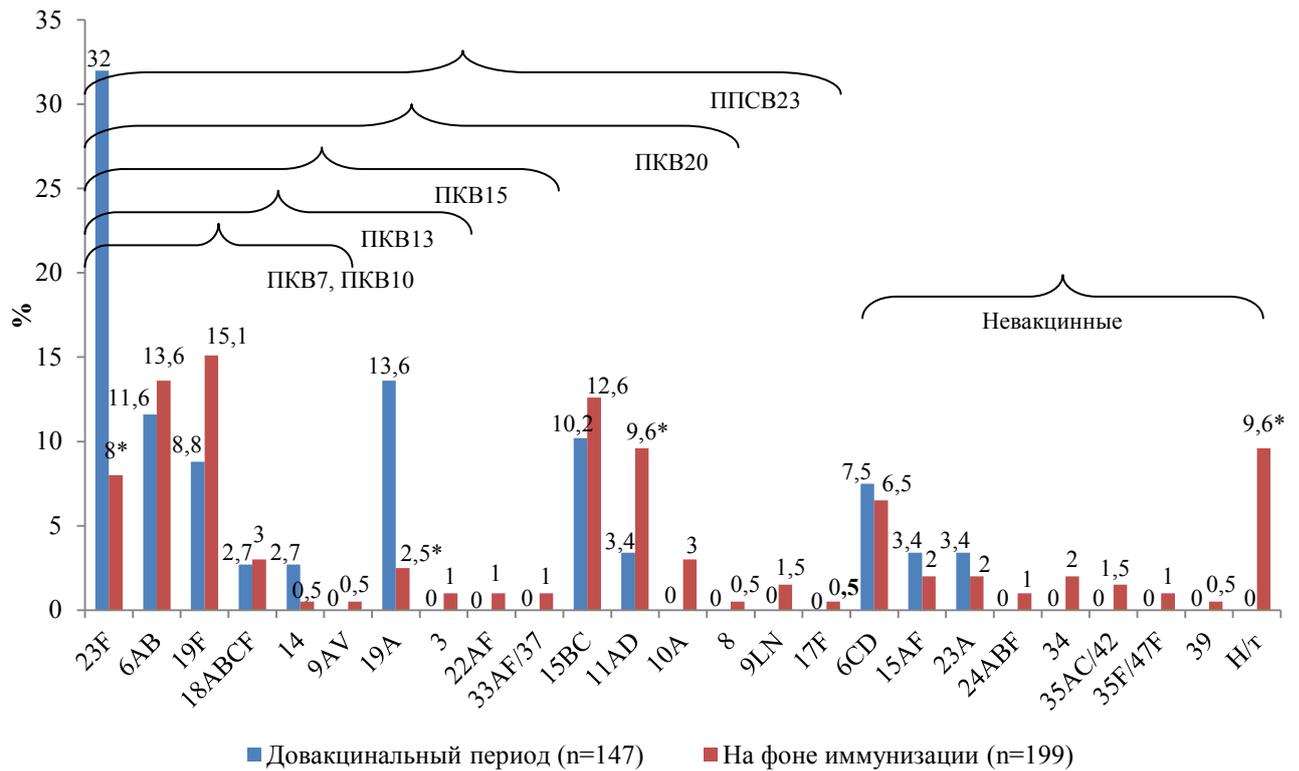


Рисунок 96 – Распределение серотипов *S. pneumoniae* в довакцинальном периоде и на фоне иммунизации у здоровых детей в возрасте до 5 лет;

* – различия статистически значимы

Среди детей, не привитых против ПИ, в поствакцинальном периоде отмечалось существенное увеличение удельного веса серотипов 6AB ($\chi^2=6,09$, $p=0,014$), 11AD ($\chi^2=8,69$, $p=0,003$) и «нетипируемых» штаммов ($\chi^2=9,41$, $p=0,002$), а также выраженное снижение доли серотипа 23F ($\chi^2=48,36$, $p=0,035^{-16}$) (Рисунок 97).

Среди детей, вакцинированных ПКВ, отмечалось полное исчезновение серотипа 19A в поствакцинальном периоде ($\chi^2=20,88$, $p=0,005^{-13}$), а также появление серотипа 34, «нетипируемых» и «новых» вариантов *S. pneumoniae* (Рисунок 98).

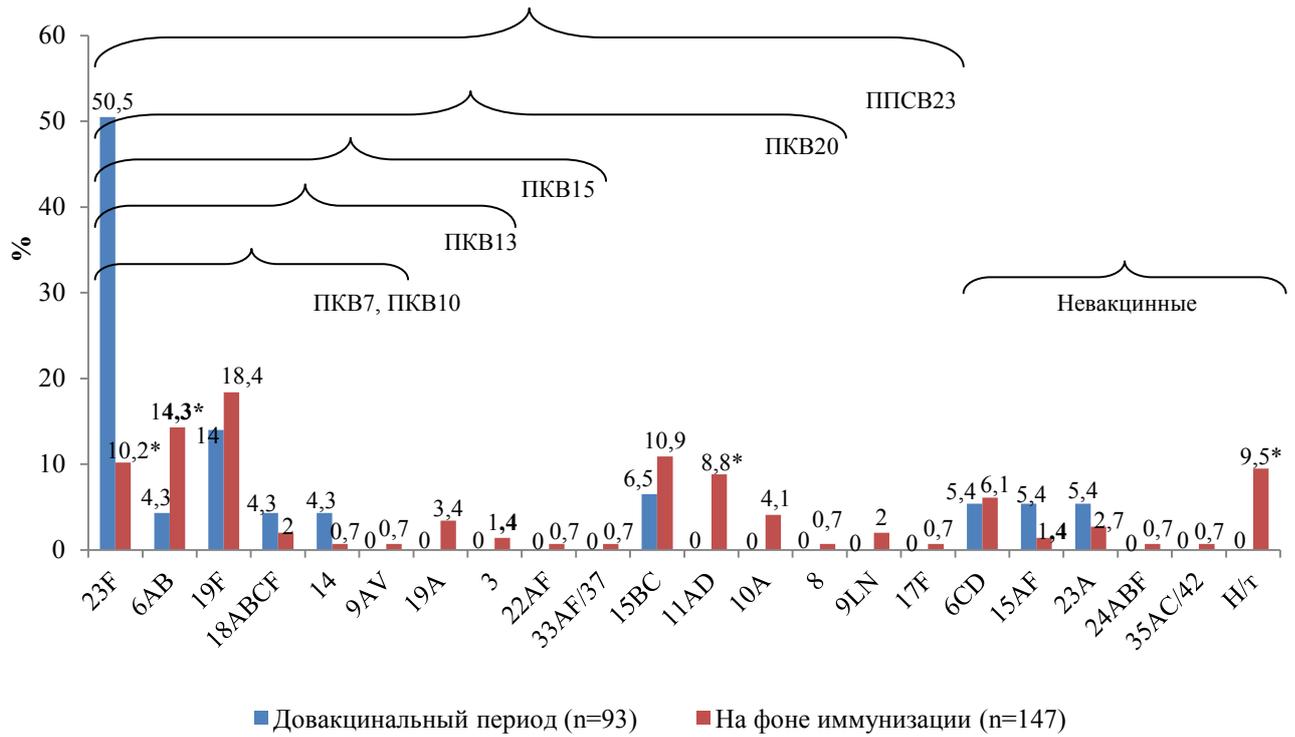


Рисунок 97 – Распределение серотипов *S. pneumoniae* среди непривитых здоровых детей в возрасте до 5 лет;
* – различия статистически значимы

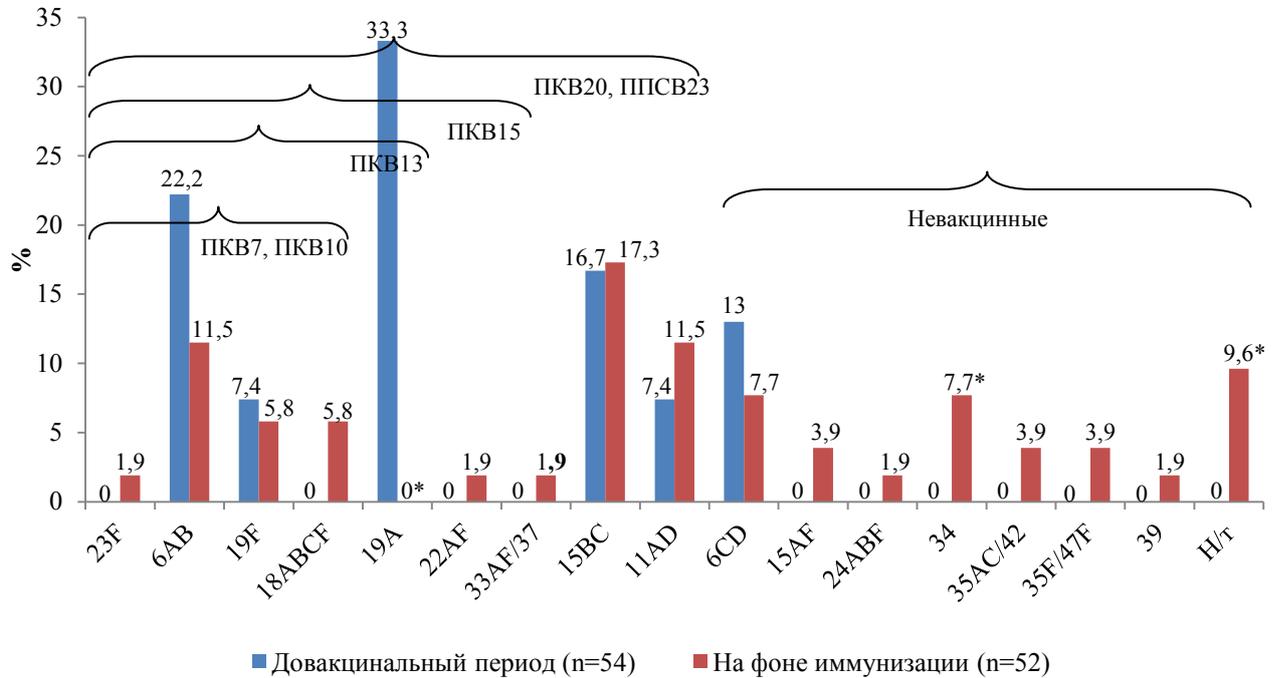


Рисунок 98 – Распределение серотипов *S. pneumoniae* среди вакцинированных детей в возрасте до 5 лет;
* – различия статистически значимы

Таким образом, вакцинация пневмококковыми конъюгированными вакцинами приводит не только к снижению распространенности назофарингеального носительства пневмококков, но и к значительному «серотиповому сдвигу» или «замещению серотипов» в общей популяции детей, включая и невакцинированных.

Распространенность носительства пневмококка среди детей в возрасте 6-17 лет была значимо ниже, чем в группе до 5 лет, как в до-, так и в поствакцинальном периоде ($\chi^2=64,27, p=0,001^{-16}$) (Рисунок 99). Распространенность носительства среди старших детей на фоне иммунизации несколько снизилась, что также можно расценивать как проявление популяционного эффекта.

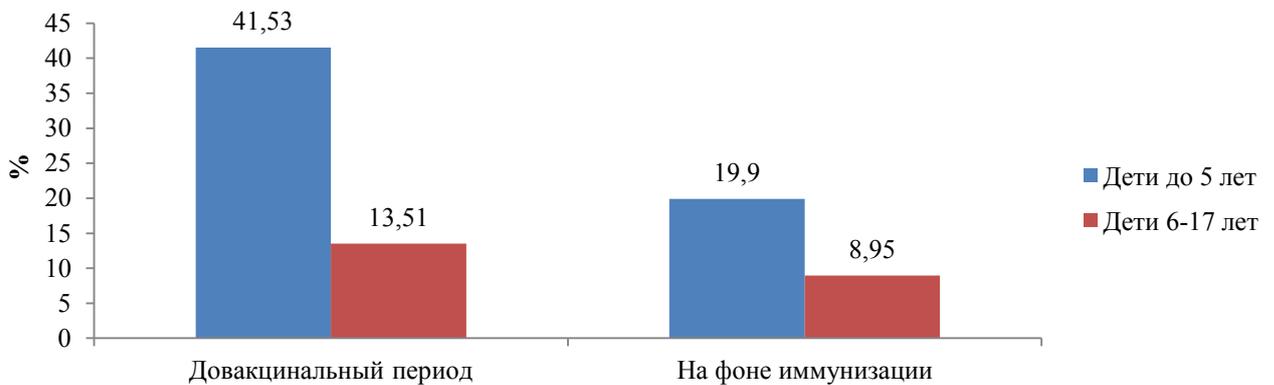


Рисунок 99 – Распространенность носительства *S. pneumoniae* среди детей в возрасте до 5 лет и 6-17 лет

Серотиповой пейзаж пневмококков у детей до 5 лет и у детей 6-17 лет несколько различался (Рисунок 100). Так, в старшей возрастной группе значимо чаще встречались «мукоидные» серотипы – 3 ($\chi^2=9,59, p=0,002$) и 33AF/37 ($\chi^2=20,91, p=0,005^{-13}$). Также с более высокой частотой встречались представители 9 серогруппы – 9AV ($\chi^2=19,57, p=0,009^{-13}$) и 9LN ($\chi^2=5,43, p=0,020$), «нетипируемые» изоляты ($\chi^2=4,49, p=0,034$). Серотип 23F был более распространен среди детей в возрасте до 5 лет ($\chi^2=8,88, p=0,003$); 19A и 11AD встречались исключительно у детей младшего возраста. Таким образом, при общем сходстве серотипового пейзажа

зажа существуют и его возрастные различия, что говорит о необходимости микробиологического мониторинга во всех возрастных группах детей.

При сравнительном анализе серотипов пневмококка у больных и здоровых детей (Рисунок 101) обращает на себя внимание значимо более высокая частота встречаемости *S. pneumoniae* 19F и 19A среди больных ($\chi^2=28,1$, $p=0,001^8$ и $\chi^2=4,71$, $p=0,030$, соответственно). Серотипы 4 и 7AF выявлялись исключительно у больных детей. При инвазивных клинических формах пневмококковой инфекции (гнойный бактериальный менингит), в отличие от неинвазивных, обнаруживались серотипы 3, 14, 7AF.

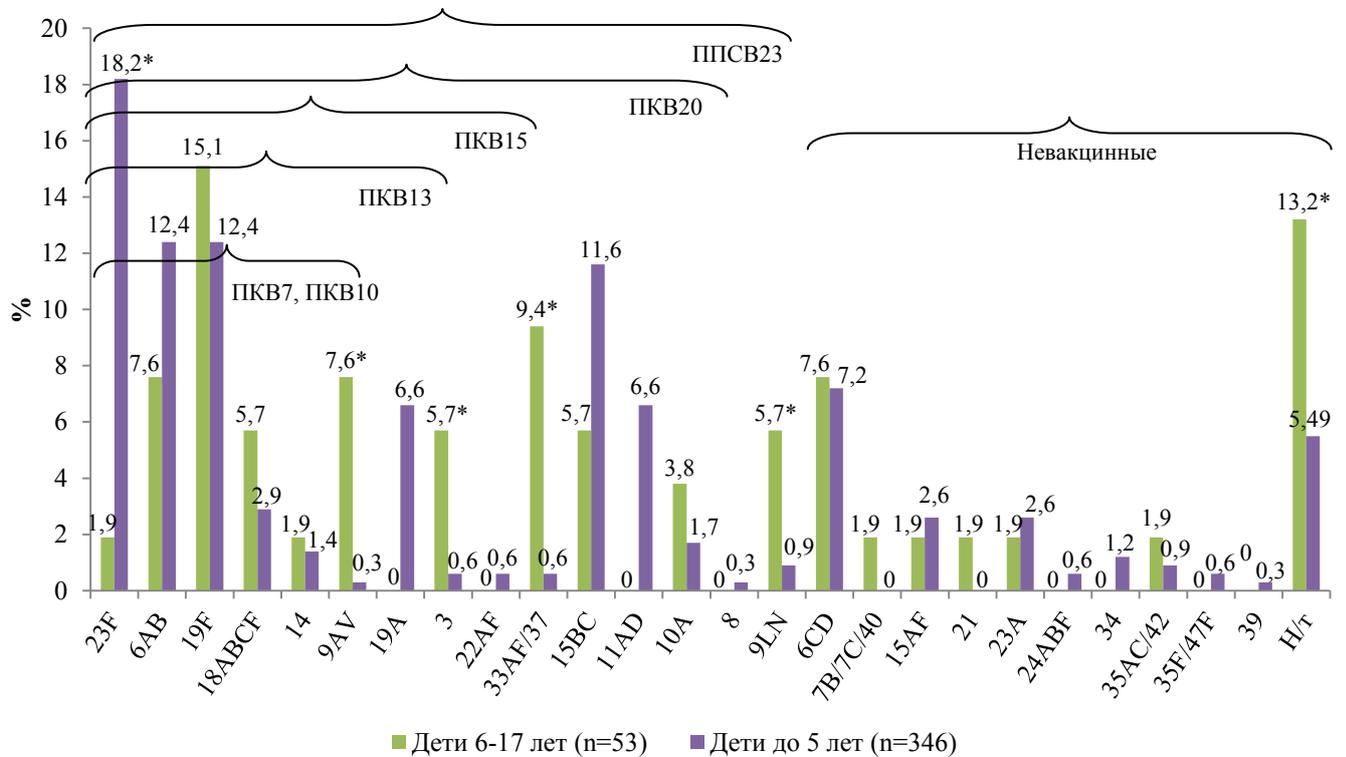


Рисунок 100 – Распределение серотипов *S. pneumoniae* у здоровых детей в возрасте 6-17 лет и детей до 5 лет;

* – различия статистически значимы

В группе здоровых детей несколько чаще обнаруживались штаммы серотипа 23F, 11AD и «нетипируемые (Рисунок 101). Пневмококки 9LN, 10A, 15AF, 15BC, 18ABCF, 23A, а также 7C/7B/40, 8, 21, 22AF, 24ABF, 35AC/42 и 39 выявлялись только у носителей. *S. pneumoniae*, относящиеся к серотипам/серогруппам 3,

6, 9VA, 14, 33AF/37, 34, 35F/47F, обнаруживались как у больных, так и у здоровых, частота встречаемости существенно не различалась.

Таким образом, 95,7% серотипов, обнаруженных у больных детей, встречались также и среди бактерионосителей. Статистически значимые различия демонстрировали только типы 19F ($\chi^2=28,1$, $p=0,001^8$), 19A ($\chi^2=4,71$, $p=0,030$) и 15BC ($\chi^2=8,3$, $p=0,004$). Доля «невакцинных» изолятов была значительно выше в группе здоровых детей – 22,8 против 9,9% ($\chi^2=5,91$, $p=0,015$) (Рисунок 101).

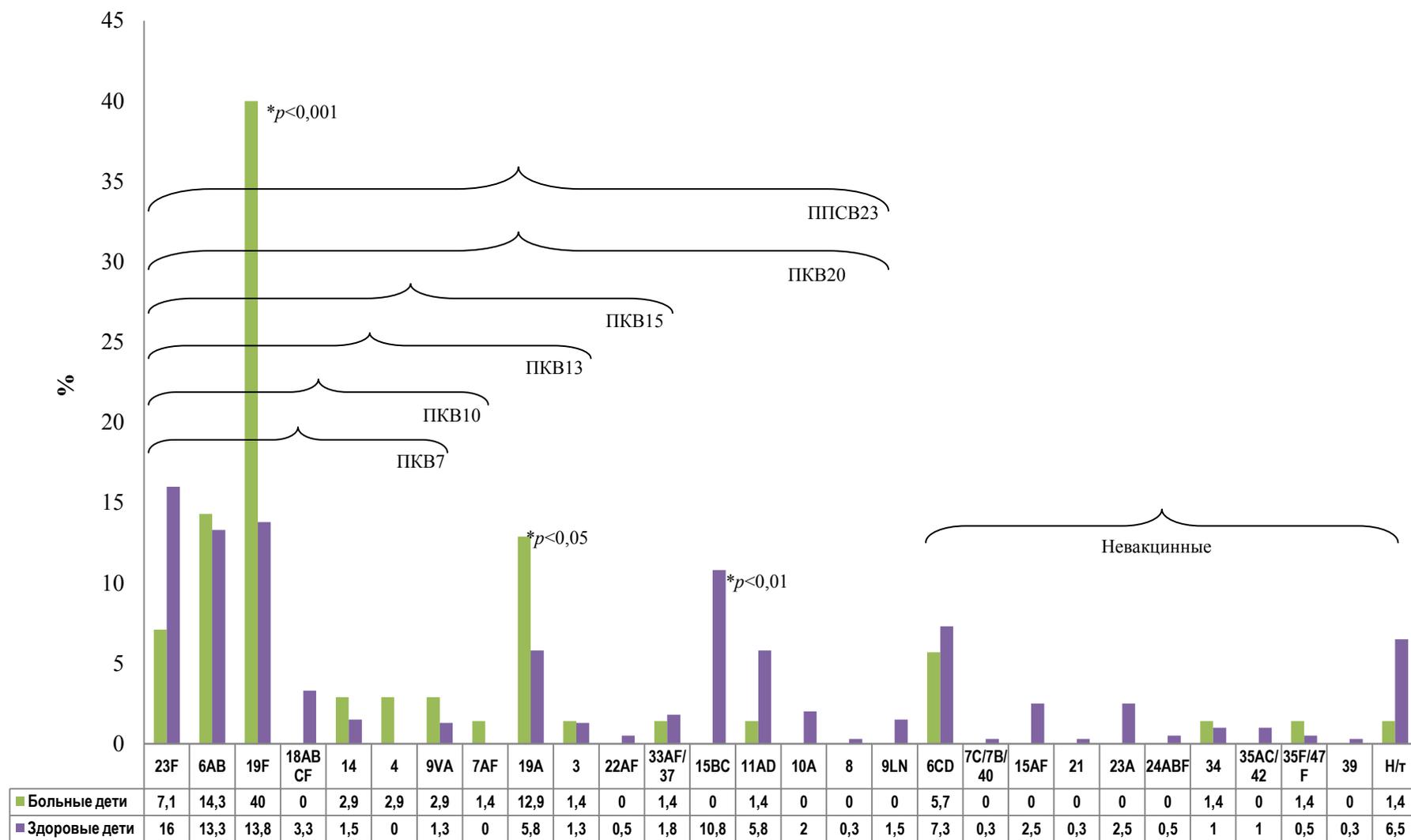


Рисунок 101 – Сравнительная характеристика серотипового пейзажа *S. pneumoniae* у больных и носителей, 2011-2019 гг.

Анализируя соответствие серотипового пейзажа *S. pneumoniae* у детей в возрасте до 5 лет составу пневмококковых вакцин можно отметить значительное снижение данного показателя с течением времени и в зависимости от вакцинального статуса обследуемых. Так, в довакцинальном периоде (2011-2014 гг.) у невакцинированных против ПИ детей серотиповое соответствие составило 77,4% для конъюгированных вакцин и 83,9% – для 23-валентной полисахаридной (Рисунок 103). В то же время, у привитых ПКВ7 процент соответствия несколько снизился для всех вакцин, а в отношении ПКВ10 снижение произошло в 2,6 раза по причине отсутствия в ее составе серотипа 19А.

В поствакцинальном периоде (2015-2019 гг.) у непривитых против ПИ детей процент серотипового соответствия снизился по сравнению с довакцинальным периодом в 1,5 раза для конъюгированных вакцин и в 1,25 раза для ППСВ. Среди детей, привитых ПКВ13, серотиповое соответствие снизилось в 3-3,5 раза для конъюгированных вакцин и в 1,8 раза для ППСВ (Рисунок 102).

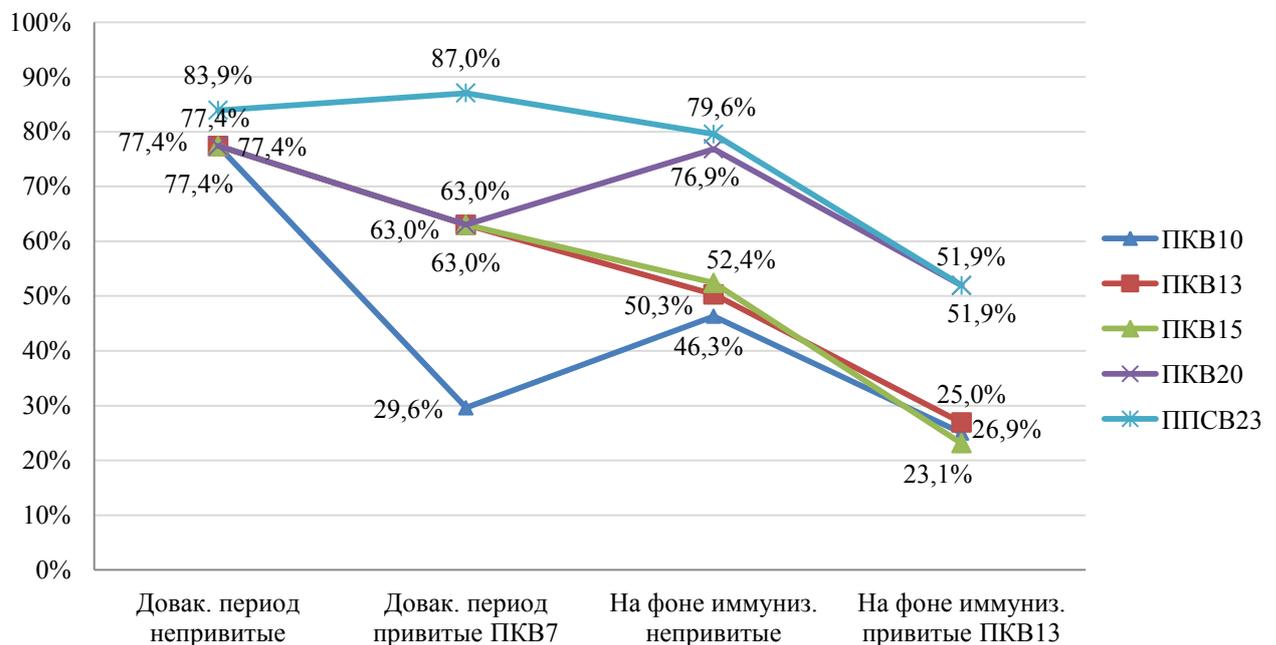


Рисунок 102 – Динамика соответствия серотипов *S. pneumoniae* у здоровых детей в возрасте до 5 лет серотиповому составу пневмококковых вакцин в зависимости от периода наблюдения и вакцинального статуса

Полученные данные свидетельствуют о значительном изменении серотипового пейзажа пневмококков на фоне массовой иммунизации. В настоящее время лишь $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ серотипов, обнаруживаемых у бактерионосителей, соответствует составу пневмококковых конъюгированных вакцин, зарегистрированных в РФ – ПКВ10 и ПКВ13. В отношении ПКВ15 данный показатель составил 52,4% для серотипов, выявленных у непривитых детей, т.к. дополнительные серотипы 22F и 33F, включенные в состав ПКВ15, встречались у обследуемых в небольшом проценте случаев (Рисунок 102).

Среди *S. pneumoniae*, выявленных у больных детей, наблюдается высокая степень соответствия составу ПКВ13, ПКВ15 и ПКВ20 как до начала универсальной вакцинации, так и на ее фоне (Рисунок 103). При этом появление «невакцинных» вариантов пневмококка в поствакцинальном периоде свидетельствует о происходящем замещении серотипов и потенциальном снижении серотипового соответствия применяемых вакцин.

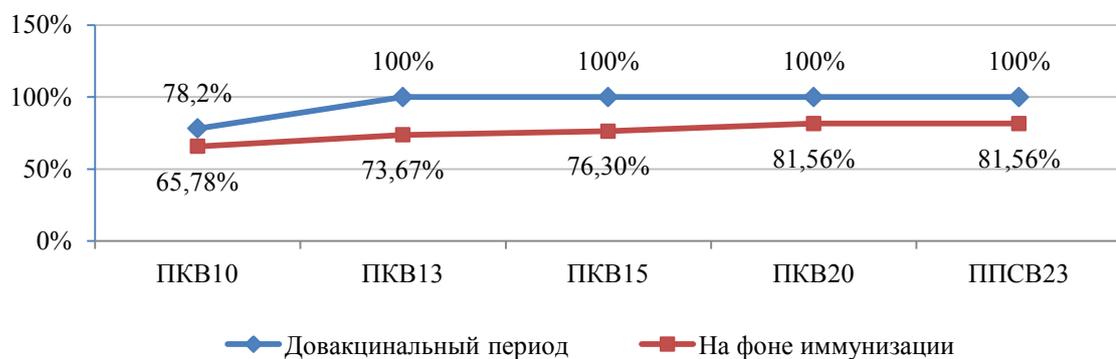


Рисунок 103 – Соответствие серотипов *S. pneumoniae*, выявляемых у больных детей, серотиповому составу пневмококковых вакцин, в довакцинальный период и на фоне иммунизации

Наивысшая степень соответствия серотипов пневмококка, выявленных у здоровых и больных детей, наблюдается в отношении ПКВ20 и ППСВ23 (Рисунки 102, 103). В силу особенностей иммунного ответа на полисахаридные антигены у детей раннего возраста, ППСВ23 рекомендуется к применению в возрасте старше 2-х лет [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. ПКВ20 в настоящее время не зарегистрирована в РФ.

Таким образом, современная сероэпидемиология *S. pneumoniae* свидетельствует о значимом влиянии массовой иммунизации детей на структуру циркулирующих серотипов, как у здоровых, так больных детей, и требует внедрения в практику системы микробиологического мониторинга, предусматривающего определение серотипов *S. pneumoniae* с целью коррекции существующих подходов к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций.

Следующим этапом исследования явилась популяционно-генетическая характеристика собранной коллекции изолятов *S. pneumoniae*, проведенная с целью изучения генетического родства (различия) клональных линий пневмококков, полученных от больных и носителей, в том числе вариантов, характеризующихся резистентностью к антибактериальным препаратам.

ГЛАВА 7 КЛОНАЛЬНЫЙ СОСТАВ ПОПУЛЯЦИИ *S. PNEUMONIAE* В ДОВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД И НА ФОНЕ ИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

7.1 Генотипы *S. pneumoniae* у здоровых детей в возрасте до 5 лет в период до начала универсальной вакцинации против пневмококковой инфекции

Изоляты пневмококка, полученные в довакцинальный период, принадлежали к 21 сиквенс-типу (Рисунок 104). Преобладающую роль играли геноварианты, относящиеся к клональным комплексам (СС) 30 и 320, их удельный вес составил 29,08 и 20,58%, соответственно. Родоначальник клонального комплекса 30 – ST 30 (23F) – был впервые обнаружен в 2000 г. в Германии; представители ST 1500 (23F) ранее выявлялись в России, Венгрии и Беларуси при носительстве и неинвазивных формах ПИ. СС 320 являлся глобально распространенным, к нему относились пневмококки серотипов 19F и 19A. При этом один из представителей СС320, ST 2323, до этого был описан только в России, Польше и Греции [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Клональные комплексы 315 и 1025, относящиеся к одноименным ST, встречались с меньшей частотой (10,64%). При этом ST 315 являлся глобально распространенным, а ST 1025 выявлялся только в России, Польше и Беларуси. Некоторые сиквенс-типы ранее выявлялись только в определенных странах: ST 7769 – Китай, ST 6182 – Португалия, ST 2846 – Чехия [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Удельный вес СС 230, 381 и 5406 составил 1,36, 3,4 и 4,08% соответственно; данные клональные комплексы являлись глобально распространенными.

Сиквенс-типы 1203, 1016 и 6202 не входили ни в один из перечисленных СС и также были распространены по всему миру (Рисунок 104).

Сиквенс-типы 8636, 9250, 9247 и 9248 (вошел в состав СС 5406) не принадлежали ни к одному из клональных комплексов и были выявлены впервые в мире (id в базе данных PubMLST – 19869, 17793, 17790 и 17791) [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

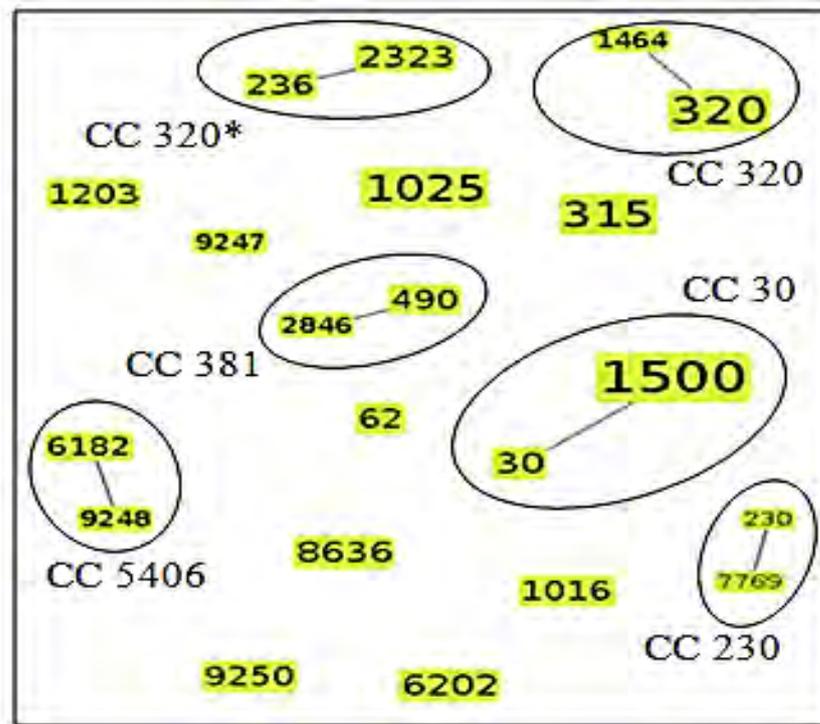


Рисунок 104 – Генотипы *S. pneumoniae* у детей в возрасте до 5 лет в довакцинальном периоде.

СС – клональный комплекс

При сравнительном анализе генопипов *S. pneumoniae* у детей, не привитых против ПИ, и привитых ПКВ7, были выявлены различия.

Пневмококки, полученные от невакцинированных детей, относились к 10 сиквенс-типам и 7 клональным комплексам (Рисунок 105). В процентном соотношении почти половина штаммов (50%) относилась к клональному комплексу 30 – в него вошли ST 30 и ST 1500. Представители СС 320 (ST 236 и ST 2323) и СС 315 (ST 315) составили по 10,46%. Пневмококки серотипа 19F в основном относились к СС 320. В целом, почти 70% изолятов *S. pneumoniae*, принадлежали к «российским» генетическим вариантам, а оставшиеся – к глобально распространенным клональным комплексам.

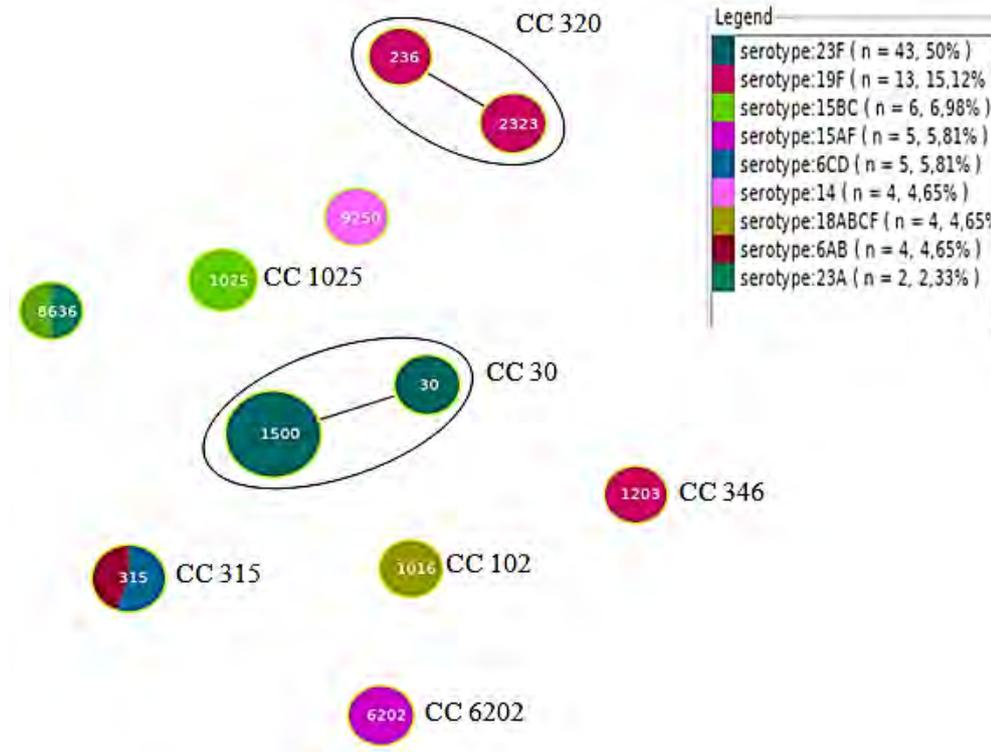


Рисунок 105 – Генотипы *S. pneumoniae* у здоровых детей до 5 лет, не вакцинированных против ПИ (n=86)

Пневмококки, полученные от детей, вакцинированных ПКВ7, относились к 10 сиквенс-типам и 7 клональным комплексам (Рисунок 106), при этом клональный состав популяции *S. pneumoniae* значительно отличался. Увеличилась доля представителей CC 320 (37,03%); появились пневмококки, относящиеся к глобально распространенным клональным комплексам CC 230 и CC 381, а также новые, впервые выявленные геноварианты ST 9247 и ST 9248. Наблюдалось снижение доли «российских» сиквенс-типов до 24%; большинство генетических линий имело глобальную распространенность (ST 62, 230, 315, 320 и 490) [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

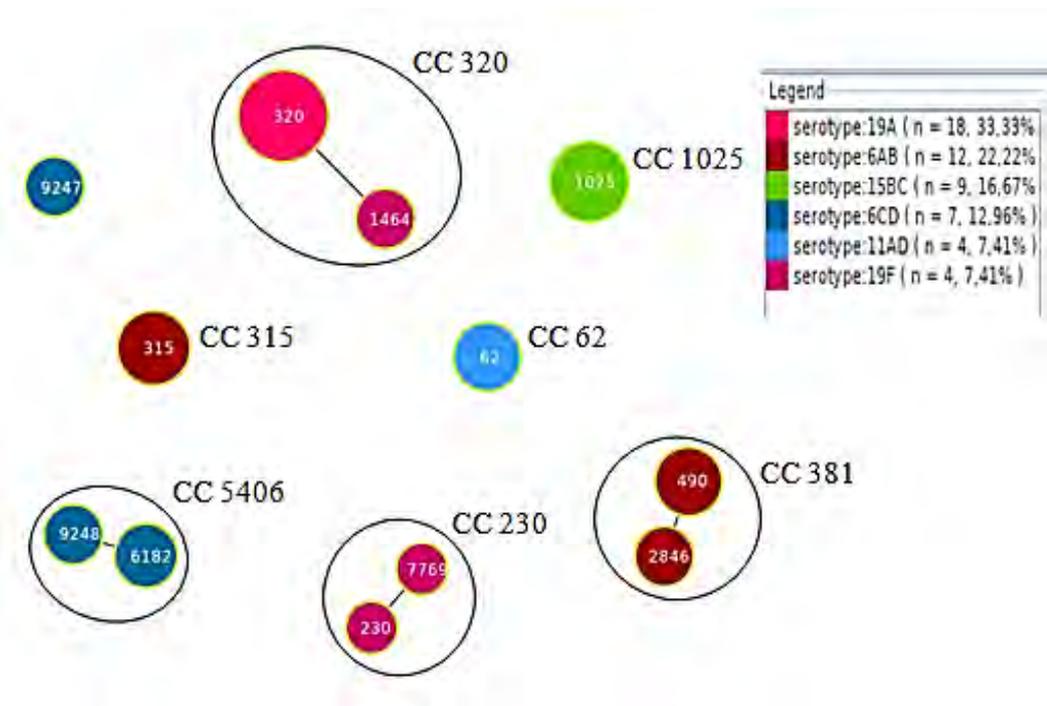


Рисунок 106 – Генотипы *S. pneumoniae* у здоровых детей до 5 лет, вакцинированных ПКВ7 (n=54).

7.2 Генотипы *S. pneumoniae* у здоровых детей в возрасте до 5 лет на фоне универсальной вакцинации против пневмококковой инфекции

В поствакцинальном периоде количество и разнообразие генотипов увеличилось (Рисунок 107). Возрос удельный вес клональных комплексов 1025 (с 10,64% до 14,29%) и 5406 (с 3,55% до 7,43%). Доля клональных комплексов 30 и 315, напротив, значительно снизилась: с 29,08% до 1,71% и с 10,64% до 5,71%, соответственно; при этом число сиквенс-типов в составе СС 315 увеличилось с 1 до 5. Также произошло снижение доли СС 320: с 20,58% в довакцинальном периоде до 13,67% в поствакцинальном, при этом количество сиквенс-типов, входящих в состав клонального комплекса, возросло с 4 до 9 (Рисунки 104, 107).

Большая часть представителей серотипа 19F (9 сиквенс-типов) и пневмококки 19А (ST 320) принадлежали к глобально распространенному клональному комплексу 320. Сиквенс-тип 9659 (СС 320) был впервые обнаружен в 2011 г. в Москве, а в других странах не выявлялся. Пневмококки серотипа 19F относились еще к четырем сиквенс-типам, не входящим в состав СС 320, среди них только ST

2989 являлся «российским». Остальные три (ST 8139, 13292 и 1047) были ранее описаны в Португалии, США и Индии, соответственно [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Представители серотипов 6А и 6В в основном входили в состав СС 315. ST 315 и ST 2040 являлись глобально распространенными. Три сиквенс-типа – 14610, 14611 и 14612 – были выявлены впервые в мире (id 49225, 49226 и 49227, соответственно) и являлись двулокусными вариантами ST 315 – родоначальника СС 315. Серотипы 6А и 6В относились еще к двум глобально распространенным ST: 81 и 4233.

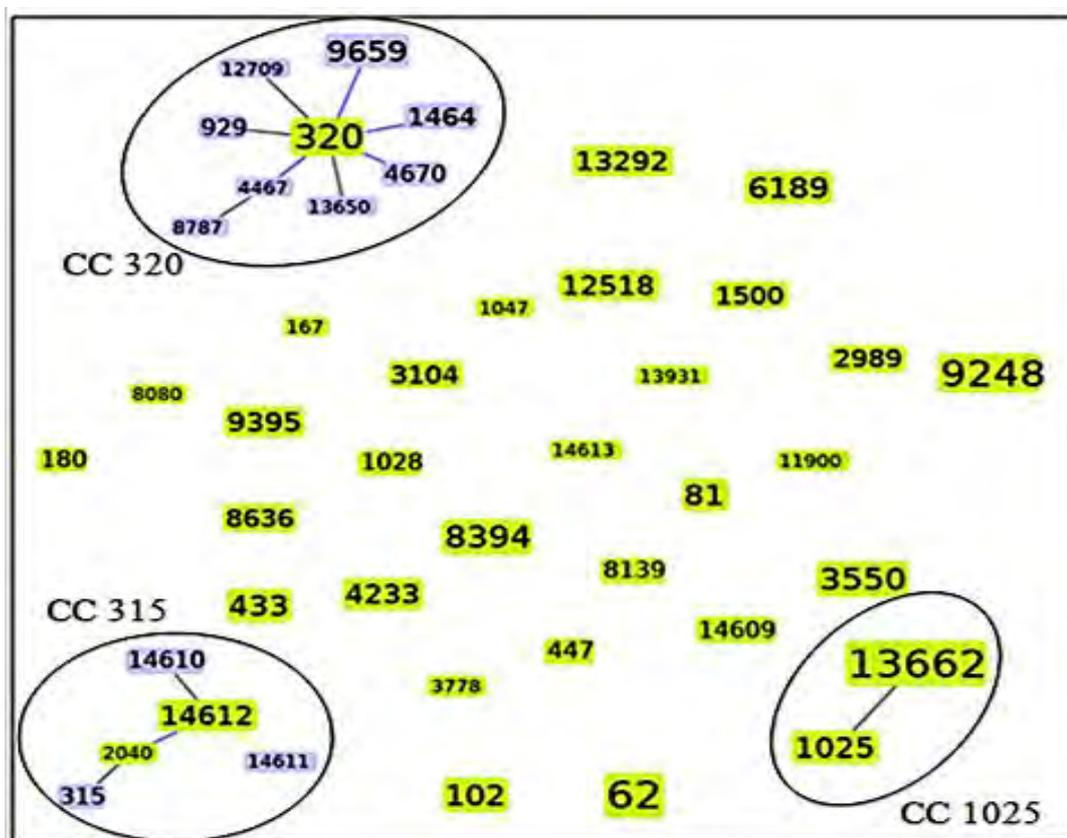


Рисунок 107 – Генотипы *S. pneumoniae* у здоровых детей в возрасте до 5 лет на фоне иммунизации

Пневмококки серотипа 23F принадлежали к трем различным, не родственным сиквенс-типам: 8394, 1500 и 6189. Все они распространены в странах Евросоюза, ST 1500 также и в России.

Сиквенс-тип 13662 (*S. pneumoniae* 15BC) являлся однолокусным вариантом ST1025 и был описан только в России.

Три сиквенс-типа ранее в Красноярске не выявлялись: ST 1028 (серотипы 35F/47F), ST 9395 (серотип 34) и ST 14613 (серотип 39).

S. pneumoniae 24ABF относился к новому, впервые выявленному сиквенс-типу 14609 (id 49224). ST 14613 также был обнаружен впервые (id 49228). Данный штамм являлся уникальным, т.к. все 7 аллелей являлись новыми: 486 (*aroE*), 644 (*gdh*), 675 (*gki*), 451 (*recP*), 625 (*spi*), 882 (*xpt*), 948 (*ddl*).

Пневмококки, полученные от детей, не вакцинированных против ПИ, характеризовались значительным клональным разнообразием и относились к 41 сиквенс-типу и 22 клональным комплексам (Рисунок 108). 25,6% штаммов принадлежали к «российским» сиквенс-типам; в основном, выявленные геноварианты являлись глобально распространенными.

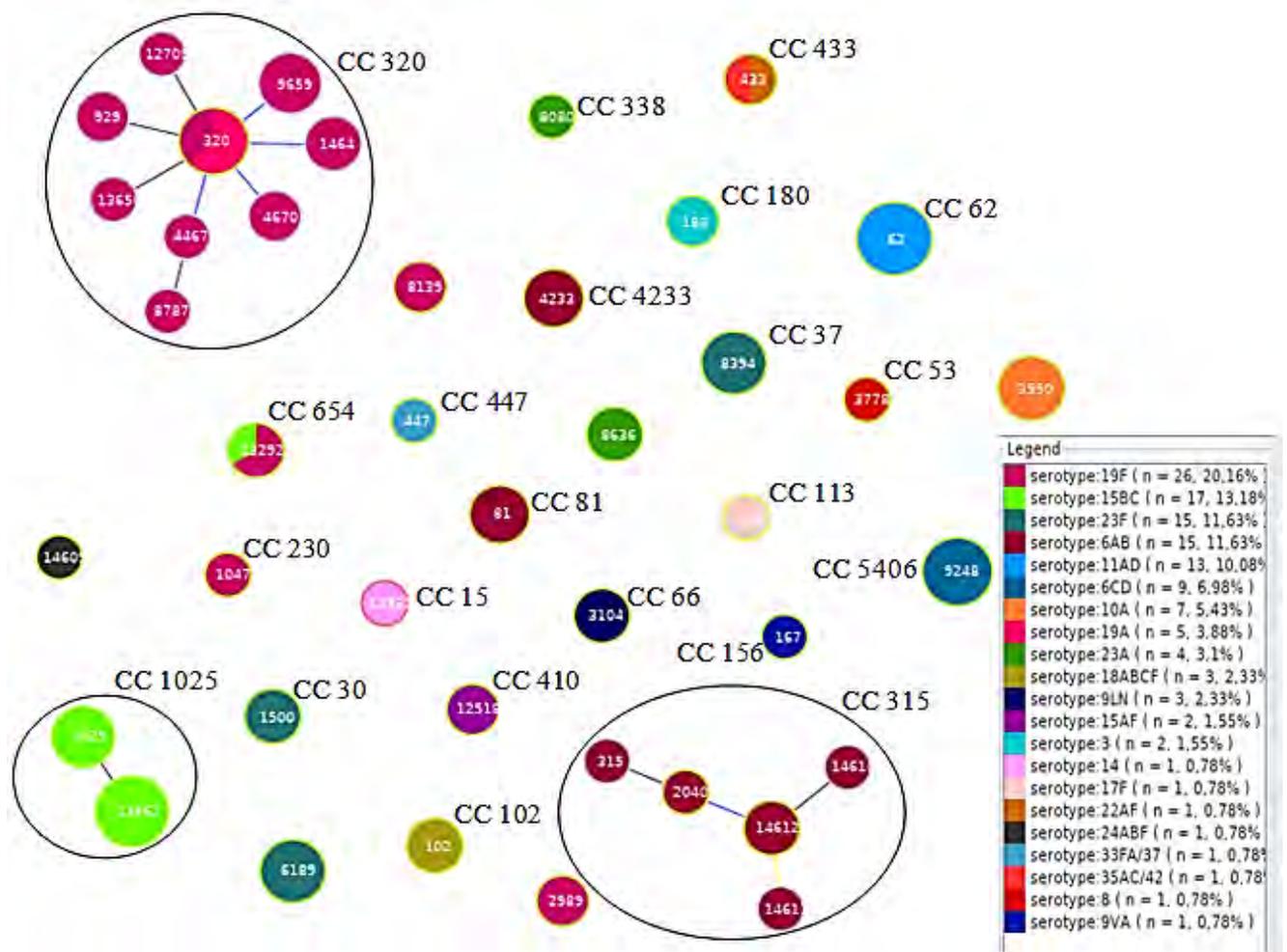


Рисунок 108 – Генотипы *S. pneumoniae* у здоровых детей до 5 лет, не вакцинированных против ПИ (n=129)

Среди детей, привитых ПКВ13, было обнаружено 20 сиквенс-типов, относящихся к 16 клональным комплексам (Рисунок 109). Обращает на себя внимание снижение доли представителей клонального комплекса 320 по сравнению с таковой у непривитых: 4,3% против 16,27% ($\chi^2=4,23$, $p=0,040$). В целом, у детей, вакцинированных ПКВ13, клональное разнообразие популяции *S. pneumoniae* было менее выраженным, при этом доля «российских» сиквенс-типов увеличилась до 41,3%, часть из них была впервые обнаружена на территории Красноярского края.

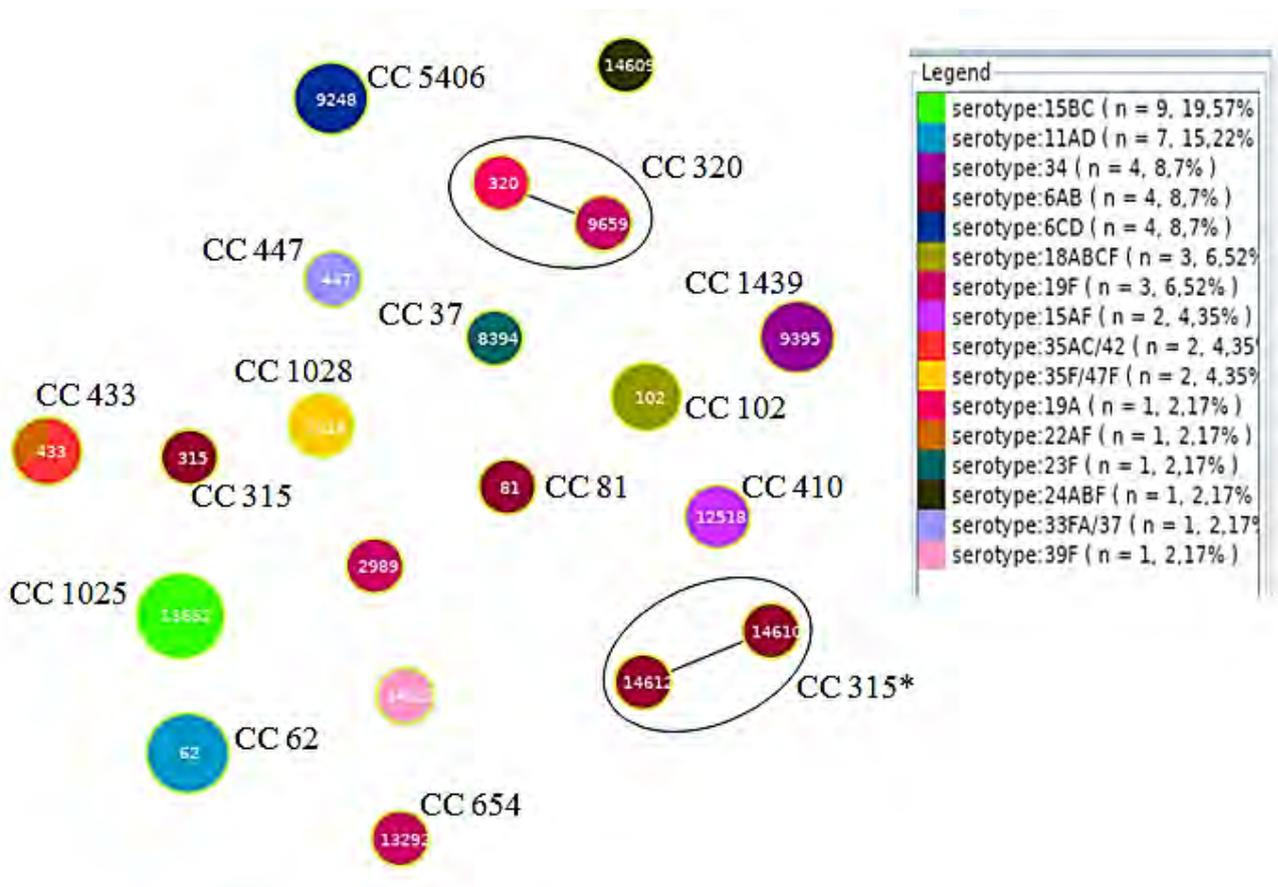


Рисунок 109 – Генотипы *S. pneumoniae* у здоровых детей до 5 лет, вакцинированных ПКВ13 (n=46)

* – двулокусные варианты ST 315 по аллелям *aroE* и *xpt*

Таким образом, пневмококки, полученные от здоровых детей в возрасте до 5 лет, относились к 57 сиквенс-типам, большая часть которых (63,64%) была

7.3 Генотипы *S. pneumoniae* у здоровых детей в возрасте 6-17 лет в довакцинальный период и на фоне иммунизации

В данной группе детей выявлено 20 сиквенс-типов, относящихся к 14 клональным комплексам. Преобладающими являлись СС 156, СС 447 и СС 320 (Рисунок 111). К сиквенс-типам, распространенным на территории РФ, относилась третья часть изолятов (29,55%), остальные являлись глобально распространенными.

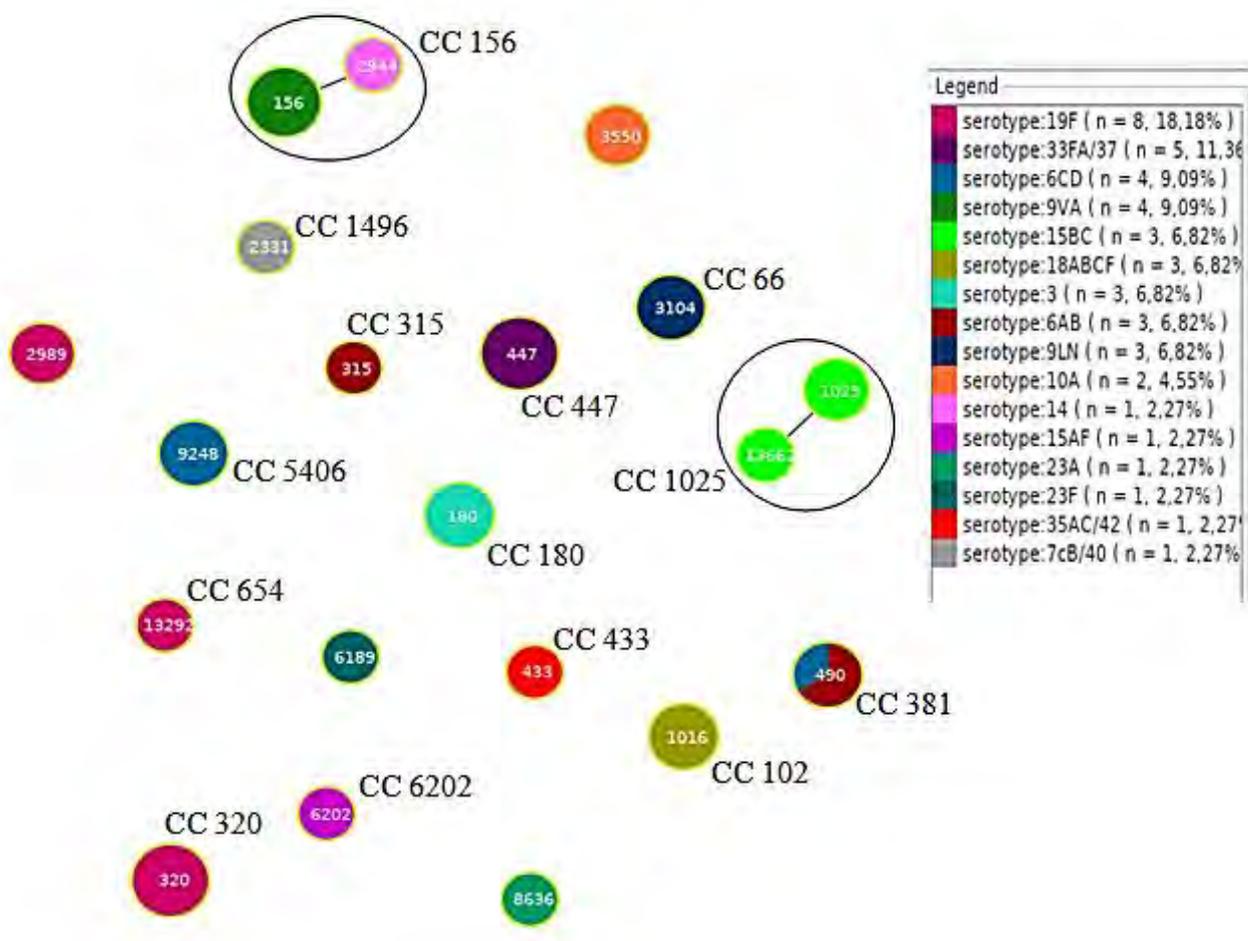


Рисунок 111 – Генотипы *S. pneumoniae* у здоровых детей 6-17 лет (n=44)

Распределение генотипов в популяции пневмококков на фоне универсальной иммунизации детей раннего возраста значительно изменилось за счет появления новых вариантов и исчезновения присутствующих ранее (Рисунок 112). Не-

сколько увеличилась доля *S. pneumoniae* ST 320 и уменьшился удельный вес ST 1016.

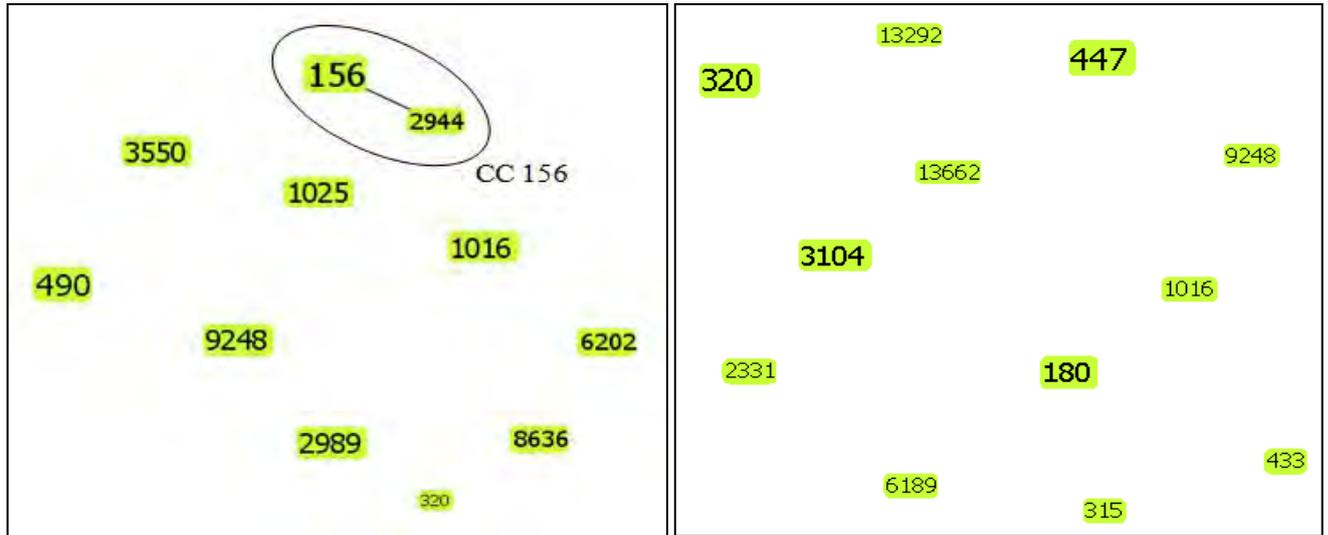


Рисунок 112 – Генотипы *S. pneumoniae* у здоровых детей в возрасте 6-17 лет в довакцинальном периоде (слева) и на фоне иммунизации (справа)

7.4 Генотипы *S. pneumoniae* у больных детей

В группе больных детей обращает на себя внимание выраженное преобладание клонального комплекса 320, доля которого составила 47,53%. На втором месте находились пневмококки СС 315 (11,48%), на третьем, в равных долях, – СС 156, СС 30 и СС 5406 (по 6,56%) (Рисунок 113).

62,3% сиквенс-типов являлись глобально распространенными. Более трети геновариантов (37,7%) были распространены только на территории РФ, из них 9 штаммов – представители ST 9248, ST 14610 и ST 14612 – были выявлены впервые в мире.

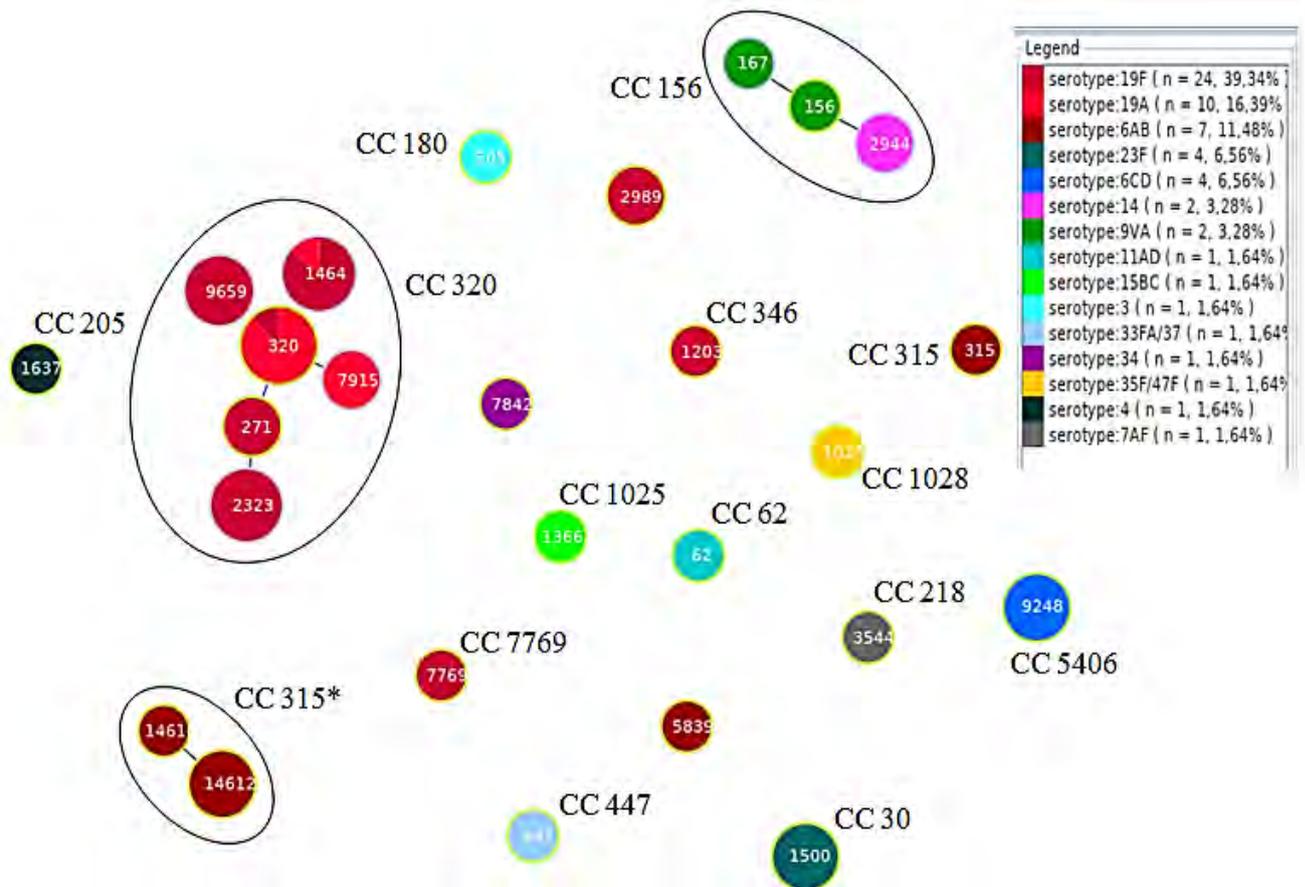


Рисунок 113 – Генотипы *S. pneumoniae* у больных детей (n= 61)

* – двулокусные варианты ST 315 по аллелям *aroE* и *xpt*

Анализируя клональную принадлежность исследуемых штаммов в зависимости от выявленной патологии необходимо отметить, что пневмококки, выделенные от детей с внебольничной пневмонией и отитом, в основном относились к CC 320. От детей с внебольничной пневмонией и отитом выделялись штаммы, относящиеся к новым сиквенс-типам – 9248, 14610 и 14612 (Рисунок 114).

«Менингитные» штаммы принадлежали к 5 сиквенс-типам и 5 клональным комплексам (Рисунок 114). Клональные комплексы 156 (ST 2944) и 320 (ST 9659) распространены по всему миру, характеризуются резистентностью к антибиотикам и часто вызывают инвазивные инфекции. CC 218 (ST 3544) описан в странах Европы, Африки и Саудовской Аравии. Клональный комплекс 180 (ST 180, серотип 3) распространен в основном в странах Европы и РФ, вызывая не только менингит, но и неинвазивные инфекции (отит, пневмония); также встречается у бактерионосителей. Сиквенс-тип 5839 не отнесен ни к одному из клональных ком-

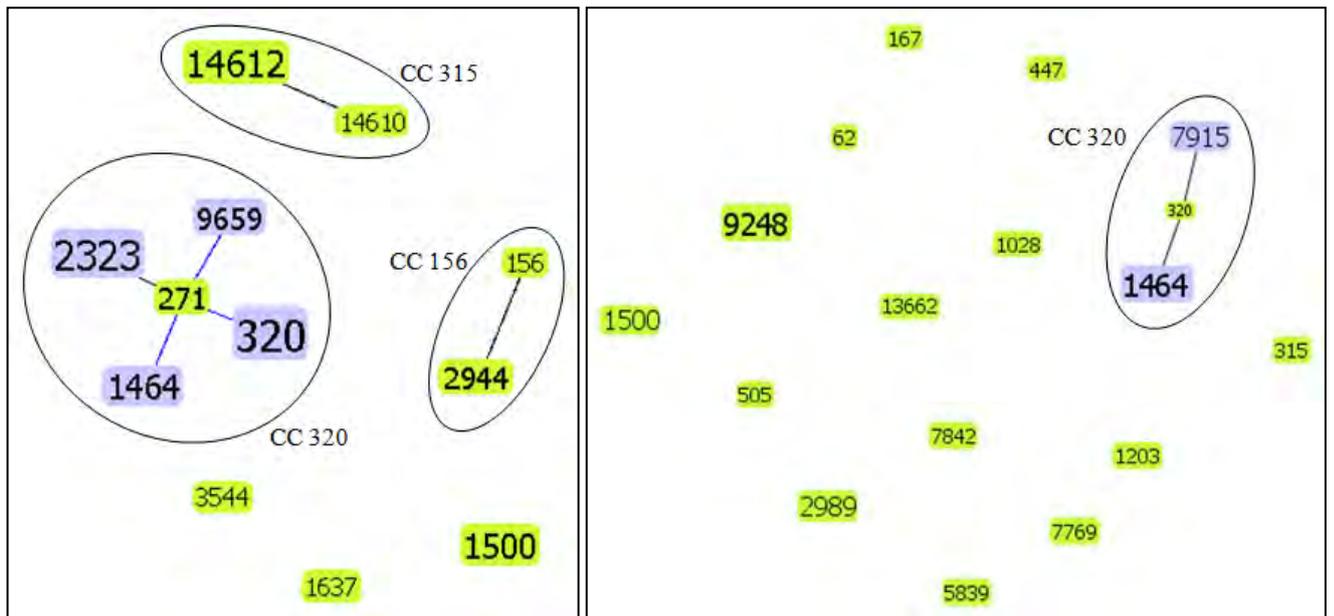


Рисунок 115 – Генотипы *S. pneumoniae* у больных детей в довакцинальном периоде (слева) и на фоне иммунизации (справа)

Популяция изолятов пневмококка, полученных от детей, насчитывает 67 сиквенс-типов, в том числе сгруппированных в 10 клональных комплексов: СС 30, СС 102, СС 156, СС 180, СС 230, СС 315, СС 320, СС 381, СС 1025, СС 5406.

Среди детей г. Красноярска и Красноярского края наиболее распространены пневмококки клонального комплекса 320, доля которых в общей популяции в период 2011-2019 гг. составила 21,4%, а среди больных детей – 47,5%. Данный клональный комплекс представлен 13-ю сиквенс-типами (Рисунок 116), относящимися к вакцино-предотвратимым серотипам 19А и 19F. На фоне внедрения универсальной вакцинации отмечается снижение распространенности представителей СС 320 как среди носителей, так и среди больных детей.

Частота встречаемости *S. pneumoniae* СС 30 и СС 1025 среди здоровых детей высока, при этом их этиологическая роль незначительна (Рисунок 117). Данные сиквенс-типы распространены в основном на территории РФ и представлены серотипами 15ВС и вакцино-предотвратимым 23F.

Клональный комплекс 315 имеет существенные особенности: 3 сиквенс-типа из 5 были выявлены впервые, два из них выявлялись при внебольничной пневмонии и отите (Рисунок 116).

Таким образом, популяция изолятов пневмококка, полученных от детей г. Красноярска, отличается выраженной клональностью и имеет региональные отличия. Подавляющее большинство генетических вариантов *S. pneumoniae* (93,44%) встречается как у детей с инфекционными заболеваниями, так и у здоровых детей, из них 84,21% геновариантов относится к вакцино-предотвратимым (ПКВ13) серотипам (Рисунок 117).

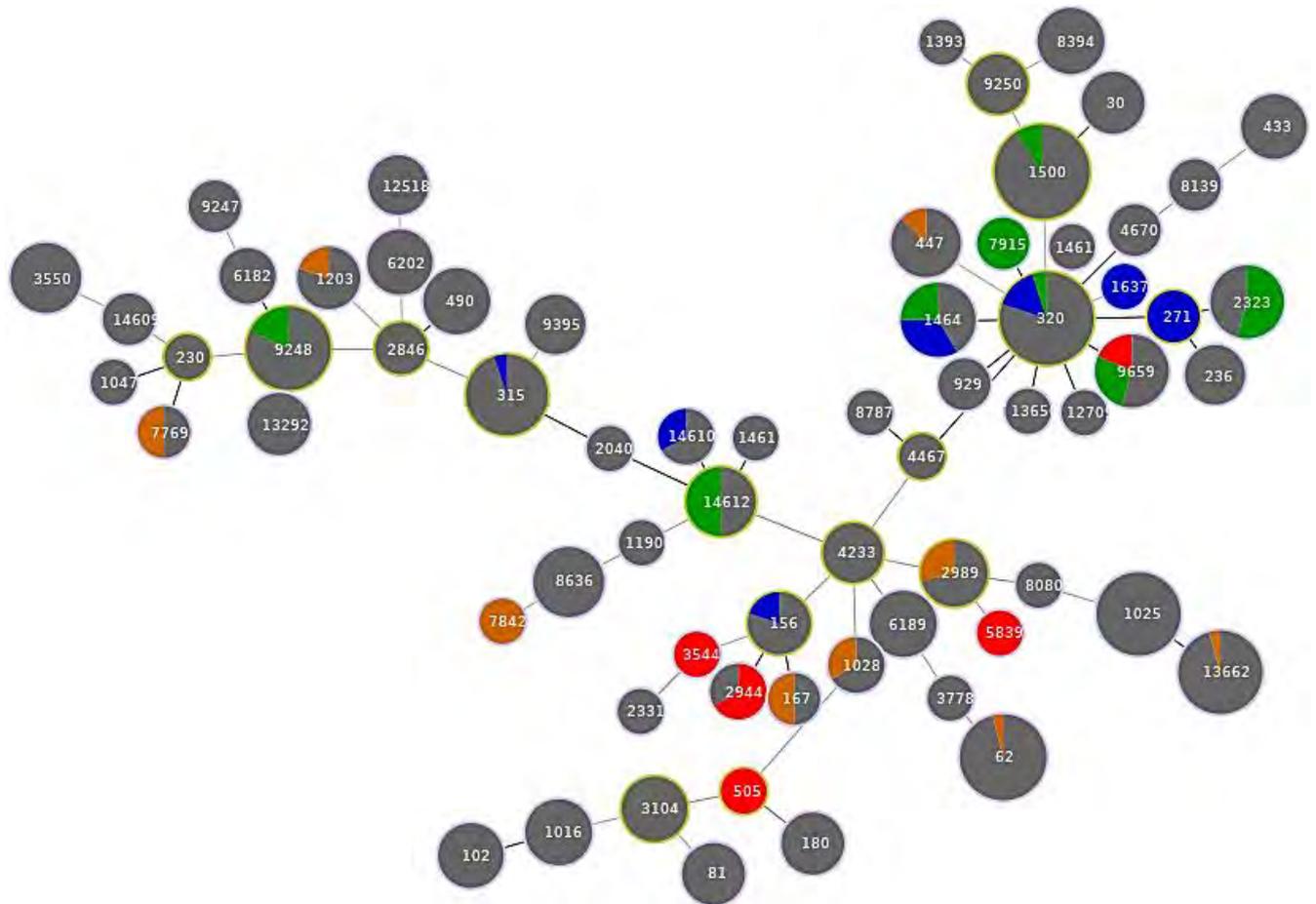


Рисунок 117 – Распределение генотипов *S. pneumoniae* у носителей и больных
Серый цвет – здоровые дети (носительство), зеленый цвет – внебольничная
пневмония, синий – средний отит, красный – менингит, коричневый – тонзиллит

Следовательно, вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции, снижающая распространенность носительства пневмококка, может рассматриваться как средство предотвращения распространения глобально-распространенных генетических вариантов возбудителя. С другой стороны, наличие уникальных генетических линий свидетельствует о высокой изменчивости *S. pneumoniae* и необходимости микробиологического мониторинга.

ГЛАВА 8 ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *S. PNEUMONIAE*
 К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ
 В ДОВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД И НА ФОНЕ ИММУНИЗАЦИИ

8.1 Результаты определения чувствительности изолятов *S. pneumoniae*
 к антибактериальным препаратам за весь период исследования

Исследована чувствительность к антибактериальным препаратам 467 изолятов *S. pneumoniae* (Таблица 37). 68 штаммов были выделены от больных с гнойным средним отитом, внебольничной пневмонией, гнойным бактериальным менингитом, острым тонзиллитом; 399 были получены от здоровых детей.

Таблица 37 – Чувствительность *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам (n=467)

№ п/п	Название препарата	Ч (%)	Ч/ув. эксп (%)	Р (%)
1	Оксациллин	57,39	-	42,61
2	Бензилпенициллин	61,89	35,33	2,78
3	Амоксициллин (перорально)	70,03	2,56	27,41
4	Цефуроксим (перорально)	64,67	1,50	33,83
	Цефуроксим (в/в)	66,17	4,07	29,76
5	Цефтриаксон	73,24	20,34	6,42
6	Имипенем	100,00	-	-
7	Эритромицин	65,95	-	34,05
8	Азитромицин	65,95	-	34,05
9	Клиндамицин	71,09	-	29,91
10	Тетрациклин	70,45	-	29,55
11	Доксициклин	70,45	-	29,55
12	Норфлоксацин	98,72	-	1,28
13	Левифлоксацин	0,00	99,79	0,21
14	Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)	10,07	5,78	84,15
15	Рифампицин	99,15	0,21	0,64
16	Хлорамфеникол	97,86	-	2,14
17	Ванкомицин	100,00	0,00	0,00
18	Линезолид	100,00	0,00	0,00

Значительная доля штаммов характеризовалась сниженной чувствительностью к бензилпенициллину, оксациллину, амоксициллину, цефалоспорином II и III поколений, высоким уровнем устойчивости к макролидам, линкозамидам, тетрациклинам и ко-тримоксазолу (Таблица 37). Подавляющее большинство демонстрировало чувствительность к фторхинолонам, рифампицину, хлорамфениколу. Сохраняется 100%-ная чувствительность пневмококков к имипенему, ванкомицину, линезолиду.

8.1.1 Чувствительность изолятов *S. pneumoniae* к β -лактамам

По результатам скрининга с 1 мкг оксациллина устойчивость к данному препарату выявлена у 199 штаммов из 467 (42,61%). Резистентностью к пенициллину при этом обладали лишь 2,78% выделенных культур, а более трети являлись чувствительными при увеличенной экспозиции. Большинство из них демонстрировали МПК в диапазоне 1-1,5 мг/л (Рисунок 118).

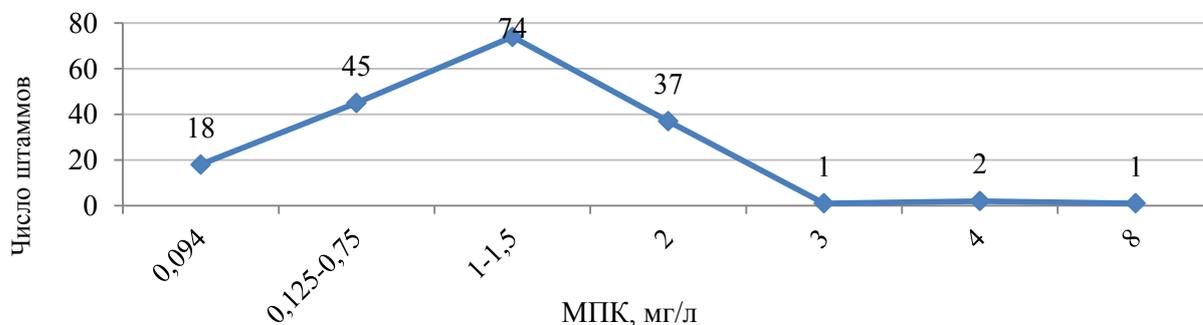


Рисунок 118 – Распределение МПК бензилпенициллина резистентных и чувствительных при повышенной экспозиции изолятов (n=178)

Необходимо отметить, что при тестировании чувствительных к пенициллину изолятов было выявлено 29 штаммов, имеющих мутации в генах ПСБ. У большинства из них (24 изолята) присутствовали мутации в 2 генах: *pbp2x* и *pbp2b* (17 шт.); *pbp1a* и *pbp2x* (7 шт.). 4 штамма имели мутации в гене *pbp2x*, 1 – в гене *pbp1a*. Половина данных культур (15 шт.) демонстрировала положительный скрининговый тест с 1 мкг оксациллина.

Таким образом, распространенность пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину среди детей Красноярского края высока и составляет 38,11%. МПК большинства штаммов не превышает 2 мг/л, т.е. данные изоляты относятся к чувствительным при повышенной экспозиции (за исключением «менингитных»). Снижение чувствительности к пенициллину обусловлено изменением структуры пенициллинсвязывающих белков, что подтверждается наличием мутаций в генах *pbp1a*, *pbp2x* и *pbp2b* в различных сочетаниях (Таблица 38).

Таблица 38 – Наличие мутаций в генах ПСБ у резистентных к пенициллину и чувствительных при повышенной экспозиции изолятов (n=178)

Число штаммов	%	Гены ПСБ, в которых выявлены мутации	Диапазон МПК, мг/л	МПК ₅₀ мг/л	МПК ₉₀ мг/л
138	77,53	<i>pbp1a, pbp2x, pbp2b</i>	0,094-4	1,5	2
20	11,24	<i>pbp1a, pbp2x</i>	0,094-1	0,094	0,25
10	5,62	<i>pbp1a, pbp2b</i>	0,19-1,5	0,25	0,5
8	4,49	<i>pbp2x, pbp2b</i>	0,094-1	0,094	0,094
1	0,56	<i>pbp2x</i>	8	-	-
1	0,56	<i>pbp1a</i>	1	-	-

Большая часть штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину обнаруживала также сниженную чувствительность к другим β-лактамам, за исключением имипенема (Таблица 39). МПК амоксициллина и цефуроксима у большей части штаммов превышали 2 мг/л.

Таблица 39 – Характеристика чувствительности к амоксициллину, цефуроксиму, цефтриаксону и имипенему изолятов со сниженной чувствительностью к пенициллину (n=178)

Название препарата	Пограничные значения МПК, мг/л	Диапазон МПК, мг/л	МПК ₅₀ мг/л	МПК ₉₀ мг/л	Ч (%)	УР (%)	Р (%)
Амоксициллин (перорально)	Ч≤0,5; Р>1	0,047-16	3	6	21,34	6,74	71,91
Цефуроксим (в/в)	Ч≤0,5; Р>1	0,064-96	4	8	10,67	10,67	78,65
Цефуроксим (перорально)	Ч≤0,25; Р>0,5				6,74	3,93	89,32
Цефтриаксон	Ч≤0,5; Р>2	0,016-12	0,75	3	29,78	57,30	12,92
Имипенем	Ч≤2; Р>2	0,004-0,75	0,125	0,19	100	-	-

При анализе клонального состава популяции пневмококков в зависимости от чувствительности к пенициллину необходимо отметить, что большая часть штаммов со сниженной чувствительностью относилась к клональным комплексам 320, 315, 230 и 156 (Рисунок 119). Данные клональные комплексы относятся к глобально распространенным мультирезистентным, их родоначальниками, соответственно, являются глобальные клоны Taiwan^{19F}-14 (ST 236), Poland^{6B}-20 (ST 315), Denmark¹⁴-32 (ST 230) и Spain^{9V}-3 (ST 156), входящие в базу данных PMEN [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Также чувствительными при повышенной экспозиции к пенициллину являлись представители CC 15 (ST 13931), CC 30 (ST 30 и 1500), CC 81 (ST 81), CC 338 (ST 8080), CC 346 (ST 1203), CC 1439 (ST 9395). CC 81 и CC 338 являются глобальными клонами, указанными в базе данных PMEN (предшественники – Spain^{23F}-1 (ST 81) и Colombia^{23F}-26 (ST 338). В нашем случае ST 81 относится к серотипу 6AB, а ST 8080 – к типу 23A, что свидетельствует о феномене «переключения серотипов» (Рисунок 119).

Несколько сиквенс-типов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину не входили в состав клональных комплексов, представляя собой одиночные генетические линии – ST 5839 (6AB), ST 7842 (34), ST 8139 (19F), ST 14609 (24ABF), 14613 (39). Последний сиквенс-тип был выявлен впервые в мире, что позволяет предположить появление нового резистентного клона на территории Красноярского края.

В целом, 44% изолятов со сниженной чувствительностью к пенициллину относились к глобально распространенным резистентным клонам, входящим в базу данных PMEN. В общей популяции доля сиквенс-типов, имеющих сниженную чувствительность к пенициллину, составила 52,24% (35 из 67). Как правило, представители данных геновариантов были резистентны к другим β-лактамам: амоксициллину и цефуроксиму.

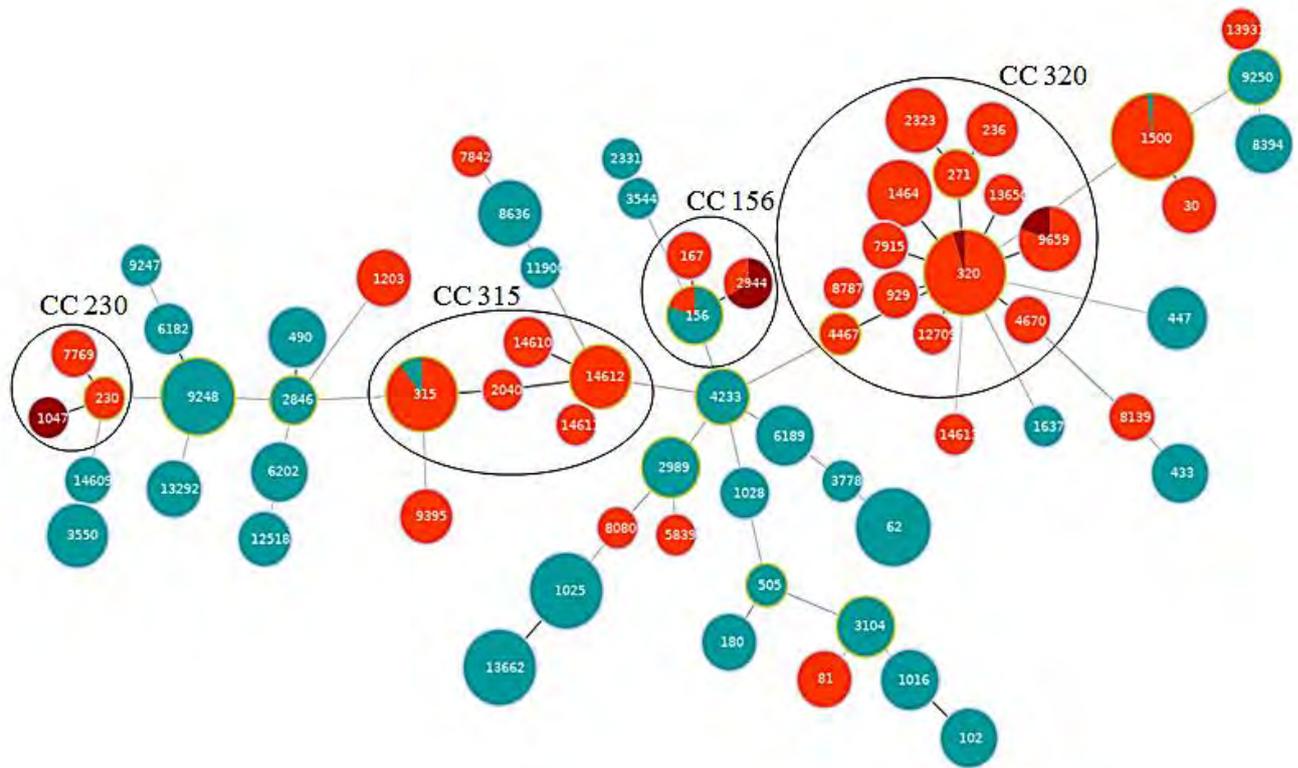


Рисунок 119 – Клональная структура изолятов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину.

Голубой цвет – чувствительность, красный - чувствительность при повышенной экспозиции, бордовый – резистентность

8.1.2 Чувствительность изолятов *S. pneumoniae* к макролидам, клиндамицину и тетрациклину

При проведении скрининга с 15 мкг эритромицина резистентность была выявлена у 159 штаммов (34,05%). При этом у 94,97% МПК эритромицина превышала 256 мг/л, а доля изолятов с МПК 2, 4, 8 и 24 мг/л составила по 1,26%.

Доля пневмококков, устойчивых к клиндамицину, составила 28,91% (135 штаммов); у подавляющего большинства (88,89%) МПК клиндамицина превышала 256 мг/л.

Резистентность к тетрациклину диско-диффузионным методом была обнаружена в 29,55% (138 штаммов), значения МПК были высоки (Рисунок 120). Все данные штаммы также были устойчивы к доксициклину.

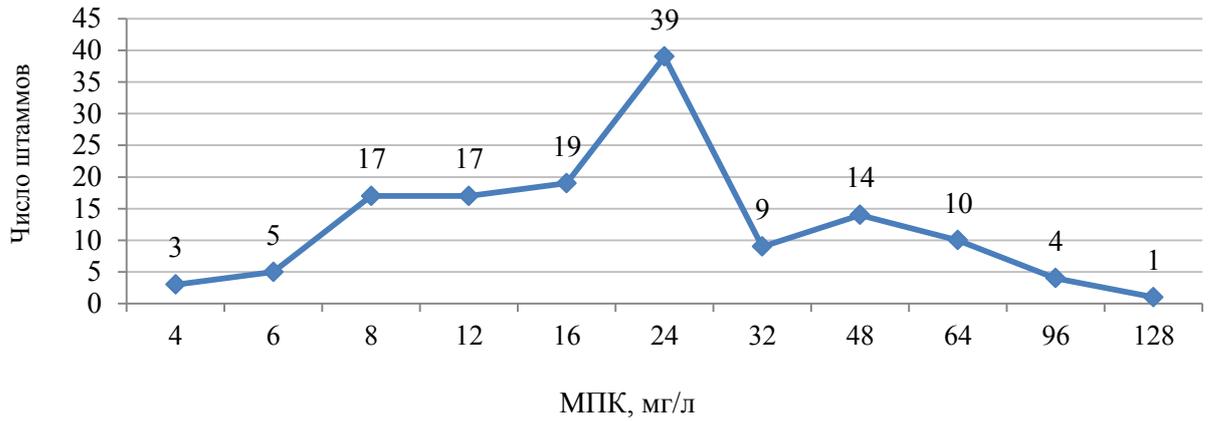


Рисунок 120 – Распределение МПК тетрациклина у нечувствительных к нему изолятов (n=138)

При детекции генов *ermB* и *mefE*, кодирующих резистентность пневмококков к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В, а также гена *tetM*, кодирующего устойчивость к тетрациклинам, у большинства изолятов (63,77%) выявлено наличие обоих генов макролидрезистентности – *ermB* и *mefE*, а также гена *tetM*. В 23,91% имелось сочетание генов *ermB+tetM*. У 3,62% штаммов указанные гены не были выявлены, что, возможно, свидетельствует о наличии других механизмов устойчивости (Таблица 40).

Таблица 40 – Частота встречаемости генов резистентности к макролидам, линкозамидам, стрептограмину В и тетрациклинам среди макролидрезистентных штаммов *S. pneumoniae* (n=138)

Число штаммов	Выявленные гены (комбинации генов)	Фенотип резистентности (% резистентных)
88	<i>ermB, mefE, tetM</i>	Эри 100%, Кли 86,36%, Тет 95,45%
33	<i>ermB, tetM</i>	Эри 100%, Кли 87,88%, Тет 96,97%
3	<i>mefE, tetM</i>	Эри 100%, Кли 0%, Тет 100%
5	не выявлено	Эри 100%, Кли 60%, Тет 20%
4	<i>mefE</i>	Эри 100%, Кли 75%, Тет 0%
4	<i>tetM</i>	Эри 75%, Кли 0%, Тет 100%
1	<i>ermB, mefE</i>	Эри 100%, Кли 100%, Тет 100%

Генотипы штаммов, обладающих устойчивостью к макролидам, в основном были представлены клональными комплексами 320, 315, 230 и 156 (Рисунок 121). Макролидрезистентными являлись пневмококки СС 81 (ST 81) и СС 338 (ST

8080), CC15 (ST 13931) и CC 4233 (ST 4233), а также ST 8139, не относящийся ни к одному клональному комплексу.

30% устойчивых к макролидам изолятов принадлежали к глобально распространенным резистентным клонам, входящим в базу данных PMEN, что на 14% меньше доли PMEN-изолятов среди штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину.

В целом, удельный вес макролидрезистентных геновариантов составил 46,27%.

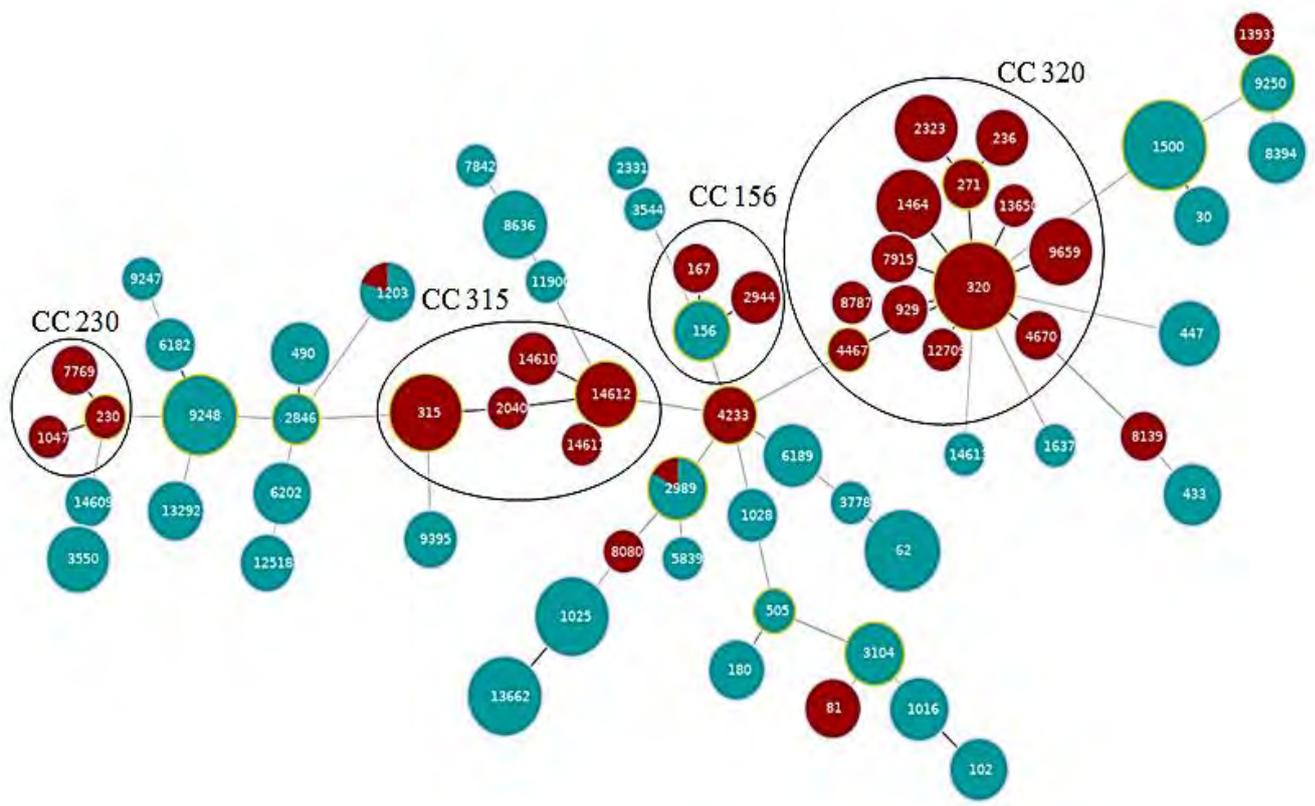


Рисунок 121 – Клональная структура изолятов *S. pneumoniae*, нечувствительных к макролидам
Голубой цвет – чувствительность, бордовый – резистентность

8.2 Чувствительность к антибактериальным препаратам
 изолятов *S. pneumoniae*, выделенных от носителей и больных
 в довакцинальный период и на фоне иммунизации

8.2.1 Чувствительность к антибактериальным препаратам
 изолятов *S. pneumoniae*, полученных от здоровых детей до 5 лет
 в довакцинальный период

В период до начала массовой иммунизации детей раннего возраста удельный вес резистентных штаммов был высок (Рисунок 122). Значительная доля изолятов относилась к категории чувствительных к пенициллину при увеличенной экспозиции, обнаруживая при этом резистентность к амоксициллину, цефуроксиму и, реже, к цефтриаксону. Доля мультирезистентных пневмококков составила 39,46%.

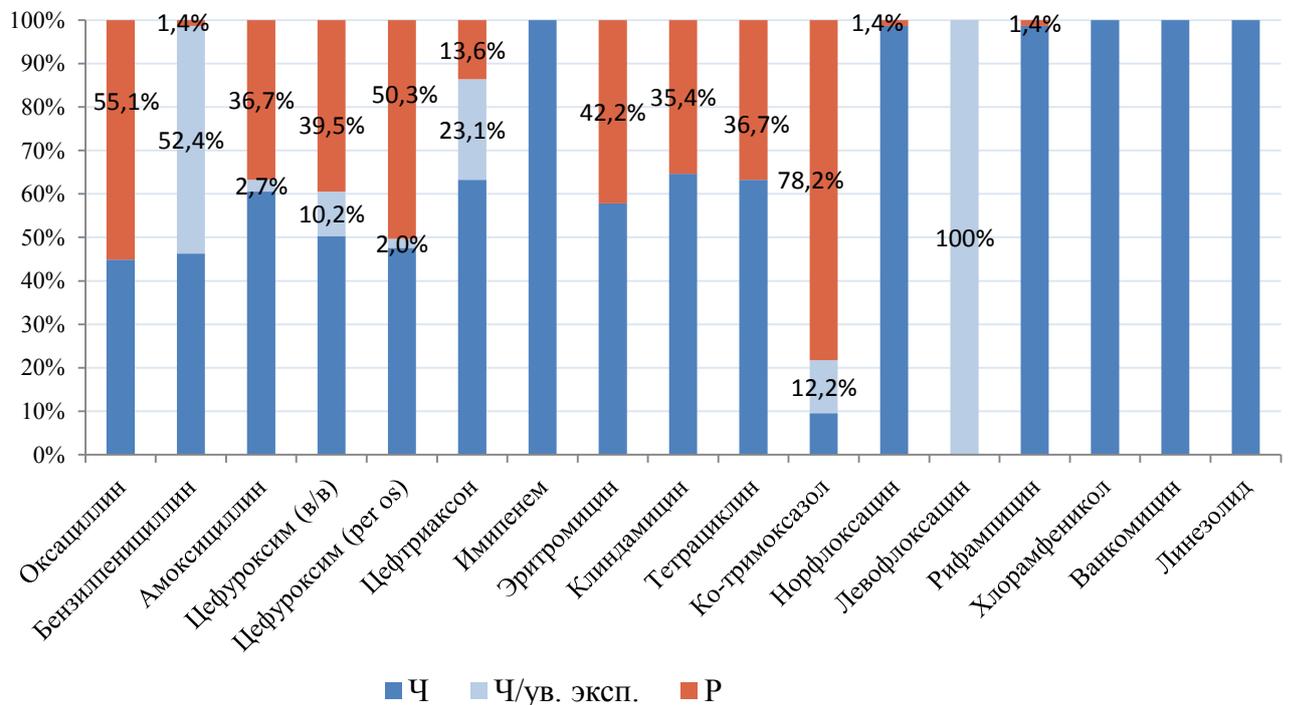


Рисунок 122 – Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *S. pneumoniae*, полученных от здоровых детей до 5 лет в довакцинальный период (n=147)

Анализируя серотиповую и клональную структуру мультирезистентных изолятов необходимо отметить их принадлежность к глобально распространенным резистентным клональным комплексам CC 320/19A и 19F, CC 315/6AB, CC 230/19F (Рисунок 123).

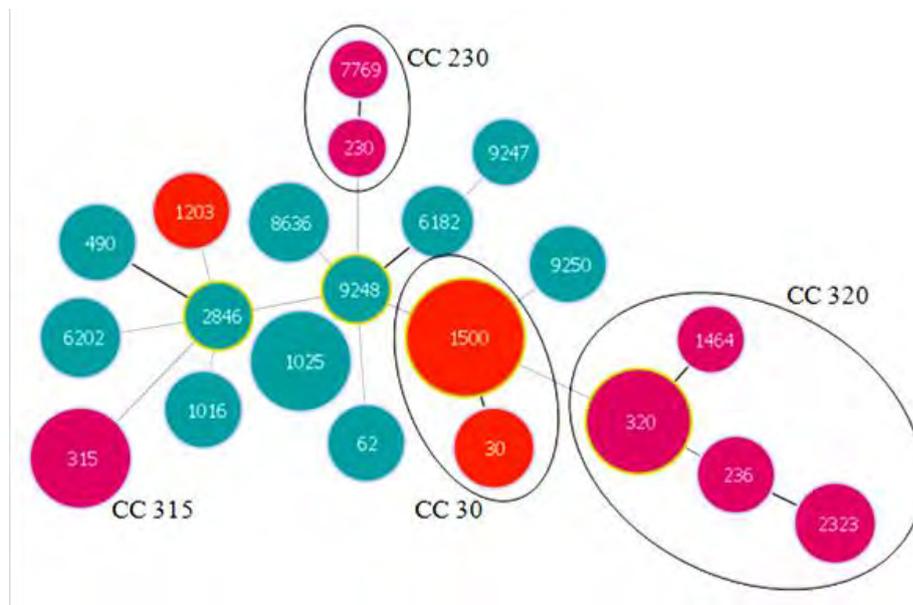


Рисунок 123 – Клональная структура изолятов *S. pneumoniae*, полученных от здоровых детей до 5 лет в довакцинальный период
Голубой цвет – чувствительность ко всем тестируемым антибиотикам, красный – чувствительность при повышенной экспозиции к пенициллину, малиновый – мультирезистентность

Пневмококки, относящиеся к CC 320, отличались высоким уровнем резистентности к антибактериальным препаратам: устойчивостью к β -лактамам (амоксциллину и цефуроксиму), макролидам, линкозамидам, тетрациклину и ко-тримоксазолу (Рисунок 124). Особо обращают на себя внимание штаммы, устойчивые и умеренно устойчивые к цефтриаксону. Один изолят серотипа 19A был резистентен к рифампицину, МПК составила более 32 мг/л.

Значения МПК β -лактамных антибиотиков у пневмококков CC 320 были высоки: по амоксициллину и цефуроксиму они в большинстве случаев превышали 4 мг/л. Соответственно, почти все данные штаммы имели мутации в трех генах ПСБ – *pbp1a*, *pbp2b* и *pbp2x*. К пенициллину основная масса изолятов была чувствительна при повышенной экспозиции с МПК 1,5-2 г/л.

МПК эритромицина и клиндамицина практически у всех изолятов СС 320 были выше 256 мг/л, а диапазон МПК тетрациклина составлял 4-96 мг/л. В 100% имелась комбинация генов *ermB+mefE+tetM*.

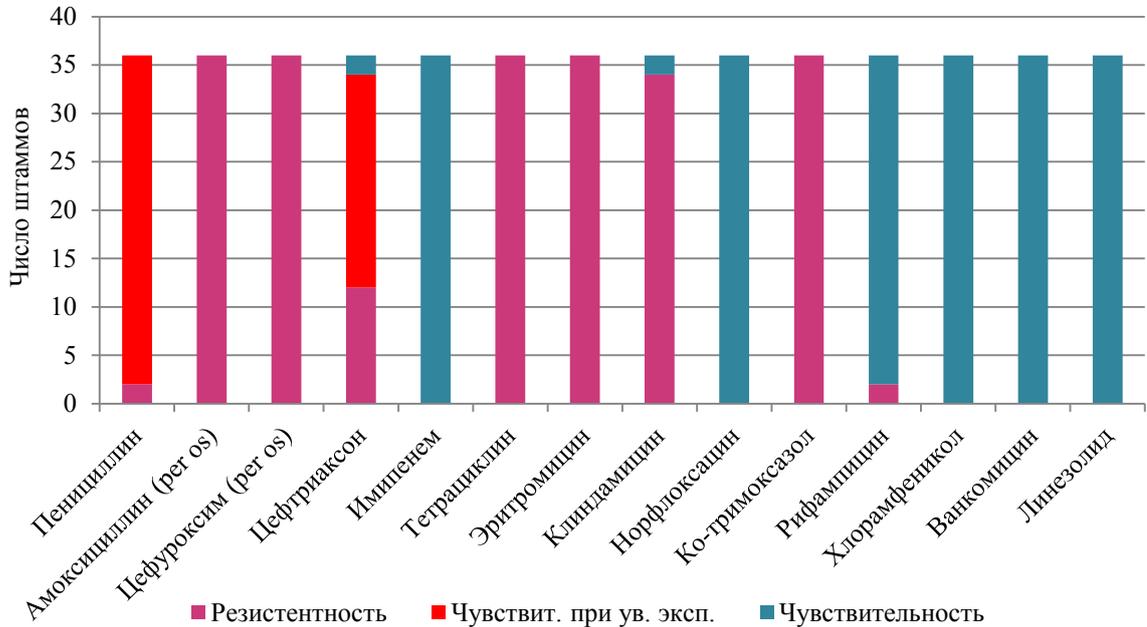


Рисунок 124 – Фенотип резистентности штаммов *S. pneumoniae* СС 320, полученных от здоровых детей до 5 лет в довакцинальный период (n=36)

Мультирезистентные пневмококки СС 315/6АВ (ST 315) характеризовались резистентностью к макролидам, линкозамидам и ко-тримоксазолу. МПК эритромицина и клиндамицина у данных штаммов превышала 256 мг/л. К тетрациклину были резистентны 50% изолятов с МПК 24-48 мг/л. К пенициллину отмечалась чувствительность при повышенной экспозиции (МПК 0,094-2 мг/л). Доля пневмококков, устойчивых к амоксициллину, цефуоксиму и цефтриаксону, составила 50%, 75% и 12,5%, соответственно. У всех штаммов наблюдались мутации в трех генах, кодирующих ПСБ, а также имелась комбинация генов *ermB+tetM*, что подтверждало их родство с глобальным резистентным клоном Poland^{6B}-20.

Изоляты СС 230 были умеренно устойчивы к пенициллину и цефтриаксону, устойчивы к амоксициллину, цефуоксиму, цефаклору, эритромицину, тетрациклину и ко-тримоксазолу. К имипенему, клиндамицину, фторхинолонам, рифампицину, хлорамфениколу, ванкомицину и линезолиду данные штаммы были чув-

ствительны. Обращает на себя внимание отсутствие генов *ermB* и *mefE*, что подтверждает связь красноярских штаммов с глобальным клоном Denmark¹⁴-32. Присутствовал ген *tetM*. Имелись мутации в генах *pbp1a* и *pbp2x*.

Представители СС 30, характеризующихся чувствительностью к пенициллину при повышенной экспозиции, имели мутации только в двух генах ПСБ: *pbp1a* и *pbp2x*. Все изоляты были устойчивы к цефуроксиму и ко-тримоксазолу.

Доля штаммов пневмококка, резистентных к антибактериальным препаратам, среди детей до 5 лет, не привитых против ПИ, составила 45,16% (42 из 93). Из них мультирезистентными являлись менее половины (42,86%) (Рисунок 125).

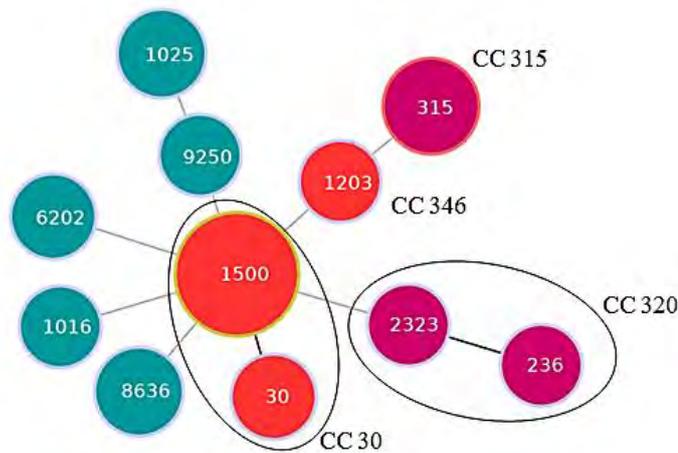


Рисунок 125 – Клональная структура изолятов, полученных от непривитых детей в возрасте до 5 лет в довакцинальный период

Голубой цвет – чувствительность ко всем тестируемым антибиотикам, красный – чувствительность при повышенной экспозиции к пенициллину, малиновый – мультирезистентность

Среди детей, привитых 7-валентной конъюгированной вакциной, процент резистентных изолятов был незначительно выше – 51,85% (28 из 54), но при этом все данные штаммы являлись мультирезистентными. В подавляющем большинстве они относились к СС 320/19А (ST 320)/19F (ST 1464), что было обусловлено появлением серотипа 19А на фоне вакцинации ПКВ7 (Рисунок 126).

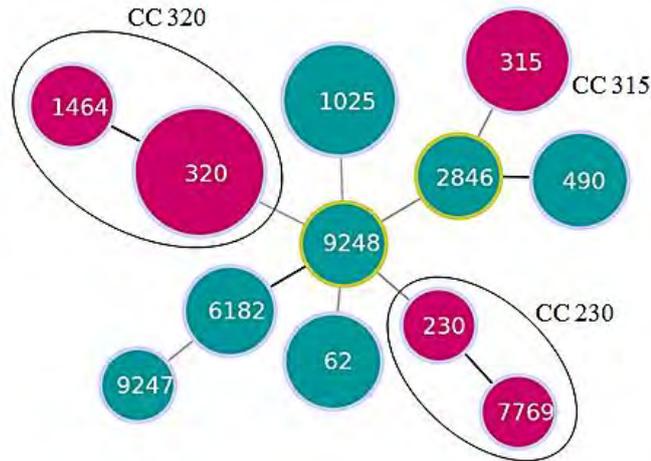


Рисунок 126 – Клональная структура изолятов, полученных от детей в возрасте до 5 лет, вакцинированных ПКВ7, в довакцинальный период
Голубой цвет – чувствительность ко всем тестируемым антибиотикам, красный – чувствительность при повышенной экспозиции к пенициллину, малиновый – мультирезистентность

8.2.2 Чувствительность к антибактериальным препаратам изолятов *S. pneumoniae*, полученных от здоровых детей до 5 лет на фоне иммунизации

На фоне массовой иммунизации детей раннего возраста наблюдалось существенное снижение резистентности пневмококков ко всем антибактериальным препаратам, за исключением ко-тримоксазола (Рисунки 122, 127). Так, доля штаммов, устойчивых к оксациллину, уменьшилась с 55,1 до 29,9% ($\chi^2=22,46$, $p=0,002^{-13}$), к амоксициллину – с 36,7 до 18,4% ($\chi^2=14,77$, $p=0,001^{-1}$), цефуроксиму – с 39,5 до 19,9% ($\chi^2=16,05$, $p=0,006^{-2}$) и с 50,3 до 20,9% ($\chi^2=33,12$, $p=0,009^{-10}$), цефтриаксону – с 13,6 до 1,5% ($\chi^2=20,18$, $p=0,007^{-7}$), эритромицину – с 42,2 до 27,4% ($\chi^2=8,35$, $p=0,004$), клиндамицину – с 35,4 до 20,9% ($\chi^2=9,03$, $p=0,003$), тетрациклину – с 36,7 до 24,4% ($\chi^2=6,22$, $p=0,013$). Также произошло значительное уменьшение доли изолятов, чувствительных к пенициллину при повышенной экспозиции: с 52,4 до 23,4% ($\chi^2=31,13$, $p=0,024^{-10}$) (Рисунки 122, 127).

Удельный вес мультирезистентных штаммов *S. pneumoniae* в поствакцинальном периоде составил 24,38% и был значительно меньше такового в довакцинальном (39,46%; $\chi^2=9,06$, $p=0,003$).

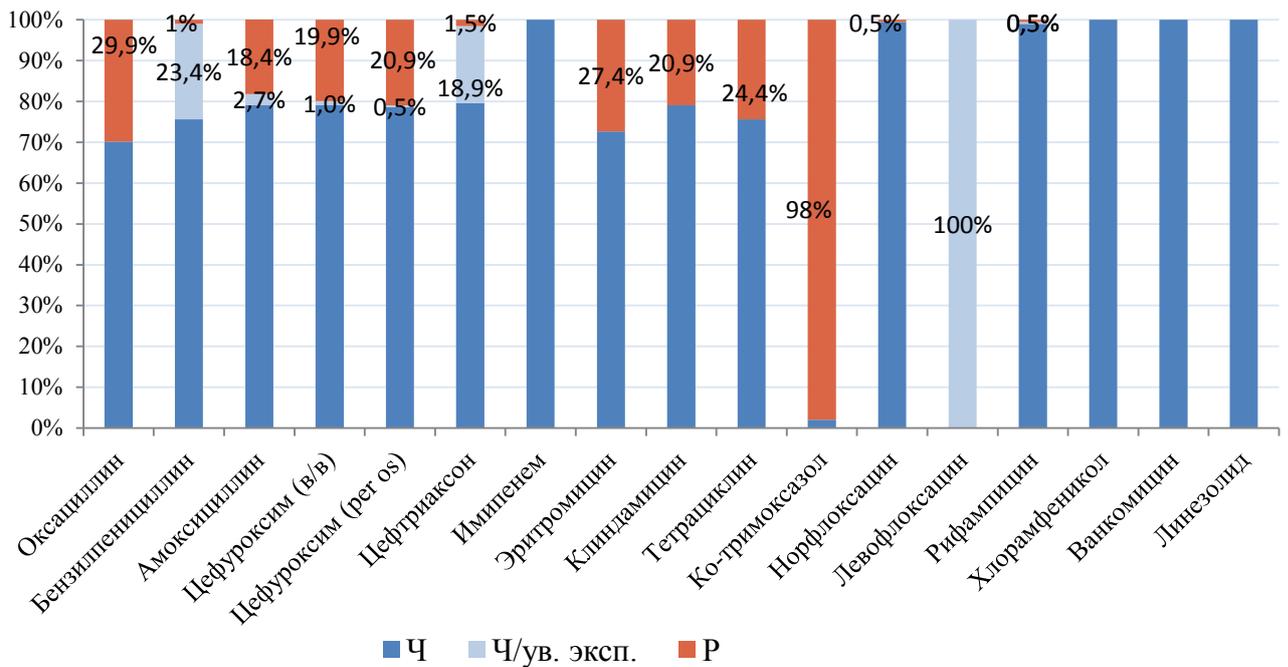


Рисунок 127 – Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *S. pneumoniae*, полученных от здоровых детей до 5 лет на фоне иммунизации (n=201)

Устойчивые к антибактериальным препаратам изоляты, как и в довакцинальный период, в большинстве принадлежали к глобально-распространенным резистентным клональным комплексам CC 320 и CC 315 (Рисунок 128).

Мультирезистентный клональный комплекс 320 был представлен 9ю генотипами (Рисунок 128). При анализе профиля резистентности *S. pneumoniae* CC 320 обращает на себя внимание уменьшение количества штаммов, устойчивых к цефтриаксону, за счет повышения числа умеренно-резистентных (Рисунки 124, 129). У всех представителей CC 320 имелись мутации в генах ПСБ: *pbp1a*, *pbp2x* и *pbp2b*. Также среди пневмококков CC 320 отмечается появление изолятов, чувствительных к тетрациклину. Данные штаммы относились к сиквенс-типам 9659, 13650 и 929. При этом у пневмококков ST 929 отсутствовали гены *tetM* и *ermB*. У остальных МПК тетрациклина находились в диапазоне 8-128 мг/л. МПК макролидов у всех штаммов CC 320 превышали 256 мг/л, клиндамицина – аналогично, за исключением штаммов ST 929. Почти у всех представителей клонального комплекса присутствовала комбинация генов *ermB+mefE+tetM*.

На втором месте по частоте встречаемости находились пневмококки СС 315/6АВ, среди них было обнаружено три новых мультирезистентных сиквенс-типа: ST 14610, ST 14611, ST 14612. Уровень резистентности к макролидам, клиндамицину и тетрациклину представителей данного клонального комплекса был высок, значения МПК тетрациклина находились в пределах 4-24 мг/л, МПК макролидов и клиндамицина превышали 256 мг/л. Как и у всех изолятов СС 315 в данном случае выявлялись гены *ermB* и *tetM*. Наблюдалась устойчивость к ко-тримоксазолу. К пенициллину данные штаммы были чувствительны при повышенной экспозиции, МПК пенициллина не превышала 0,125 мг/л. Все изоляты были чувствительны к амоксициллину, цефуроксиму, цефтриаксону и имипенему при наличии мутаций в двух генах ПСБ: *pbp2x* и *pbp2b*.

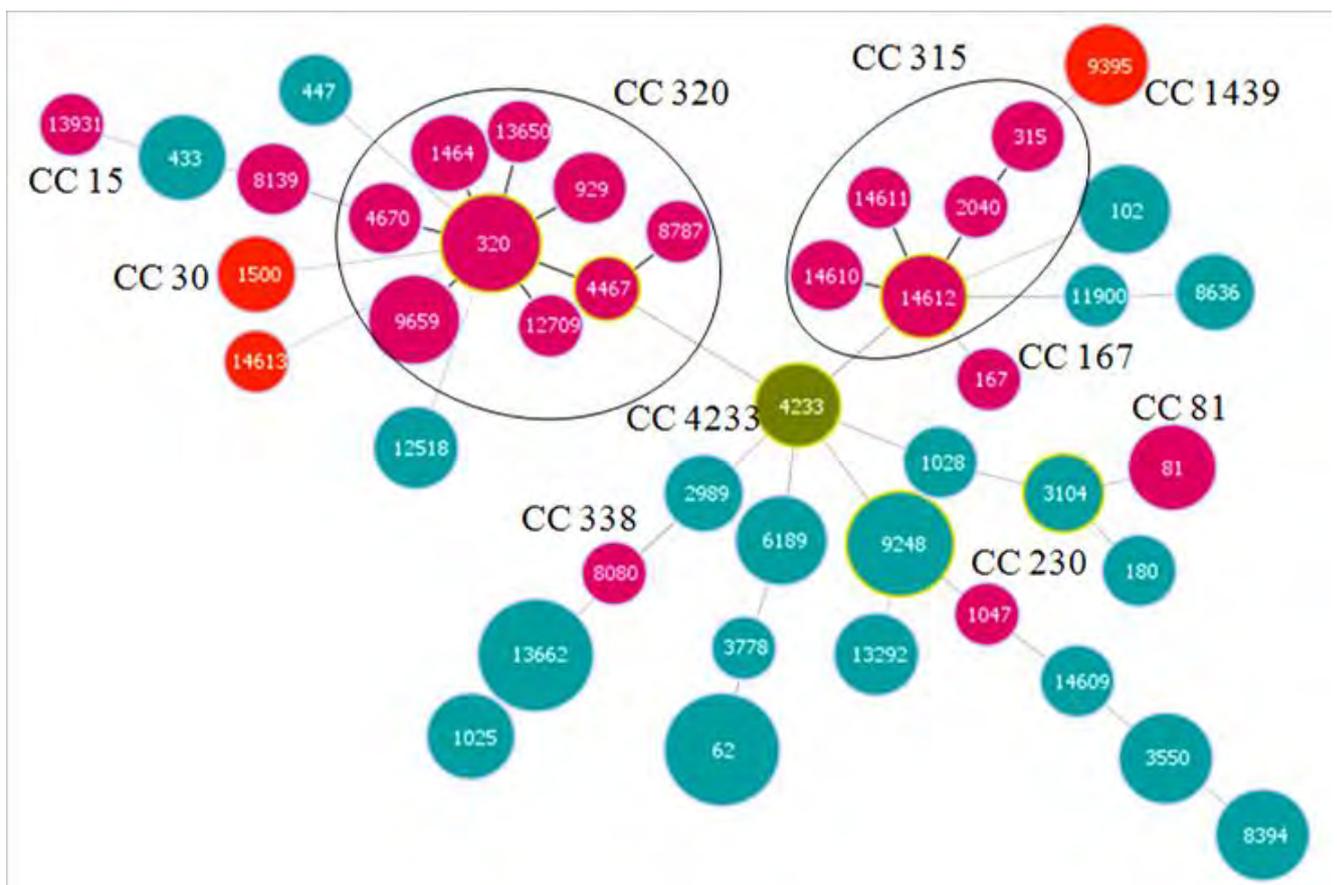


Рисунок 128 – Клональная структура изолятов *S. pneumoniae*, полученных от здоровых детей до 5 лет на фоне иммунизации
 Голубой цвет – чувствительность ко всем тестируемым антибиотикам, красный – чувствительность при повышенной экспозиции к пенициллину, зеленый – резистентность к макролидам, клиндамицину и тетрациклину; малиновый – мультирезистентность

5 изолятов принадлежали к СС 81/6АВ (ST81) и характеризовались резистентностью цефуроксиму (МПК 2-3 мг/л), макролидам и клиндамицину (МПК >256 мг/л), тетрациклину (МПК 6-8 мг/л) и ко-тримоксазолу. Отличительной особенностью данных штаммов являлась устойчивость к хлорамфениколу. У всех наблюдались мутации в *pbp1a*, *pbp2x*, *pbp2b* и наличие комбинации генов *ermB+mefE+tetM*. К пенициллину, амоксициллину и цефтриаксону данные изоляты были чувствительны с повышенной экспозицией.

Два изолята серотипа 19F относились к ST 8139, не имевшему клональной принадлежности. Данный сиквенс тип был описан в 2002 г. в Португалии, являлся возбудителем менингита и обладал мультирезистентностью. Штаммы, выделенные в Красноярске, были умеренно устойчивы к пенициллину (МПК 0,38 и 0,5 мг/л), устойчивы к цефуроксиму и цефаклору, амоксициллину (МПК 3 и 4 мг/л), умеренно устойчивы к цефтриаксону (МПК 1 и 1,5 мг/л). МПК тетрациклина составили 24 и 96 мг/л, клиндамицина и макролидов – более 256 мг/л. Оба изолята характеризовались мутациями в генах *pbp1a*, *pbp2x*, *pbp2b* и наличием генов *ermB+mefE+tetM*.

Четыре штамма мультирезистентных *S. pneumoniae* были представлены единичными изолятами: СС 338/23А (ST 8080), СС 156/9VA (ST 156), СС 15/14 (ST 13931) и СС 230/19F (ST 1047). Первые 3 штамма были умеренно резистентны к пенициллину, резистентны к клиндамицину, макролидам, тетрациклину (за исключением ST 13931), цефаклору, ко-тримоксазолу.

Изолят СС 230/19F (ST 1047) отличался экстремально высокими значениями МПК β-лактамов: пенициллин – 8 мг/л, амоксициллин, цефуроксим и цефтриаксон – 12 мг/л, при этом была обнаружена мутация только в гене *pbp2x*. МПК клиндамицина и макролидов составила более 256 мг/л. Присутствовали гены *ermB* и *tetM*. Штамм проявлял чувствительность к имипенему, фторхинолонам, ванкомицину, линезолиду и хлорамфениколу (Рисунок 129).

У впервые выявленного *S. pneumoniae* ST 14613/39 МПК пенициллина составила 2 мг/л, цефуроксима и амоксициллина – 4 мг/л, цефтриаксона – 1,5 мг/л; имелись мутации в генах *pbp1a*, *pbp2x*, *pbp2b*. К остальным антибиотикам штамм

проявлял чувствительность. Таким образом, можно констатировать возникновение на территории Красноярского края нового геноварианта *S. pneumoniae*, устойчивого к β -лактамам.

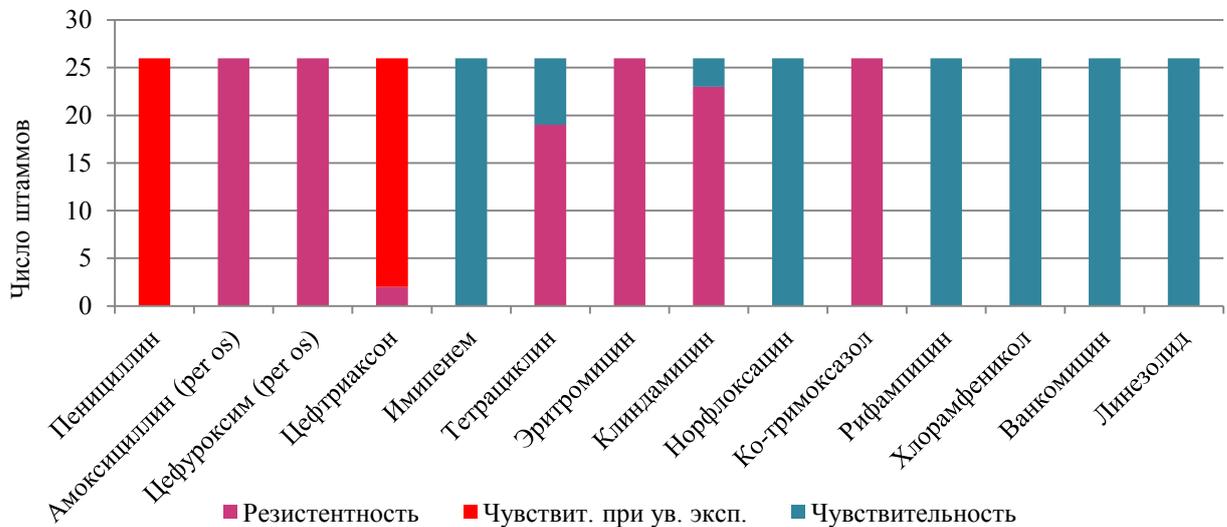


Рисунок 129 – Фенотип резистентности штаммов *S. pneumoniae* CC 320, полученных от здоровых детей до 5 лет на фоне иммунизации (n=26)

Среди детей, не вакцинированных против пневмококковой инфекции, выявлено 47 изолятов со сниженной чувствительностью к антибактериальным препаратам, что составило 31,97%. Большая часть штаммов – 40 из 47 (85,11%) – обладала мультирезистентностью, остальные были чувствительны при повышенной экспозиции к пенициллину либо макролидрезистентны (Рисунок 130). Доля пневмококков клонального комплекса 320 среди резистентных штаммов составила 51,06% при значительном разнообразии сиквенс-типов, входящих в его состав (Рисунок 130). Большую часть CC 320 составляли представители серотипа 19F (19 изолятов), а пневмококки серотипа 19A насчитывали лишь 5 изолятов.

Среди изолятов, полученных от детей, вакцинированных ПКВ13, доля нечувствительных к антибактериальным препаратам составила 26,92% (14 из 52). Мультирезистентность наблюдалась более чем у половины из них – 9 из 14 (64,29%). Из девяти мультирезистентных штаммов 5 относились к CC 315, 2 – к CC 320 и 2 – к CC 81 (Рисунок 131).

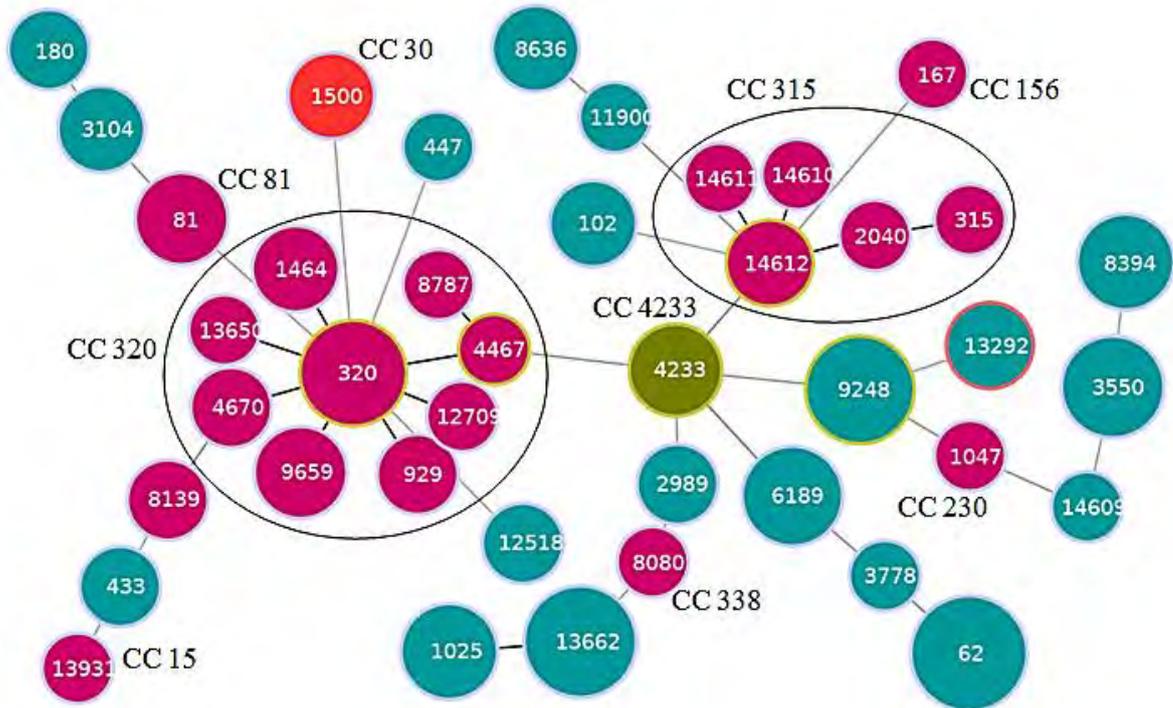


Рисунок 130 – Клональная структура изолятов, полученных от непривитых детей в возрасте до 5 лет на фоне иммунизации

Голубой цвет – чувствительность ко всем тестируемым антибиотикам, красный – чувствительность при повышенной экспозиции к пенициллину, зеленый – резистентность к макролидам, клиндамицину и тетрациклину; малиновый – мультирезистентность

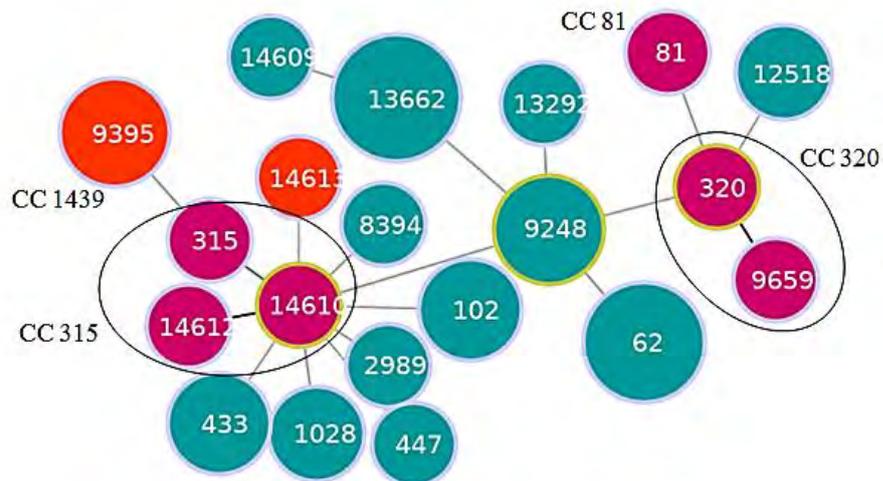


Рисунок 131 – Клональная структура изолятов, полученных от детей, вакцинированных ПКВ13, в возрасте до 5 лет на фоне иммунизации

Голубой цвет – чувствительность ко всем тестируемым антибиотикам, красный – чувствительность при повышенной экспозиции к пенициллину, малиновый – мультирезистентность

8.2.4 Чувствительность к антибактериальным препаратам изолятов *S. pneumoniae*, полученных от больных детей

Среди детей, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии, острого гнойного среднего отита, гнойного бактериального менингита и острого тонзиллита, доля пневмококков, резистентных к антибактериальным препаратам, была высока и составила 66,18% (45 из 68). Из них мультирезистентные штаммы составили 93,33%, резистентные к макролидам, клиндамицину и тетрациклину – 4,44%, пенициллинрезистентные – 2,22% (Рисунок 133).

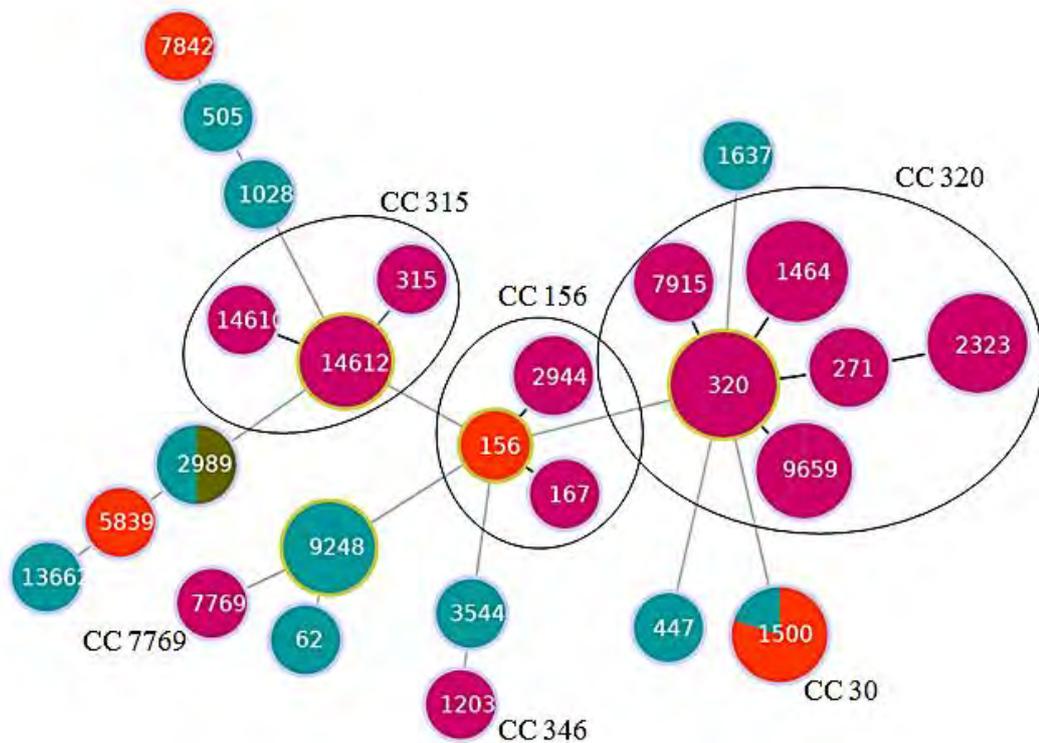


Рисунок 133 – Клональная структура изолятов *S. pneumoniae*, полученных от больных детей за весь период наблюдения

Голубой цвет – чувствительность ко всем тестируемым антибиотикам, красный – чувствительность при повышенной экспозиции к пенициллину, зеленый – резистентность к макролидам, клиндамицину и тетрациклину; малиновый – мультирезистентность

Доля *S. pneumoniae* клонального комплекса 320 среди резистентных штаммов составила 60%, при этом преобладал серотип 19F (18 изолятов); остальные относились к серотипу 19A. Фенотип резистентности пневмококков CC 320, от-

носящихся к 6 сиквенс-типам, характеризовался резистентностью к амоксициллину и цефуроксиму, эритромицину, клиндамицину, тетрациклину и ко-тримоксазолу. К пенициллину и цефтриаксону большинство штаммов было чувствительно при повышенной экспозиции. Значения МПК антибактериальных препаратов у штаммов СС 320, полученных от больных, не превышали таковые у штаммов, полученных от носителей и описанных выше.

S. pneumoniae СС 315/6АВ (ST 315, ST 14610, ST 14612) был представлен 5-ю изолятами, что составило 11,11% от числа резистентных. МПК пенициллина не превышала 1 мг/л, амоксициллина и цефуроксима – 1,5 мг/л, к цефтриаксону наблюдалась чувствительность. У всех штаммов СС 315 наблюдалась резистентность к макролидам, клиндамицину, тетрациклину и ко-тримоксазолу.

Клональный комплекс 156 был представлен тремя сиквенс-типами. ST 156 и ST 167 относились к серотипу 9VA, а ST 2944 – к серотипу 14. Согласно базе данных MLST данный клональный комплекс отличается серотиповым разнообразием, включая типы 9V, 11A, 13, 14, 15B, 15C, 19A, 19F, 23A, 35B и нетипируемые. В нашем случае также наблюдались различия в серотипах и их резистентности к антибактериальным препаратам. У ST 2944 МПК пенициллина, амоксициллина, цефуроксима и цефтриаксона составили 2-4, 4-8, 8-12 и 1-1,5 мг/л соответственно; наблюдалась устойчивость к эритромицину (МПК=2 мг/л) и ко-тримоксазолу. У ST 156 и 167 соответствующие значения МПК беталактамов составили 0,75, 1,5, 3 и 1 мг/л, имелась устойчивость к ко-тримоксазолу. Штамм ST 167 также был устойчив к макролидам, клиндамицину (МПК>256 мг/л) и тетрациклину (МПК 24 мг/л). У всех представленных изолятов имелись мутации в генах *pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x* и отсутствовали гены *ermB*, *mefE* и *tetM*, что подтверждает их принадлежность к глобальному комплексу Spain^{9V}-3.

У сиквенс-типов, представленных единичными изолятами (ST 5839, ST 7769 и ST 1203), существенных особенностей не отмечалось: МПК пенициллина не превышала 0,75 мг/л, амоксициллина, цефуроксима и цефтриаксона – 1, 4 и 1 г/л, соответственно. Пневмококки ST 7769 и ST 1203 были устойчивы к макролидам,

клиндамицину и тетрациклину и имели соответствующие гены резистентности (*ermB*, *mefE* и *tetM*).

Сравнивая частоту встречаемости штаммов, устойчивых к антибактериальным препаратам, у больных с различными нозологическими формами пневмококковой инфекции, можно отметить, что наиболее часто такие штаммы выделялись от детей с внебольничной пневмонией и острым гнойным средним отитом, а наименее часто – от детей с острым тонзиллитом (Рисунок 134). Вероятно, это объясняется тем, что дети, госпитализированные по поводу тонзиллита, в большинстве были вакцинированы ПКВ13, в состав которой входят серотипы 19А и 19F, представляющие клональный комплекс 320.

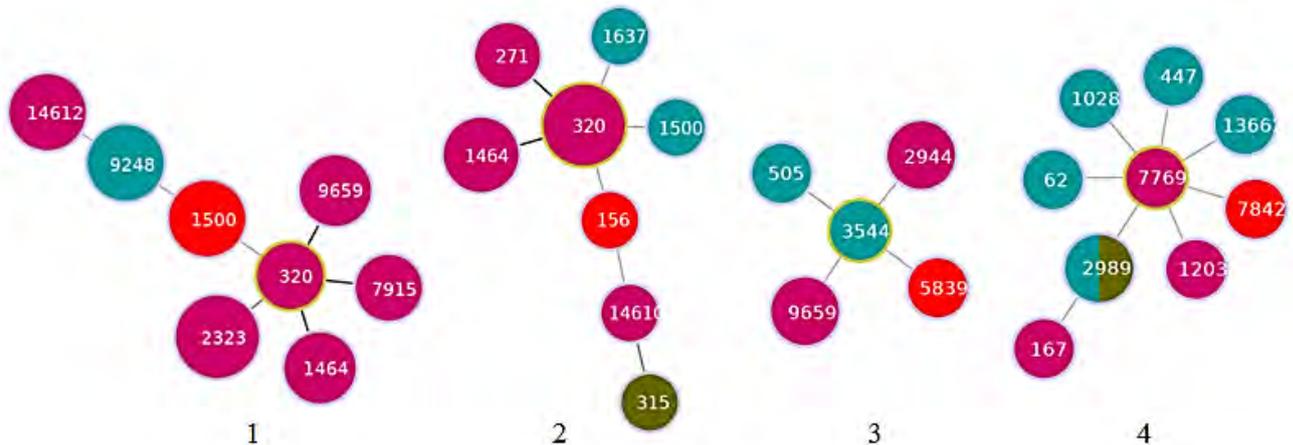


Рисунок 134 – Клональная структура изолятов *S. pneumoniae*, полученных от больных детей, в зависимости от нозологической формы

1 – внебольничная пневмония, 2 – средний отит, 3 – менингит, 4 – тонзиллит

Голубой цвет – чувствительность ко всем тестируемым антибиотикам; красный – чувствительность при повышенной экспозиции к пенициллину; зеленый – резистентность к макролидам, клиндамицину и тетрациклину; малиновый – мультирезистентность

Из 45 резистентных штаммов 60% были получены в довакцинальном периоде, 40% – в поствакцинальном. Соответственно, удельный вес резистентных штаммов в довакцинальном периоде составил 84,38% (27 из 32), в поствакцинальном – 50% (18 из 36). Таким образом, на фоне вакцинации наблюдалось снижение доли резистентных изолятов пневмококка ($\chi^2=8,94$, $p=0,003$).

Таким образом, на территории Красноярского края отмечается высокий уровень резистентности пневмококков к антибактериальным препаратам. Устойчивость к макролидам превышает 30%, сочетаясь, как правило, с устойчивостью к линкозамидам (клиндамицину) и тетрациклинам. У подобных штаммов имеет место сочетание нескольких механизмов резистентности: эффлюкса (ген *mef*), рибосомального метилирования (ген *ermB*) и «защиты рибосом» (ген *tetM*).

К пенициллину резистентны лишь 2,78% выделенных культур, но 35,33% изолятов являются чувствительными при повышенной экспозиции. Доля штаммов, резистентных к цефтриаксону, также невысока, но при этом $\frac{1}{5}$ часть изолятов относится к категории чувствительных при повышенной экспозиции. Удельный вес изолятов, устойчивых к амоксициллину и цефуроксиму, высок и превышает 25%. Сниженная чувствительность к β -лактамам связана с наличием мутаций в трех основных генах, кодирующих пенициллинсвязывающие белки, – *pbp1a*, *pbp2x* и *pbp2b*.

Имипенем, фторхинолоны, рифампицин, хлорамфеникол, ванкомицин и линезолид сохраняют 100%-ную или близкую к ней активность в отношении *S. pneumoniae*.

В популяции штаммов *S. pneumoniae*, полученных от детей Красноярского края, широко распространены глобальные мультирезистентные клональные комплексы 320, 315, 230, 156 и 81 с выраженным преобладанием СС 320 (Рисунок 135). Родоначальником СС 320 является глобальный клон Taiwan^{19F}-14, остальные четыре комплекса происходят от клонов Poland^{6B}-20, Denmark¹⁴-32, Spain^{9V}-3 и Spain^{23F}-1, соответственно. Изложенное выше позволяет утверждать, что на территории Красноярского края происходит распространение мультирезистентных пневмококков как с азиатской, так и с европейской части континента. Помимо этого, на территории региона возникают новые генетические варианты устойчивых к антибактериальным препаратам *S. pneumoniae*, что свидетельствует о высокой изменчивости генома данного микроорганизма.

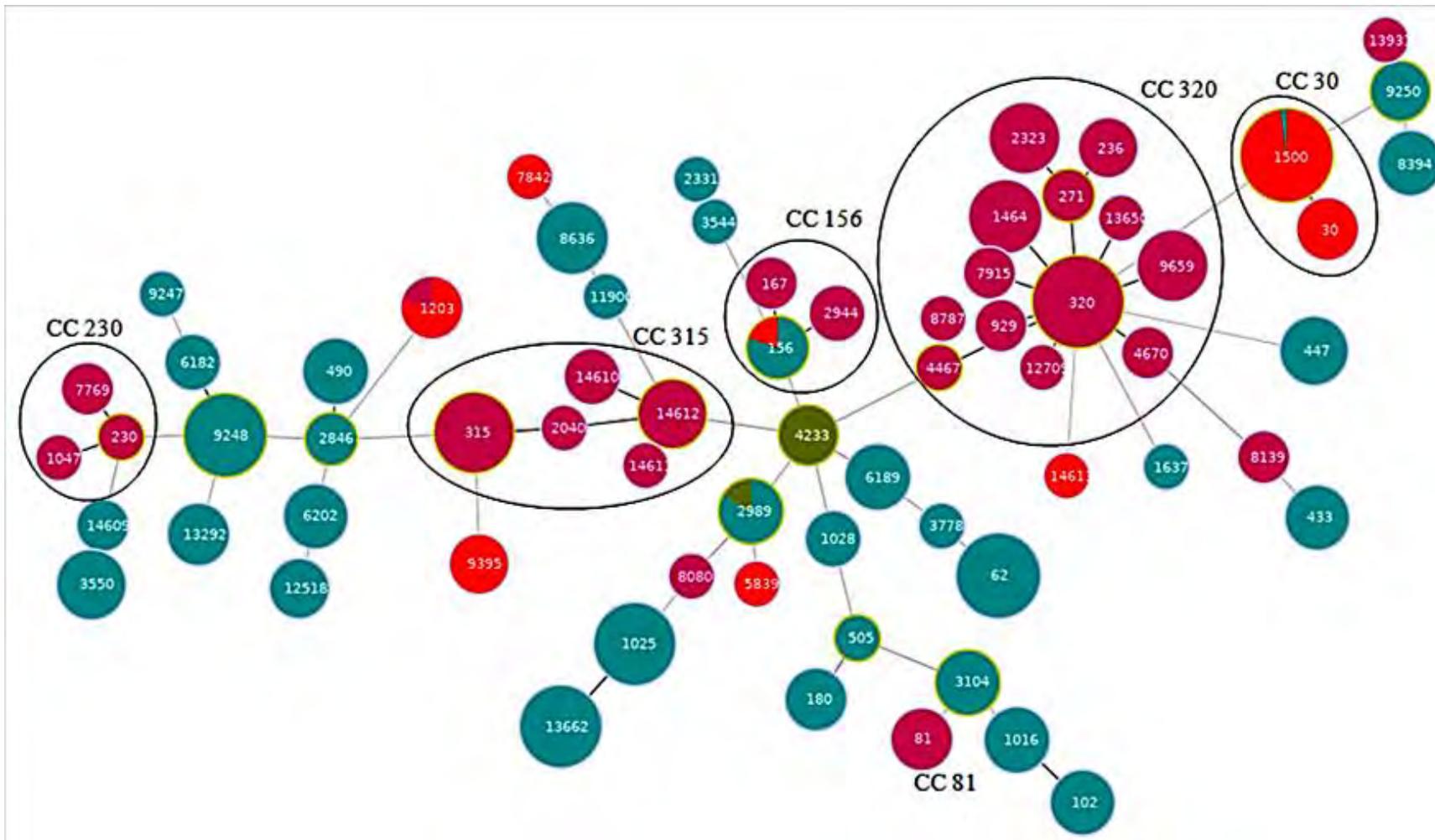


Рисунок 135 – Клональная структура изолятов *S. pneumoniae* на территории Красноярского края

Голубой цвет – чувствительность ко всем тестируемым антибиотикам; красный – чувствительность при повышенной экспозиции к пенициллину; зеленый – резистентность к макролидам, клиндамицину и тетрациклину; малиновый – мультирезистентность

На фоне массовой иммунизации распространенность штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к антибактериальным препаратам существенно снизилась (Таблица 41). Значительно уменьшилась доля изолятов со сниженной чувствительностью к β -лактамам, а также клиндамицину. В 1,5 раза снизился удельный вес мультирезистентных штаммов.

Таблица 41 – Сравнительная оценка резистентности к антибактериальным препаратам штаммов *S. pneumoniae*, полученных до начала массовой иммунизации (n=204) и на ее фоне (n=263)

Название препарата	Резистентные штаммы, абс. число/доля (%)		Чувствительные при увеличенной экспозиции штаммы, абс. число/доля (%)	
	Довакцинальный период	На фоне иммунизации	Довакцинальный период	На фоне иммунизации
Оксациллин	106/51,96	93/35,36 $p=0,003^{-1}$	0/0	0/0,00
Бензилпенициллин	7/3,43	6/2,28	94/46,08	71/27 $p=0,002^{-2}$
Амоксициллин (per os)	71/34,8	57/21,67 $p=0,002$	5/2,45	7/2,66
Цефуроксим (в/в)	76/37,25	63/23,95 $p=0,002$	16/7,85	3/1,14 $p=0,003^{-1}$
Цефуроксим (per os)	92/45,1	66/25,10 $p=0,005^{-10}$	5/2,45	2/0,76
Цефтриаксон	23/11,27	7/2,66 $p=0,002^{-1}$	44/21,56	51/19,39
Имипенем	0/0	0/0,00	0/0	0/0,00
Эритромицин	78/38,24	81/30,80	0/0	0/0,00
Клиндамицин	69/33,82	66/25,10 $p=0,039$	0/0	0/0,00
Тетрациклин	69/33,82	69/26,24	0/0	0/0,00
Норфлоксацин	2/0,98	4/1,52	0/0	0/0,00
Левифлоксацин	0/0	1/0,38	204/100	259/98,48
Рифампицин	2/0,98	1/0,38	0/0	1/0,38
Хлорамфеникол	2/0,98	8/3,04	0/0	0/0,00
Ванкомицин	0/0	0/0,00	0/0	0/0,00
Линезолид	0/0	0/0,00	0/0	0/0,00
Мультирезистентные штаммы		Довакцинальный период: 85/41,67		На фоне иммунизации: 71/26,99 $p=0,009^{-1}$

Пневмококки, проявляющие резистентность к антимикробным препаратам, в подавляющем большинстве принадлежали к серогруппам 6, 19 и серотипу 23F. На фоне массовой иммунизации отмечалось значительное уменьшение доли представителей 23F ($\chi^2=6,01, p=0,014$) и 19A ($\chi^2=12,8, p=0,003^{-1}$) (Рисунок 136).

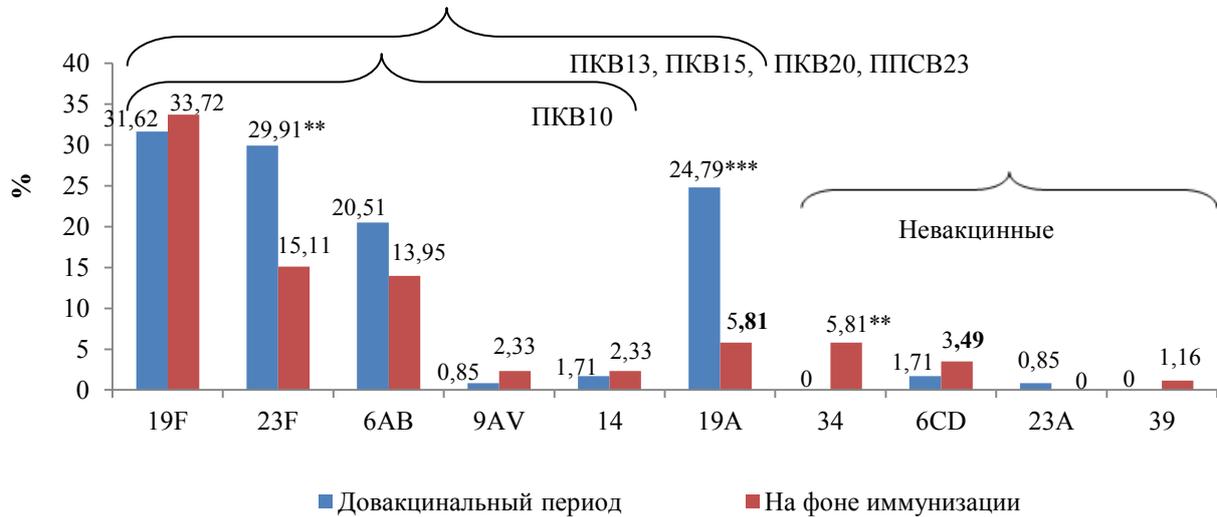


Рисунок 136 – Серотипы резистентных изолятов *S. pneumoniae* (n=203), полученных от обследованных детей до начала массовой иммунизации (n=117) и на ее фоне (n=86)

***уровень значимости $p<0,001$; **уровень значимости $p<0,01$

Таким образом, у детей г. Красноярск и Красноярского края, обследованных в период 2011-2019 гг., в подавляющем большинстве (94%) устойчивые к антибактериальным препаратам пневмококки являлись вакцино-предотвратимыми (Рисунок 137). Это свидетельствует в пользу положительной роли вакцинации детей грудного и раннего возраста в предотвращении распространения резистентности *S. pneumoniae*.

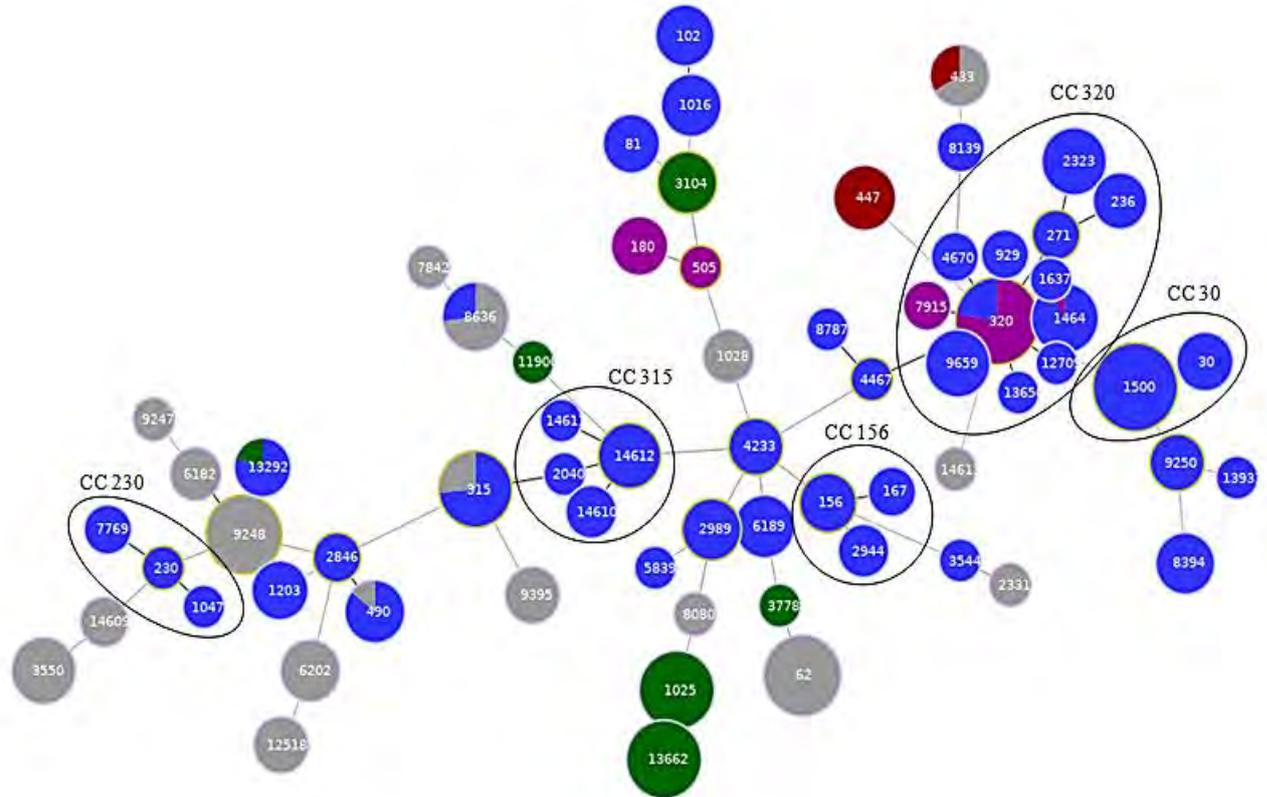


Рисунок 137 – Генотипы *S. pneumoniae* у обследованных детей

Синий цвет – входящие в состав ПКВ10; фиолетовый – дополнительно входящие в состав ПКВ13; темно-красный – дополнительно входящие в состав ПКВ15; зеленый – дополнительно входящие в состав ППСВ20 и ППСВ23; серый – «невакцинные» типы

Данное положение подтверждает роль вакцинопрофилактики как инструмента снижения множественной антибактериальной резистентности. В то же время, массовая иммунизация конъюгированными пневмококковыми вакцинами может приводить не только к элиминации, но и к селекции определенных серотипов и генотипов *S. pneumoniae*. Поэтому внедрение в практику новых пневмококковых вакцин должно основываться на данных микробиологического мониторинга популяции *S. pneumoniae* на региональном и общенациональном уровнях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пневмококковая инфекция играет значительную роль в структуре заболеваемости и смертности. *Streptococcus pneumoniae* обладает широким спектром факторов вирулентности, позволяющих ему эффективно колонизировать слизистую носоглотки и вызывать заболевания различной локализации и степени тяжести [102, 120, 131, 166, 178, 216, 194]. В связи с этим в большинстве стран проводится массовая иммунопрофилактика пневмококковой инфекции среди детского населения (в США – с 2000 г., в странах Европы – с 2006-2009 гг., в РФ – с 2014 г.) [104, 152, 162, 167, 168, 185, 204, 259, 281]. Также во многих странах осуществляется иммунизация взрослых из групп риска: пожилых, находящихся в учреждениях длительного ухода, имеющих хронические заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем, сахарный диабет, страдающих алкоголизмом, а также проживающих на территориях с низким охватом противопневмококковой вакцинацией детского населения [294].

Одним из показателей эффективности массовой иммунизации детей раннего возраста является популяционный эффект, проявляющийся в снижении заболеваемости различными клиническими формами пневмококковой инфекции не только привитых, но и непривитых детей, а также непривитых взрослых [255]. Более того, по некоторым данным, внедрение в практику рутинной иммунизации взрослого населения при наличии действующих программ иммунизации детей (с использованием аналогичной вакцины) не приводит к снижению заболеваемости инвазивными формами пневмококковой инфекции на популяционном уровне, что объясняется элиминацией вакцинных серотипов *S. pneumoniae* в процессе универсальной вакцинации детей. Соответственно, во многих странах иммунизация взрослых проводится только при их принадлежности к группам риска [118].

Согласно другим данным, популяционный эффект массовой иммунизации детей ограничен или отсутствует, ввиду того, что некоторые «вакцинные» серо-

типы *S. pneumoniae*, элиминирующие среди детского населения, продолжают персистировать у взрослых, вызывая рост заболеваемости различными клиническими формами пневмококковой инфекции, включая инвазивные [302]. Учитывая тот факт, что в состав вакцин входит ограниченное количество серотипов возбудителя (не более 23), а популяция *S. pneumoniae* в настоящее время насчитывает 100 антигенных вариантов, на фоне массовой иммунизации неизбежно возникает эффект «замещения серотипов», что также может являться причиной снижения эффективности вакцинации [101, 184, 250, 264, 301]. Кроме того, в отношении некоторых серотипов *S. pneumoniae* протективный эффект вакцинации менее выражен (вероятно, за счет особенностей химического состава капсулы) [195].

Таким образом, данные о популяционном эффекте массовой иммунизации детей неоднозначны. Во многих странах, включая РФ, популяционный эффект универсальной вакцинации детей раннего возраста до настоящего времени практически не изучен. Необходимо также отметить, что показатели заболеваемости и смертности при различных формах пневмококковой инфекции существенно различаются в зависимости от климато-географических и экономических условий, расового и возрастного состава населения страны или региона, влияющих, в том числе, на серотиповой пейзаж *S. pneumoniae* и этиологическую структуру возбудителей в целом. Обозначенные выше проблемы и обусловили актуальность данного исследования.

При анализе влияния универсальной вакцинации детей на проявления заболеваемости населения пневмококковой инфекцией за период 2009-2019 гг. было проведено сравнение показателей и тенденций заболеваемости в период до начала массовой иммунизации (довакцинальный период, 2011-2014 гг.) и в период массовой иммунизации (поствакцинальный период, 2015-2019 гг.).

Выявлено, что заболеваемость гнойными бактериальными менингитами характеризовалась выраженной тенденцией к снижению во всех возрастных группах: как среди детей (-10,5%), так и среди взрослых (-16,6%), при этом темп снижения заболеваемости взрослых на фоне массовой иммунизации детей трехкратно превышал таковой в довакцинальном периоде. Снижение заболеваемости детей

было детерминировано вакцинопрофилактикой (коэффициент корреляции составил $-0,93$, коэффициент детерминации $0,86$). У взрослых, при малом количестве привитых, такой взаимосвязи не наблюдалось, что позволяет сделать вывод о непрямом эффекте массовой иммунизации детского населения. Полученные нами результаты коррелируют с данными европейских многоцентровых исследований SpIDnet и I-MOVE+, согласно которым универсальная вакцинация конъюгированными пневмококковыми вакцинами детей привела к снижению заболеваемости инвазивными формами пневмококковой инфекции взрослых старше 65 лет на 9% (вызванными всеми серотипами *S. pneumoniae*), 77% (вызванными ПКВ7-серотипами) и 38% (вызванными добавочными ПКВ13-серотипами) [115].

При анализе этиологии гнойных бактериальных менингитов нами была выявлена лидирующая роль *S. pneumoniae* в структуре возбудителей как у детей (41,7%), так и у взрослых (61%). На фоне вакцинации существенных изменений этиологической структуры не произошло. Однако клинико-эпидемиологический анализ показал, что на фоне массовой иммунизации среднегодовое количество госпитализированных детей снизилось на 35,1% ($p=0,049$), а у взрослых почти в 2 раза уменьшилась доля тяжелых пневмококковых менингитов (26,2 против 52,4%, $p=0,040$), что привело к снижению продолжительности госпитализации на 7,8 койко-дня.

Заболеваемость болезнями среднего уха и сосцевидного отростка также существенно снизилась во всех возрастных группах. На фоне массовой иммунизации среднегодовой темп снижения заболеваемости всего населения увеличился в 1,8 раза: с $-2,45$ до $-4,35\%$. Это произошло, главным образом, за счет резко возросших (в 4,1 раза) темпов снижения у детей: с $-0,92\%$ в довакцинальном периоде до $-3,79\%$ на фоне иммунизации. Снижение заболеваемости детей было детерминировано вакцинопрофилактикой (коэффициент корреляции составил $-0,89$, коэффициент детерминации $0,71$). У взрослых на фоне массовой иммунизации детей увеличения темпов снижения заболеваемости не произошло, но среднесноголетний показатель значительно снизился (с $8,22$ до $6,74$, $p=0,004^4$). Значимой корреляции с числом привитых лиц у взрослых не отмечалось.

Анализ динамики заболеваемости по отдельным клиническим формам – острому и хроническому среднему отиту, евстахииту – показал аналогичную картину. У детей при остром и хроническом отите рост заболеваемости в довакцинальном периоде сменился убылью в поствакцинальном: с 1,65 до –5,7% и с 1,7 до –8,37%, соответственно. Темп снижения при евстахиите возрос с –9,38 до –12,41%. При всех клинических формах, за исключением хронического отита, наблюдалась сильная отрицательная корреляция показателей заболеваемости с количеством привитых детей.

У взрослых при остром и хроническом среднем отите ускорения темпов снижения в поствакцинальный период не произошло, но среднемноголетний показатель заболеваемости острым отитом существенно снизился (с 4,6 до 3,62, $p=0,001^{-3}$). Тенденция к росту заболеваемости евстахиитом в довакцинальном периоде сменилась убылью на фоне иммунизации (с 6,74 до –4,34%). Между показателями заболеваемости и количеством привитых лиц среди взрослого населения отмечалась слабая корреляция.

По данным систематического обзора (Cochrane Review), 2019 г. [233], применение конъюгированных вакцин у детей в возрасте до 1 года существенно снижает риск развития острого среднего отита пневмококковой этиологии у привитых, а также в популяции в целом. Соответственно, иммунизация против пневмококковой инфекции может рассматриваться как средство коллективной защиты от пневмококковых отитов. Но, учитывая риск «замещения серотипов» *S. pneumoniae*, а также возможные изменения микробного пейзажа возбудителей, необходим постоянный микробиологический контроль этиологии заболевания и серотипового пейзажа пневмококков. При этом авторы обращают внимание, что начало иммунизации в возрасте старше 1 года, а также вакцинация детей, уже имеющих эпизоды отита, являются малоэффективными [233].

Согласно полученным нами данным, *S. pneumoniae* за период 2011-2019 гг. играл ведущую роль в развитии острых гнойных средних отитов как у детей (27,5%), так и у взрослых (44%). На фоне вакцинопрофилактики в обеих возрастных группах отмечалось значительное уменьшение удельного веса двусторонних

отитов: на 10,3% у детей ($p=0,048$) и 9,9% у взрослых ($p=0,049$). У детей доля случаев, осложненных мастоидитом, снизилась в 3 раза (с 8 до 2,6%, $p=0,024$). Указанные выше обстоятельства привели к сокращению длительности пребывания в стационаре на 2 и 1 койко-день у детей и взрослых, соответственно. При этом у детей, привитых против пневмококковой инфекции и составивших 19,7% от числа больных, длительность госпитализации была достоверно ниже, чем у непривитых ($p=0,004$), а случаев двустороннего и осложненного отита не отмечалось. В 95% случаев гнойный средний отит у привитых имел не пневмококковую этиологию.

В отличие от анализируемых выше клинических форм заболеваемость населения внебольничными пневмониями не имела тенденции к снижению. Во всех возрастных группах, за исключением детей до 1 года, отмечался рост показателей заболеваемости.

Проведенный клинико-эпидемиологический анализ выявил снижение среднегодового числа госпитализаций по поводу ВБП у детей на фоне массовой иммунизации (на 79 человек в год). Осложненные формы тяжелой пневмонии значительно реже (в 2,9 раза) диагностировались у больных, поступивших в стационар в поствакцинальный период ($p=0,048$).

Доля детей, привитых против пневмококковой инфекции, составила 27%. В сравнении с непривитыми продолжительность их госпитализации была значительно ниже; в 4,3 раза реже отмечалось тяжелое течение пневмонии ($p=0,026$); частота развития осложнений была ниже в 5,9 раза ($p=0,031$).

Наиболее часто, по данным анализа историй болезни, из мокроты больных детей выделялся *E. faecalis* (45,5%), на втором месте находился *S. aureus* (19,2%). Микоплазменная этиология была подтверждена в 11%. Пневмококк выявлялся в единичных случаях (1,9%).

У взрослых с внебольничной пневмонией на фоне универсальной вакцинопрофилактики детей существенно снизился удельный вес осложненных пневмоний: при пневмониях средней тяжести – с 11,2 до 5,9% ($p=0,004$), при тяжелых – с 16,6 до 10,6% ($p=0,009$). При тяжелых пневмониях, соответственно, отмечалось

снижение продолжительности госпитализации на 2,8 койко-дня ($p=0,048$). Летальные исходы отмечались, как правило, у больных в возрасте старше 70 лет (средний возраст составил $75,9 \pm 1,9$ года), имеющих 3 и более сопутствующих заболеваний.

При исследовании этиологической структуры внебольничных пневмоний у взрослых в большинстве случаев из мокроты были изолированы зеленящие стрептококки – представители условно-патогенной микрофлоры полости рта и верхних дыхательных путей. Среди этиологически значимых микроорганизмов у умерших на первом месте находилась *K. pneumoniae*, обнаруженная в 40% случаев. У больных среднетяжелой и тяжелой пневмонией также лидировали грамотрицательные микроорганизмы – *K. pneumoniae* и *A. baumannii*. Культуры *S. pneumoniae* были получены лишь у 0,6% пациентов, которым было проведено бактериологическое исследование.

Таким образом, при внебольничных пневмониях, как у детей, так и у взрослых, ведущую роль пневмококка в структуре возбудителей установить не удалось, что, возможно, и объясняет отсутствие популяционного эффекта массовой иммунизации. С другой стороны, снижение удельного веса тяжелых и осложненных форм ВБП во всех возрастных группах, а также значимое снижение удельного веса указанных форм среди привитых детей в сравнении с непривитыми свидетельствуют о возможной недооценке этиологической роли *S. pneumoniae*.

Следующим этапом исследования явилось изучение серотиповой и клональной структуры *S. pneumoniae*, а также исследование чувствительности к антибактериальным препаратам.

Анализ серотипов пневмококка при менингитах/менингоэнцефалитах у детей показал их 100%-ное соответствие антигенному составу 13-валентной конъюгированной вакцины, что объясняет высокую эффективность иммунизации в отношении гнойных бактериальных менингитов. Лидирующими являлись типы 19F и 19A, выявлялись представители 4 и 23F серотипов, а также пневмококки 6 серогруппы (6AB) и 9 серогруппы (9VA).

Культуры *S. pneumoniae*, полученные от детей с острым гнойным средним отитом, также в 100% принадлежали к «вакцинным» серотипам; преобладали 19F и 19A. Изменений серотипового пейзажа на фоне массовой иммунизации, как и при менингите, не отмечалось.

При внебольничной пневмонии существенно снизился удельный вес типов 23F и 6AB, и возросла, соответственно, доля невакцинных типов 6C и 6D на фоне массовой иммунизации. В итоге серотиповое соответствие составу ПКВ13 со 100% уменьшилось до 71,4%. Лидирующая роль в течение всего периода наблюдения принадлежала пневмококкам 19F.

При исследовании серотипового пейзажа носоглоточных изолятов *S. pneumoniae*, полученных от здоровых детей, выявлено, что на фоне вакцинопрофилактики произошло существенное снижение доли носителей *S. pneumoniae* у детей в возрасте до 5 лет – с 41,5 до 19,2% ($p=0,001^{-16}$), наблюдаемое не только в группе вакцинированных (с 50,8 до 22,9%, $p=0,046^{-12}$), но и в группе непривитых детей (с 31,6 до 14,5%, $p=0,002^{-14}$). Среди старших детей (6-17 лет) распространенность носительства также несколько уменьшилась – с 13,5 до 9%.

На фоне иммунизации наблюдалось изменение серотиповой структуры популяции пневмококков, более выраженное среди детей до 5 лет: снижение частоты встречаемости «вакцинных» серотипов и увеличение доли «невакцинных». Установлено уменьшение распространенности пневмококков 23F и 19A при одновременном увеличении доли 11AD и появлении серотипов/серогрупп, не встречавшихся ранее: 8, 10A, 17F, 22F, 24ABF, 34, 39 и других. Также в распределении серотипов наблюдались возрастные различия: среди детей до 5 лет преобладали 23F, 19F, 19A, 6AB, 15BC. В группе детей 6-17 лет, наряду с пневмококками 19F, 6AB и 6CD, часто встречались серотипы с выраженной капсулой – 3 и 33AF/37, изоляты, относящиеся к 9й серогруппе (9AV и 9LN), а также «нетипируемые» штаммы.

Представленный серотиповый пейзаж был сходен с таковым в других регионах РФ в части преобладания 6-й, 19-й и 23-й серогрупп. Значительно меньшей по сравнению с другими регионами была доля серотипов 3, 14, 9VA, отсутствова-

ли типы 1, 12F, 13, 16F, 20 [1, 41, 91, 204]. В то же время, значительной являлась доля пневмококков 11-й и 15-й серогрупп; обращает на себя внимание увеличение удельного веса «нетипируемых» штаммов.

Подавляющее большинство (95,7%) серотипов *S. pneumoniae*, выявленных у госпитализированных детей, встречалось также и среди бактерионосителей. Статистически значимые различия демонстрировали пневмококки 19F ($p=0,001^8$) и 19A ($p=0,030$), чаще встречающиеся у больных, а также 15BC, с более высокой частотой выделения при назофарингеальном носительстве ($p=0,004$). В целом, удельный вес «невакцированных» изолятов был значительно выше в группе здоровых детей – 22,8 против 9,9% ($p=0,015$).

Анализируя соответствие серотипового пейзажа *S. pneumoniae* у детей в возрасте до 5 лет составу пневмококковых вакцин можно отметить значительное снижение данного показателя с течением времени и в зависимости от вакцинального статуса обследуемых. Так, на фоне массовой иммунизации у непривитых против пневмококковой инфекции детей процент серотипового соответствия в отношении пневмококковых конъюгированных вакцин снизился по сравнению с довакцинальным периодом в 1,5 раза. Среди детей, привитых ПКВ13, серотиповое соответствие снизилось в 3-3,5 раза. В итоге лишь $1/2$ - $1/3$ серотипов, обнаруживаемых у бактерионосителей, соответствовали составу пневмококковых конъюгированных вакцин, зарегистрированных в РФ – ПКВ10 и ПКВ13.

Анализ клональной структуры *S. pneumoniae* выявил изменения, произошедшие на фоне иммунизации не только среди привитых, но и среди тех, кто не был вакцинирован.

В период до начала универсальной вакцинации выявлялись, в основном, пневмококки клональных комплексов 30 (сиквенс-типы 30 и 1500 серотипа 23F) и 320 (сиквенс-типы 236, 320, 1464 и 2323 серотипов 19A и 19F). Клональный комплекс 30, распространенный на территории РФ и стран Евросоюза, не характеризовался устойчивостью к антибактериальным препаратам [150], в отличие от клонального комплекса 320, относящегося к глобально распространенным мультире-

зистентным микроорганизмам, способным вызывать инвазивные формы пневмококковой инфекции [58, 173, 212].

В поствакцинальном периоде удельный вес изолятов *S. pneumoniae* клонального комплекса 320 снизился в 1,5 раза, а клонального комплекса 30 – в 16,7 раза. Преобладающими геновариантами являлись клональные комплексы 1025 одноименного сиквенс-типа (серотип 15ВС), 320 (сиквенс-типы 320, 929, 1464, 4467, 4670, 8787, 9659, 12709, 13650 серотипов 19F и 19А) и 315 (сиквенс-типы 315, 2040, 14610, 14611, 14612 серотипов 6А и 6В). Произошло значительное увеличение клонального разнообразия популяции пневмококков с появлением генотипов, впервые выявленных на территории РФ, а также новых, выявленных впервые в мире.

Среди детей, госпитализированных по поводу пневмококкового менингита, острого гнойного среднего отита и внебольничной пневмонии отмечалось значительное преобладание клонального комплекса 320, доля которого составила 47,5%. На втором месте находились пневмококки клонального комплекса 315 (11,5%). На фоне массовой иммунизации, как среди больных детей, так и среди носителей, отмечалось снижение распространенности представителей клонального комплекса 320.

Подавляющее большинство генетических вариантов *S. pneumoniae*, обнаруженных у детей с инфекционными заболеваниями (93,4%), встречается также и у здоровых детей, из них 84,2% геновариантов относится к вакцино-предотвратимым серотипам (ПКВ13-серотипам).

Полученные штаммы *S. pneumoniae* обнаруживали высокий уровень резистентности к антибактериальным препаратам. Устойчивость к оксациллину была выявлена в 42,6% случаев. Удельный вес изолятов, устойчивых к амоксициллину и цефуроксиму, был высок, приближаясь к 30%. Доля штаммов, резистентных к цефтриаксону, была невелика, но при этом $\frac{1}{5}$ изолятов относилась к категории чувствительных при увеличенной экспозиции. Резистентностью к пенициллину обладали лишь 2,8% выделенных культур, а более трети являлись чувстви-

ными при увеличенной экспозиции. У большинства данных штаммов МПК бензилпенициллина находилась в диапазоне 1-1,5 мг/л.

Снижение чувствительности к β -лактамам было обусловлено изменением структуры пенициллинсвязывающих белков клеточной стенки: у 77,5% штаммов были обнаружены мутации во всех трех генах, кодирующих пенициллинсвязывающие белки – *pbp1a*, *pbp2x* и *pbp2b*. 21,4% изолятов имели мутации в двух данных генах в различных сочетаниях, и лишь 1,1% – в одном гене.

Резистентность к эритромицину была выявлена у 34% штаммов, при этом у 95% из них МПК эритромицина превышала 256 мг/л. Доля пневмококков, устойчивых к клиндамицину, составила 28,9%; в подавляющем большинстве (88,9%) МПК превышала 256 мг/л. Резистентность к тетрациклину была обнаружена в 29,6% случаев. У большинства устойчивых к эритромицину изолятов было выявлено наличие обоих генов макролидрезистентности – *ermB* (рибосомальное метилирование) и *mefE* (эффлюкс), а также гена резистентности к тетрациклину – *tetM* («защита рибосом»).

Удельный вес мультирезистентных изолятов в целом составил 33,4%. По данным литературы доля мультирезистентных штаммов составляет в среднем 36% в странах Азии и 10-15% в Европейском регионе [62]. Соответственно, данный показатель в Красноярском крае находится на уровне стран Азиатского региона.

На фоне вакцинопрофилактики резистентность значительно снизилась: уменьшилась частота встречаемости штаммов, резистентных к β -лактамам: пенициллину и цефуроксиму – на 20%, амоксициллину – на 13%, цефтриаксону – на 11%. Несколько снизилась распространенность пневмококков, устойчивых к макролидам, линкозамидам и тетрациклинам: на 7%, 9% и 7,6%, соответственно. Доля пневмококков с множественной устойчивостью уменьшилась в 1,5 раза ($p=0,009^{-1}$). Снижение уровня резистентности *S. pneumoniae* произошло за счет уменьшения распространенности «вакцинных» серотипов 19А, 23F, 6А и 6В.

Большая часть резистентных штаммов принадлежала к глобально распространенным мультирезистентным клональным комплексам 320, 315, 230, 156 и 81

с выраженным преобладанием комплекса 320. Родоначальником данной генетической линии является глобальный клон Taiwan^{19F}-14, остальные четыре комплекса (315, 230, 156 и 81) происходят от клонов Poland^{6B}-20, Denmark¹⁴-32, Spain^{9V}-3 и Spain^{23F}-1, соответственно. Таким образом, на территории региона циркулируют мультирезистентные пневмококки, как с азиатской, так и с европейской части континента, а также возникают новые генетические варианты *S. pneumoniae*, что свидетельствует о высокой изменчивости генома данного микроорганизма.

ВЫВОДЫ

1. В период проведения универсальной иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок произошли существенные изменения эпидемиологических проявлений заболеваемости при всех клинических формах:

- заболеваемость населения гнойным бактериальным менингитом снизилась в 2,2 раза, темп снижения увеличился на 25,8%, среднегодовое количество госпитализированных детей уменьшилось на 35,1%, удельный вес тяжелых пневмококковых менингитов у взрослых уменьшился в 2 раза;

- темпы снижения заболеваемости населения болезнями среднего уха и сосцевидного отростка увеличились в 1,8 раза, доля двусторонних отитов снизилась на 10,3%, у привитых детей двусторонние и осложненные формы не регистрировались, у взрослых их удельный вес снизился в 1,9 раза;

- заболеваемость внебольничными пневмониями, как среди детей, так и среди взрослых, сохраняла тенденцию к росту, при этом частота развития тяжелых осложненных форм ВБП у детей уменьшилась в 2,5 раза, у привитых детей – в 5 раз, у взрослых – в 1,6-1,9 раза.

2. Снижение заболеваемости детей гнойным бактериальным менингитом и острым средним отитом, детерминировано массовой иммунизацией детей грудного и раннего возраста, регламентированной НКПП, на 86 и 64%, соответственно. Иммунизация взрослого населения, регламентированная календарем по эпидпоказаниям, вследствие малых объемов, не оказала влияния на интенсивность эпидемического процесса при данных клинических формах у взрослого населения.

3. *S. pneumoniae* на фоне универсальной иммунизации детей продолжает оставаться ведущим возбудителем гнойного бактериального менингита и острого гнойного среднего отита, как у детей (41,7 и 27,5%), так и у взрослых (61 и 44%, соответственно). При внебольничной пневмонии бактериальной этиологии ведущая этиологическая роль у детей принадлежит энтерококкам, у взрослых – грамотрицательным микроорганизмам.

4. Установлен выраженный популяционный эффект универсальной иммунизации детей раннего возраста (снижение заболеваемости во всех возрастных группах населения вследствие снижения количества источников возбудителя инфекции, включая больных и носителей *S. pneumoniae*, среди детей) при гнойном бактериальном менингите и остром гнойном среднем отите – заболеваниях с ведущей этиологической ролью *S. pneumoniae*. Отсутствие популяционного эффекта при внебольничной пневмонии обусловлено малой долей *S. pneumoniae* в этиологической структуре заболеваемости.

5. На фоне массовой иммунизации детей раннего возраста произошло существенное снижение уровня носительства *S. pneumoniae* среди детей в возрасте до 5 лет – с 41,5 до 19,9%. Среди детей старшего возраста снижение уровня носительства было менее выраженным – с 13,5 до 9%. Преобладающими серотипами *S. pneumoniae* у здоровых детей в возрасте до 5 лет являлись 23F, 19F, 19A, 6AB, 15BC. На фоне иммунизации установлено уменьшение распространенности «вакцинных» серотипов 23F и 19A при одновременном увеличении доли 11AD и появлении «невакцинных» вариантов 8, 10A, 17F, 22F, 24ABF, 34 и 39. В группе здоровых детей 6-17 лет серотиповой пейзаж отличался: более часто встречались типы с выраженной капсулой – 3 и 33AF/37 и представители 9й серогруппы – 9AV и 9LN; в период массовой иммунизации изменения серотипового пейзажа у детей старшего возраста были менее выражены. У детей, госпитализированных по поводу гнойного бактериального менингита, острого гнойного среднего отита и внебольничной пневмонии, обусловленных *S. pneumoniae*, ведущая роль принадлежала серотипу 19F; существенного изменения серотипового пейзажа на фоне массовой иммунизации не отмечалось.

6. Популяция штаммов *S. pneumoniae*, выделенных от детей, отличалась значительным разнообразием генотипов с преобладанием глобально-распространенных клональных комплексов 320, 315, 230, 156 и 81, удельный вес которых на фоне вакцинопрофилактики снижался за счет частичной элиминации соответствующих серотипов. Подавляющее большинство генетических вариантов

S. pneumoniae (93,4%) встречается как у детей с инфекционными заболеваниями, так и у здоровых детей.

7. Массовая иммунизация детей раннего возраста против пневмококковой инфекции привела к снижению распространенности штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к бета-лактамам (пенициллину и цефуроксиму – на 20%, амоксициллину – на 13%, цефтриаксону – на 11%), макролидам – на 7%, линкозамидам – на 9%, тетрациклинам – на 7,6%, значительному уменьшению распространенности изолятов *S. pneumoniae* с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам (в 1,5 раза). Снижение резистентности обусловлено частичной элиминацией «вакцинных» серотипов *S. pneumoniae* 19А, 23F, 6А и 6В.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека рекомендовать:

- предусмотреть в системе эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией учет случаев пневмококковых менингитов, острых средних отитов и внебольничных пневмоний, подтвержденных лабораторно;

- усовершенствовать микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией, в части определения серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во всех возрастных группах населения;

2. Министерству здравоохранения Российской Федерации:

- в рамках микробиологического мониторинга *S. pneumoniae* организовать определение резистентности выделенных культур к антибактериальным препаратам;

- в календаре прививок по эпидпоказаниям актуализировать перечень групп риска, подлежащих приоритетной иммунизации против пневмококковой инфекции.

3. Профильным НИИ рекомендовать проведение многоцентровых исследований с целью установления актуальной этиологической структуры возбудителей внебольничных пневмоний с охватом всего спектра патогенов.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ
ТЕМЫ

1. Продолжить изучение распространенности и этиологической роли *S. pneumoniae* на территории Красноярского края с определением серотиповой принадлежности, генотипа, механизмов вирулентности и резистентности к антибактериальным препаратам.
2. Провести анализ серотиповой и клональной структуры *S. pneumoniae* у детей в зависимости от своевременности и кратности иммунизации.
3. Исследовать серотиповой пейзаж, клональную структуру и резистентность к антибактериальным препаратам изолятов *S. pneumoniae*, полученных от взрослых, как здоровых, так и госпитализированных с различными нозоформами пневмококковой инфекции.
4. Провести полногеномный анализ изолятов *S. pneumoniae*, вызвавших инвазивные формы пневмококковой инфекции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТСС – Американская коллекция типовых культур

СС – клональный комплекс

CDC – Центры по контролю и профилактике заболеваний, США

CLCI – Институт клинических и лабораторных стандартов, США

cpsA, cpsB, cpsC, cpsD – гены, кодирующие синтез капсульных полисахаридов *Streptococcus pneumoniae*

erm, mef – гены, кодирующие резистентность к макролидам

EUCAST – Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам

lytA – ген, кодирующий синтез аутолизина *Streptococcus pneumoniae*

MLST – мультилокусное сиквенс-типирование

MRSA – метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus*

MRSE – метициллинрезистентный *Staphylococcus epidermidis*

MSSA – метициллинчувствительный *Staphylococcus aureus*

MSSE – метициллинчувствительный *Staphylococcus epidermidis*

pbp1a, pbp2x, pbp2b – гены, кодирующие синтез пенициллинсвязывающих белков *Streptococcus pneumoniae*

PMEN – единая база молекулярной эпидемиологии пневмококков

ST – сиквенс-тип

tetM – ген, кодирующий резистентность к тетрациклину

Wzx/Wzy – полисахариды капсулы *Streptococcus pneumoniae*

β -НАД – β -никотинамидадениндинуклеотид

БЛРС – β -лактамазы расширенного спектра

ВБП – внебольничная пневмония

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБМ – гнойный бактериальный менингит

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИПИ – инвазивные пневмококковые инфекции

КОЕ – колониеобразующая единица

МБЛ – металло- β -лактамазы

МПК – минимальная подавляющая концентрация

НКПП – Национальный календарь профилактических прививок

ОСО, ОГСО – острый средний отит, острый гнойный средний отит

ПИ – пневмококковая инфекция

ПКВ – пневмококковая конъюгированная вакцина

ПКВ7, ПКВ10, ПКВ13, ПКВ15, ПКВ20 – 7-, 10-, 13-, 15- и 20-валентные пневмококковые конъюгированные вакцины

ПМ – пневмококковый менингит

ППСВ23 – 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина

ПСБ – пенициллинсвязывающие белки

ПЦР – полимеразная цепная реакция

Р – резистентность к антимикробному препарату

СГВ – стрептококки группы В

ХГВ, ХГС – хронический гепатит В, хронический гепатит С

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Ч – чувствительность к антимикробному препарату

Ч/ув. эксп. – чувствительность при повышенной экспозиции к антимикробному препарату

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010-2013 гг. / О. С. Калиногорская, С. С. Беланов, М. О. Волкова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2015. – Т. 60, № 1-2. – С. 10–18.
2. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014-2017» / Н. В. Иванчик, А. Н. Чагарян, М. В. Сухорукова [и др.]. – DOI 10.36488/ctac.2019.3.230-237 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 230–237.
3. Асманов, А. И. Острые синуситы: современные подходы к диагностике и лечению / А. И. Асманов, Н. Д. Пивнева // Практика педиатра. – 2016. – № 4. – С. 28–37.
4. Байтяков, В. В. Частота орбитальных осложнений острого гнойного синусита / В. В. Байтяков, К. Константиnidис // Огарёв-Online. – 2017. – № 7 (96). – С. 5. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-orbitalnyh-oslozhneniy-ostrogo-gnoynogo-sinusita> (дата обращения: 15.01.2023).
5. Белошицкий, Г. В. Эпидемиологическая характеристика пневмококкового менингита в Российской Федерации в 2019 году / Г. В. Белошицкий, И. С. Королева, М. А. Королева // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 1 S1. – С. 16.
6. Брико, Н. И. Бремя пневмококковых инфекций и направления совершенствования эпидемиологического надзора в России / Н. И. Брико // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 6. – С. 4–9.
7. Брико, Н. И. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы / Н. И. Брико, В. А. Коршунов, К. С. Ломоносов. – DOI 10.15690/vramn1404 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № 1. – С. 28–42.

8. Вакцинопрофилактика взрослого населения против пневмококковой инфекции / Н. И. Брико, И. В. Фельдблюм, А. В. Бикмиева [и др.]. – DOI 10.24411/0235W2990W2019W10007 // Антибиотики и Химиотерапия. – 2019. – Т. 64, № 1-2. – С. 37–43.
9. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Н. И. Брико [и др.]. – DOI 10.15690/pf.v12i5.1457 // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 550–558.
10. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Н. И. Брико [и др.]. – DOI 10.15690/pf.v15i3.1899 // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 200–211.
11. Голоднова, С. О. Совершенствование эпидемиологического надзора и контроля за внебольничными пневмококковыми пневмониями : специальность 14.02.02 «Эпидемиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Голоднова Светлана Олеговна. – Москва, 2016.
12. Голубкова, А. А. Роль *Streptococcus pneumoniae* в этиологии внебольничных пневмоний в крупном промышленном регионе Российской Федерации / А. А. Голубкова, А. В. Сомова. – DOI 10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.29-33 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – № 3 (73). – С. 29–33.
13. Демиденко, А. Н. Риносинусогенные внутричерепные осложнения: вопросы этиопатогенеза, совершенствования диагностики, хирургического и консервативного лечения : специальность 14.00.04 «Болезни уха, горла и носа» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Демиденко Алексей Николаевич. – Курск, 2009. – 23 с.
14. Дик, Е. В. Внутричерепные осложнения воспалительных заболеваний носа / Е. В. Дик // Вестник хирургии Казахстана. – 2011. – Т. 4 (28). – С. 114-116.
15. Динамика распространенности серотипов и антибиотикорезистентности носоглоточных пневмококков, выделенных у детей в 2010-2016 гг.: результаты ретроспективного когортного исследования / Н. А. Маянский, Н. М. Алябьева, О. А. Пономаренко [и др.]. – DOI 10.15690/vsp.v16i5.1806 // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 413–423.

16. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) / Р. С. Козлов, О. В. Сивая, О. И. Кречикова, И. Н. Иванчик // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 329–341.
17. Заболеваемость всего населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. Статистические материалы / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва : ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава Российской Федерации, 2020. – Ч. I. – 140 с.
18. Заболеваемость детского населения России (0-14 лет) в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. Статистические материалы / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М.: ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава Российской Федерации, 2020. – Ч. V. – 144 с.
19. Исследование распространенности в России острого среднего отита у детей в возрасте от 0 до 5 лет (PAPIRUS-AOM) / Р. С. Козлов, А. А. Муравьев, М. Е. Щербаков [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 116–120.
20. Клиника, течение и исходы гнойного менингоэнцефалита пневмококковой этиологии у детей / Г. Мартынова, Л. Гульман, Я. Богвилене [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 110–113.
21. Клинические рекомендации по профилактике пневмококковой инфекции у детей / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России; А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Н. И. Брико [и др.]. – 2016. – URL: http://rdkbchr.ru/wp-content/documents/klin/kr_vacpnev.pdf (дата обращения: 08.01.2023).
22. Клональная структура популяции изолятов *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих в России с 1980 по 2017 гг. / И. А. Цветкова, С. С. Беланов, В. В. Гостев [и др.]. – DOI 10.24411/0235-2990-2019-100027 // Антибиотики и Химиотерапия. – 2019. – Т. 64, № 5-6. – Р. 22–31.

23. Козлов, Р. С. Состояние антибиотикорезистентности пневмококков в России: 1999-2009 гг. / Р. С. Козлов // *Болезни и антибиотики*. – 2010. – № 1(3). – С. 10–12.
24. Королёва, М. А. Уровень и структура летальности при менингококковой инфекции в Российской Федерации / М. А. Королёва, М. И. Грицай, И. С. Королева // *Журнал инфектологии*. – 2021. – Т. 13, № 1. Прил. 1. – С. 68.
25. Крамной, А. И. Влияние назальных деконгестантов на двигательную активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа у пациентов с острым гнойным риносинуситом / А. И. Крамной, В. С. Козлов // *Вестник оториноларингологии*. – 2010. – № 1. – С. 67–68.
26. Крюков, А. И. Этиотропная терапия бактериального синусита / А. И. Крюков, А. Б. Туровский // *Пульмонология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 7–10.
27. Маниатис, Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Д. Сэмбрук ; пер. с англ. под ред. А. А. Баева, К. Г. Скрыбина. – Москва : Мир, 1984. – 479 с.
28. Микоплазменная инфекция у детей: современная диагностика и терапия / Ф. С. Харламова, О. В. Шамшева, Д. А. Воробьева [и др.]. – DOI 10.22627/2072-8107-2016-15-3-50-57 // *Детские инфекции*. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 50–57.
29. Национальный календарь профилактических прививок [с изменениями и дополнениями от 16 июня 2016 г., 13 апреля 2017 г., 24 апреля 2019 г., 14 сентября 2020 г.]: Приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» // Гарант: [сайт]. – URL: <https://base.garant.ru/70647158/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> (дата обращения: 10.01.2023).
30. Николенко, В. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковой инфекции у ВИЧ-позитивных пациентов и медицинских работников, риск-ориентированные технологии профилактики : специальность 14.02.02 «Эпи-

демиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Николенко Вера Валентиновна. – Пермь, 2017. – 42 с.

31. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с.

32. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: Приказ Министерства здравоохранения СССР № 535 от 22.04.1985 г. // Консорциум «Кодекс»: [сайт]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/420245293> (дата обращения: 12.01.2023).

33. Ожидаемые эпидемиологический и клинический эффекты вакцинации против пневмококковой инфекции в России / М. П. Костинов, Т. Н. Елагина, Н. Н. Филатов, А. М. Костинова. – DOI 10.24411/2305-3496-2018-12013 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, № 2 (25). – С. 107–114.

34. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: Рекомендации / Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. – 2021. – URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf> (дата обращения: 12.01.2023).

35. Оценка эффективности вакцинации младенцев 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в рамках Национального календаря профилактических прививок России / Н. И. Брико, В. А. Коршунов, Л. С. Намазова-Баранова [и др.]. – DOI 10.15690/vsp.v18i3.2038 // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 203–211.

36. Пневмовакс 23 (Pneumovax 23) // Vidal: справочник лекарственных средств : [сайт]. – URL: <https://www.vidal.ru/drugs/pneumovax-23> (дата обращения: 16.01.2023).

37. Пневмококковые конъюгированные вакцины для младенцев и детей в возрасте до 5 лет: документ по позиции ВОЗ, февраль 2019 года // Еженедельный эпидемиологический бюллетень. – 2019. – № 8. – С. 85–104. – URL:

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/pneumococcus/who-pp-pneumococcus-russian.pdf?sfvrsn=2cdb36d6_5 (дата обращения: 26.01.2023).

38. Пневмококковый менингит: современные аспекты диагностики и лечения / А. А. Агаркова, М. В. Покровский, Л. В. Корокина, О. А. Землянский. – DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-84-92 // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – Т. 28, № 2. – С. 84–92.

39. Превенар 13 (Prevenar 13) // Vidal: справочник лекарственных средств : [сайт]. – URL: https://www.vidal.ru/drugs/prevenar_13__42446 (дата обращения: 16.01.2023).

40. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний / Р. С. Козлов, О. И. Кречикова, А. А. Муравьев [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 246–260.

41. Серологическая характеристика пневмококков, выделенных у детей с диагнозом «Острый средний отит», в Свердловской области / В. В. Романенко, Я. Б. Бейкин, А. В. Сомова [и др.]. – DOI 10.31631/2073-3046-2017-16-3-33-38 // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 33–38.

42. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций / Ю. В. Лобзин, С. В. Сидоренко, С. М. Харит [и др.] // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 36–42.

43. Синфлорикс (Synflorix) // Vidal: справочник лекарственных средств : [сайт]. – URL: https://www.vidal.ru/drugs/synflorix__33366 (дата обращения: 16.01.2023).

44. Слободенюк, А. В. Эпидемиологический анализ : учебное пособие / А. В. Слободенюк, А. А. Косова, Р. Н. Ан. – Екатеринбург : УГМУ, 2015. – 36 с.

45. Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых и пациентов групп риска / А. Г. Чучалин, А. С. Аметов, М. П.

Костинов [и др.] // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2013. – № 1. – С. 85–88.

46. Сомова, А. В. Эпидемиология *S. pneumoniae*-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет / А. В. Сомова, В. В. Романенко, А. А. Голубкова. – DOI 10.31631/2073-3046-2018-17-1-25-32 // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 25–32.

47. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года : Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 № 2045-р. – URL: <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvrED7AhpLF3ywRRFpp.pdf> (дата обращения: 11.01.2023).

48. Туровский, А. Б. Лечение и меры профилактики рецидивирующего бактериального синусита : специальность 14.00.04 «Болезни уха, горла и носа» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Туровский Андрей Борисович. – Москва, 2009. – 49 с.

49. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых / А. Г. Чучалин, Н. И. Брико, С. Н. Авдеев [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34 // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 19–34.

50. Феклисова, Л. В. Диагностика и лечение респираторного микоплазмоза у детей с обструктивным синдромом и длительным кашлем : учебное пособие / Л. В. Феклисова, Е. Е. Целипанова. – Москва : МОНИКИ, 2015. – 22 с.

51. Холодок, Г. Н. Микробиологические и патогенетические аспекты внебольничной пневмонии у детей : специальность 03.02.03 «Микробиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Холодок Галина Николаевна. – Москва, 2012. – 42 с.

52. Чувствительность к антибиотикам, клональное и серотиповое разнообразие пневмококков у детей с острым средним отитом в г. Москва / Н. А. Маян-

ский, Н. М. Алябьева, М. А. Лазарева [и др.] // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 84–92.

53. Эпидемиологические аспекты пневмококкового менингита в Российской Федерации / И. С. Королева, Г. В. Белошицкий, М. А. Королева, М. И. Грицай. – DOI 10.18565/epidem.2020.10.2.6-10 // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 6–10.

54. Эпидемиологические аспекты пневмококкового менингита в Российской Федерации / И. С. Королева, Г. В. Белошицкий, М. А. Королева, А. А. Мельникова. – DOI 10.31631/2073-3046-2016-15-5-6-13 // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15, № 5 (90). – С. 6–13.

55. Эпидемиология серотипов *S. pneumoniae*, выделенных у лиц старше 18 лет: здоровых носителей, пациентов с острым средним отитом, внебольничной пневмонией и инвазивной пневмококковой инфекцией (исследование «SPECTRUM») / А. А. Муравьев, А. Н. Чагарян, Н. В. Иванчик [и др.]. – DOI 10.36488/emas.2019.4.275-281 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 275–281.

56. A new pneumococcal capsule type, 10D, is the 100th serotype and has a large *cps* fragment from an oral streptococcus / F. Ganaie, J. F. Saad, L. McGee [et al.]. – DOI 10.1128/mBio.00937-20 // mBio. – 2020. – Vol. 11, № 3. – P. e00937-20.

57. A post-hoc analysis of serotype-specific vaccine efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against clinical community acquired pneumonia from a randomized clinical trial in the Netherlands / B. D. Gessner, Q. Jiang, C. H. Van Werkhoven [et al.]. – DOI 10.1016/j.vaccine.2019.05.065 // Vaccine. – 2019. – Vol. 37, № 30. – P. 4147–4154.

58. Acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A ST320 clone: epidemiological and clinical characteristics / H. Chi, N. Chiu, F. Huang [et al.]. – DOI 10.1016/j.jmii.2016.08.002 // Journal of microbiology, immunology, and infection. – 2018. – Vol. 51, № 3. – P. 337–343.

59. Adrian, P. V. Mutations in the dihydrofolate reductase gene of trimethoprim-resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae* / P. V. Adrian, K. P. Klugman. –

DOI 10.1128/AAC.41.11.2406 // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 1997. – Vol. 41, № 11. – P. 2406–2413.

60. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality / J. A. Ramirez, T. L. Wiemken, P. Peyrani [et al.]. – DOI 10.1093/cid/cix647 // Clinical infectious diseases. – 2017. – Vol. 65, № 11. – P. 1806–1812.

61. An alarmingly high nasal carriage rate of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19F non-susceptible to multiple beta-lactam antimicrobials among Vietnamese children / H. A. T. Nguyen, H. Fujii, H. T. T. Vu [et al.]. – DOI 10.1186/s12879-019-3861-2 // BMC infectious diseases. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 241.

62. Antimicrobial resistance in the 21st century / eds. I. Fong, D. Shlaes, K. Drlica, editors. – Cham : Springer, 2018. – 775 p. – (Emerging infectious diseases of the 21st century).

63. Antimicrobial resistant *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, mechanisms, and clinical implications / R. Cherazard, M. Epstein, T.-L. Doan [et al.]. – DOI 10.1097/MJT.0000000000000551 // American Journal of Therapeutics. – 2017. – Vol. 24, № 3. – P. e361–e369.

64. Antimicrobial stewardship: fighting antimicrobial resistance and protecting global public health / M. A. A. Majumder, S. Rahman, D. Cohall [et al.]. – DOI 10.2147/IDR.S290835 // Infection and drug resistance. – 2020. – Vol. 13. – P. 4713–4738.

65. Antimicrobial susceptibility and clonality of *Streptococcus pneumoniae* isolates recovered from invasive disease cases during a period with changes in pneumococcal childhood vaccination, Norway, 2004-2016 / L. Siira, D. F. Vestheim, B. A. Winje [et al.]. – DOI 10.1016/j.vaccine.2020.06.040 // Vaccine. – 2020. – Vol. 38, № 34. – P. 5454–5463.

66. Appelbaum, P. C. Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: implications for drug selection / P. C. Appelbaum. – DOI 10.1086/340400 // Clinical Infectious Diseases. – 2002. – Vol. 34, № 12. – P. 1613–1620.

67. Association between serotype-specific antibody response and serotype characteristics in patients with pneumococcal pneumonia, with special reference to degree of encapsulation and invasive potential / S. Athlin, M. Kaltoft, H. C. Slotved [et al.]. – DOI 10.1128/CVI.00259-14 // *Clinical and vaccine immunology*. – 2014. – Vol. 21, № 11. – P. 1541–1549.

68. Austrian, R. A brief history of pneumococcal vaccines / R. A. Austrian. – DOI 10.2165/00002512-199915001-00001 // *Drugs Aging*. – 1999. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. 1–10.

69. Baseline epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in Canada prior to the introduction of the 13-valent pneumococcal vaccine / H. J. Adam, J. A. Karlowsky, K. A. Nichol [et al.]. – DOI 10.1089/mdr.2011.0197 // *Microbial drug resistance*. – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 176–182.

70. Benton, A. H. The role of pneumococcal virulence factors in ocular infectious diseases / A. H. Benton, M. E. Marquart. – DOI 10.1155/2018/2525173 // *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 2525173.

71. Bergenfelz, C. *Streptococcus pneumoniae* otitis media pathogenesis and how it informs our understanding of vaccine strategies / C. Bergenfelz, A. P. Hakansson. – DOI 10.1007/s40136-017-0152-6 // *Current otorhinolaryngology reports*. – 2017. – Vol. 5, № 2. – P. 115–124.

72. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in pre- and post-conjugate vaccine eras: a United States perspective / L. Kim, L. McGee, S. Tomczyk, B. Beall. – DOI 10.1128/CMR.00058-15 // *Clinical microbiology reviews*. – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 525–552.

73. Bogaert, D. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease / D. Bogaert, R. De Groot, P. W. Hermans. – DOI 10.1016/S1473-3099(04)00938-7 // *The Lancet. Infectious diseases*. – 2004. – Vol. 4, № 3. – P. 144–154.

74. Borrow, R. Use of pneumococcal polysaccharide vaccine in children: what is the evidence? / R. Borrow, P. T. Heath, C. A. Siegrist. –

DOI 10.1097/QCO.0b013e3283531b0f // Current opinion in infectious diseases. – 2012. – Vol. 25, № 3. – P. 292–303.

75. Brook, I. Microbiology of sinusitis / I. Brook. – DOI 10.1513/pats.201006-038RN // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 90–100.

76. Brooks, L. R. K. *Streptococcus pneumoniae*'s virulence and host immunity: aging, diagnostics, and prevention / L. R. K. Brooks, G. I. Mias. – DOI 10.3389/fimmu.2018.01366 // Frontiers in immunology. – 2018. – Vol. 22, № 9. – P. 1366.

77. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates / L. Monasta, L. Ronfani, F. Marchetti [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0036226 // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. e36226.

78. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15 / B. Wahl, K. L. O'Brien, A. Greenbaum [et al.]. – DOI 10.1016/S2214-109X(18)30247-X // The Lancet. Global health. – 2018. – Vol. 6, № 7. – P. e744–e757.

79. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination / S. K. Obaro, R. A. Adegbola, W. A. Banya, B. M. Greenwood. – DOI 10.1016/s0140-6736(05)65585-7 // Lancet. – 1996. – Vol. 348, № 9022. – P. 271–272.

80. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* and other respiratory bacterial pathogens in low and lower-middle income countries: a systematic review and meta-analysis / R. A. Adegbola, R. DeAntonio, P. C. Hill [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0103293 // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. e103293.

81. Carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Staphylococcus aureus* in Indonesian children: A cross-sectional study / E. M. Dunne, C. Murad, S. Sudigdoadi [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0195098 // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. e0195098.

82. Case studies and literature review of pneumococcal septic arthritis in adults / A. Dernoncourt, Y. El Samad, J. Schmidt [et al.]. – DOI 10.3201/eid2510.181695 // *Emerging infectious diseases*. – 2019. – Vol. 25, № 10. – P. 1824–1833.
83. Casey, J. R. New patterns in the otopathogens causing acute otitis media six to eight years after introduction of pneumococcal conjugate vaccine / J. R. Casey, D. G. Adlowitz, M. E. Pichichero. – DOI: 10.1097/INF.0b013e3181c1bc48 // *Pediatr Infect Dis J*. – 2010. – Vol. 29 (4). – P. 304-309.
84. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population / A. H. Bruns, J. J. Oosterheert, M. C. Cucciolillo [et al.]. – DOI 10.1111/j.1469-0691.2010.03296.x // *Clinical microbiology and infection*. – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 763–768.
85. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period / J. Liñares, C. Ardanuy, R. Pallares, A. Fenoll. – DOI 10.1111/j.1469-0691.2010.03182.x // *Clinical microbiology and infection*. – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 402–410.
86. Changes in childhood pneumonia and infant mortality rates following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Nicaragua / S. Becker-Dreps, E. Amaya, L. Liu [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0000000000000269 // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2014. – Vol. 33, № 6. – P. 637–642.
87. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in a Pediatric Referral Hospital in Uruguay / M. C. Pérez, G. Algorta, F. Chamorro [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0000000000000294 // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2014. – Vol. 33, № 7. – P. 753–759.
88. Changes in molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* causing meningitis following introduction of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales / B. Pichon, S. N. Ladhani, M. P. Slack [et al.]. – DOI 10.1128/JCM.01917-12 // *Journal of clinical microbiology*. – 2013. – Vol. 51, № 3. – P. 820–827.
89. Changes in pneumococcal carriage prevalence and factors associated with carriage in Norwegian children, four years after introduction of PCV13 / A. Løvlie, D.

F. Vestrheim, I. S. Aaberge, A. Steens. – DOI 10.1186/s12879-019-4754-0 // BMC infectious diseases. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 29.

90. Changes in the serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing otitis media after PCV13 introduction in Spain / M. Morales, G. Ludwig, M. Ercibengoa [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0209048 // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 12. – P. e0209048.

91. Changing serotype distribution and resistance patterns among pediatric nasopharyngeal pneumococci collected in Moscow, 2010-2017 / N. Mayanskiy, T. Kulichenko, N. Alyabieva [et al.]. – DOI 10.1016/j.diagmicrobio.2019.02.010 // Diagnostic microbiology and infectious disease. – 2019. – Vol. 94, № 4. – P. 385–390.

92. Clarke, S. C. Serotypes and sequence types of pneumococci causing invasive disease in Scotland prior to the introduction of pneumococcal conjugate polysaccharide vaccines / S. C. Clarke, K. J. Scott, S. M. McChlery. – DOI 10.1128/JCM.42.10.4449-4452.2004 // Journal of clinical microbiology. – 2004. – Vol. 42, № 10. – P. 4449–4452.

93. Clinical manifestations of invasive pneumococcal disease by vaccine and non-vaccine types / S. Browall, E. Backhaus, P. Naucler [et al.]. – DOI 10.1183/09031936.00080814 // The European respiratory journal. – 2014. – Vol. 44, № 6. – P. 1646–1657.

94. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential / A. B. Brueggemann, D. T. Griffiths, E. Meats [et al.]. – DOI 10.1086/374624 // The Journal of infectious diseases. – 2003. – Vol. 187, № 9. – P. 1424–1432.

95. Commensal streptococci serve as a reservoir for β -lactam resistance genes in *Streptococcus pneumoniae* / A. Jensen, O. Valdórrsson, N. Frimodt-Møller [et al.]. – DOI 10.1128/AAC.00429-15 // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2015. – Vol. 59, № 6. – P. 3529–3540.

96. Community-acquired pneumonia caused by carbapenem-resistant *Streptococcus pneumoniae*: re-examining its prevention and treatment / A. Doi, K. Iwata, H. Takegawa [et al.]. – DOI 10.2147/IJGM.S63744 // International journal of general medicine. – 2014. – Vol. 21, № 7. – P. 253–257.

97. Community-acquired pneumonia in adults: highlighting missed opportunities for vaccination / F. Blasi, M. Akova, P. Bonanni [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejim.2016.09.024 // *European journal of internal medicine*. – 2017. – Vol. 37. – P. 13–18.

98. Comprehensive identification of single nucleotide polymorphisms associated with beta-lactam resistance within pneumococcal mosaic genes / C. Chewapreecha, P. Marttinen, N. J. Croucher [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pgen.1004547 // *PLoS Genet*. – 2014. – Vol. 10, № 8. – P. e1004547.

99. Continued impact of pneumococcal conjugate vaccine on carriage in young children / S. S. Huang, V. L. Hinrichsen, A. E. Stevenson [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2008-3099 // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 124, № 1. – P. e1–e11.

100. Coskun-Ari, F. F. One-step multiplex PCR assay for detecting *Streptococcus pneumoniae* serogroups/types covered by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) / F. F. Coskun-Ari, D. Guldemir, R. Durmaz. – DOI 10.1371/journal.pone.0050406 // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 12. – P. e50406.

101. Dagan, R. Serotype replacement in perspective / R. Dagan. – DOI 10.1016/j.vaccine.2009.06.004 // *Vaccine*. – 2009. – Vol. 27, Suppl. 3. – P. C22–C24.

102. Daniels C. C. A review of pneumococcal vaccines: current polysaccharide vaccine recommendations and future protein antigens / C. C. Daniels, P. D. Rogers, C. M. Shelton. – DOI 10.5863/1551-6776-21.1.27 // *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics*. – 2016. – Vol. 21, № 1. – P. 27–35.

103. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine / C. G. Whitney, M. M. Farley, J. Hadler [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa022823 // *The New England journal of medicine*. – 2003. – Vol. 348, № 18. – P. 1737–1746.

104. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis / C. G. Grijalva, J. P. Nuorti, P. G. Arbogast [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(07)60564-9 // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369, № 9568. – P. 1179–1186.

105. Decrease in PCV13 serotypes in adults hospitalized with pneumococcal pneumonia over time: evidence of herd immunity effects from childhood vaccination / J. Leblanc, M. Elsherif, L. Ye [et al.]. – DOI 10.1093/ofid/ofx163.1485 // Open Forum Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. S568–S569.

106. Determination of accessory gene patterns predicts the same relatedness among strains of *Streptococcus pneumoniae* as sequencing of housekeeping genes does and represents a novel approach in molecular epidemiology / J. Dagerhamn, C. Blomberg, S. Browall [et al.]. – DOI 10.1128/JCM.01438-07 // Journal of clinical microbiology. – 2008. – Vol. 46, № 3. – P. 863–868.

107. Diversity of serotype replacement after pneumococcal conjugate vaccine implementation in Europe / C. Levy, N. Ouldali, L. Caeymaex [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2019.07.057 // The Journal of pediatrics. – 2019. – Vol. 213. – P. 252.e.3–253.e3.

108. Dominance of multidrug resistant CC271 clones in macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Arizona / J. R. Bowers, E. M. Driebe, J. L. Nibecker [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2180-12-12 // BMC microbiology. – 2012. – Vol. 12. – P. 12.

109. Donkor, E. S. Insights into pneumococcal pathogenesis and antibiotic resistance / E. S. Donkor, E. V. Badoe. – DOI 10.4236/aim.2014.410069 // Advances in Microbiology. – 2014. – Vol. 4, № 10. – P. 627–643.

110. Drijkoningen, J. J. Pneumococcal infection in adults: burden of disease / J. J. Drijkoningen, G. G. Rohde. – DOI 10.1111/1469-0691.12461 // Clinical microbiology and infection. – 2014. – Vol. 20, Suppl. 5. – P. 45–51.

111. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* // Centers for Disease Control and Prevention : [website]. – URL: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/strep-pneumoniae-508.pdf> (date accessed : 20.01.2023).

112. Dynamic of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 introduction in France / R. Cohen, C. Levy, E. Bonnet [et al.]. – DOI 10.1016/j.vaccine.2009.05.037 // Vaccine. – 2010. – Vol. 28, № 37. – P. 6114–6121.

113. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing acute otitis media isolated from children with spontaneous middle-ear drainage over a 12-year period (1999–2010) in a region of Northern Spain / M. Alonso, J. M. Marimon, M. Ercibengoa [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0054333 // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e54333.

114. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children / F. Angoulvant, C. Levy, E. Grimprel [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciu006 // Clinical infectious disease. – 2014. – Vol. 58, № 7. – P. 918–924.

115. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination / G. Hanquet, P. Krizova, P. Valentiner-Branth [et al.]. – DOI 10.1136/thoraxjnl-2018-211767 // Thorax. – 2019. – Vol. 74, № 5. – P. 473–482.

116. Effect of reduced-dose schedules with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal pneumococcal carriage in children: a randomized controlled trial / E. J. van Gils, R. H. Veenhoven, E. Hak [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2009.975 // JAMA. – 2009. – Vol. 302, № 2. – P. 159–167.

117. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study / P. A. Waight, N. J. Andrews, S. N. Ladhani [et al.]. – DOI 10.1016/S1473-3099(15)70044-7 // The Lancet. Infectious diseases. – 2015. – Vol. 15, № 5. – P. 535–543.

118. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalizations for community-acquired pneumonia in older US adults: A test negative design / J. M. McLaughlin, Q. Jiang, R. E. Isturiz [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciy312 // Clinical infectious diseases. – 2018. – Vol. 67, № 10. – P. 1498–1506.

119. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study / M. R. Moore, R. Link-Gelles, W. Schaffner [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-

2600(16)00052-7 // *The Lancet. Respiratory medicine*. – 2016. – Vol. 4, № 5. – P. 399–406.

120. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial / A. A. Palmu, J. Jokinen, D. Borys [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(12)61854-6 // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381, № 9862. – P. 214–222.

121. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media / J. Eskola, T. Kilpi, A. Palmu [et al.]. – DOI 10.1056/NEJM200102083440602 // *The New England journal of medicine*. – 2001. – Vol. 344, № 6. – P. 403–409.

122. Efficacy of pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial / M. W. Tregnaighi, X. Sáez-Llorens, P. López [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pmed.1001657 // *PLoS Medicine*. – 2014. – Vol. 11, № 6. – P. e1001657.

123. Emergence of multidrug-resistant pneumococcal serotype 35B among children in the United States / L. Olarte, S. L. Kaplan, W. J. Barson [et al.]. – DOI 10.1128/JCM.01778-16 // *Journal of clinical microbiology*. – 2017. – Vol. 55, № 3. – P. 724–734.

124. Enright, M. C. A multilocus sequence typing scheme for *Streptococcus pneumoniae*: identification of clones associated with serious invasive disease / M. C. Enright, B. G. Spratt. – DOI 10.1099/00221287-144-11-3049 // *Microbiology (Reading)*. – 1998. – Vol. 144, № 11. – P. 3049–3060.

125. Epidemiological and clinical features of invasive pneumococcal disease caused by serotype 12F in adults, Japan / R. Shimbashi, B. Chang, Y. Tanabe [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0212418 // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. e0212418.

126. Epidemiology of acute otitis media in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis / A. Bardach, A. Ciapponi, S. Garcia-Marti [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijporl.2011.05.014 // *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. – 2011. – Vol. 75, № 9. – P. 1062–1070.

127. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors / E. Backhaus, S. Berg, R. Andersson [et al]. – DOI 10.1186/s12879-016-1648-2 // BMC infectious diseases. – 2016. – Vol. 16. – P. 367.

128. Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era / K. A. Robinson, W. Baughman, G. Rothrock [et al.]. – DOI 10.1001/jama.285.13.1729 // JAMA. – 2001. – Vol. 285, № 13. – P. 1729–1735.

129. Epidemiology of serotype 19A isolates from invasive pneumococcal disease in German children / M. van der Linden, R. R. Reinert, W. V. Kern, M. Imöhl. – DOI 10.1186/1471-2334-13-70 // BMC infectious diseases. – 2013. – Vol. 13. – P. 70.

130. Esposito, S. Impacts of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children / S. Esposito, N. Principi. – DOI 10.1155/2015/591580 // Journal of immunology research. – 2015. – Vol. 2015. – P. 591580.

131. Esposito, S. Pneumococcal vaccines and the prevention of community-acquired pneumonia / S. Esposito, N. Principi. – DOI 10.1016/j.pupt.2014.02.003 // Pulmonary pharmacology and therapeutics. – 2015. – Vol. 32. – P. 124–129.

132. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 LRI Collaborators. – DOI 10.1016/S1473-3099(17)30396-1 // The Lancet. Infectious diseases. – 2017. – Vol. 17, № 11. – P. 1133–1161.

133. Estimating the contribution of different age strata to vaccine serotype pneumococcal transmission in the pre vaccine era: a modelling study / S. Flasche, M. Lipsitch, J. Ojal, A. Pinsent. – DOI 10.1186/s12916-020-01601-1 // BMC Medicine. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 129.

134. Etest. Etest application guide // bioMerieux SA : [website]. – 2012. – URL: https://www.biomerieux-usa.com/sites/subsidiary_us/files/supplementary_inserts_-_16273_-_b_-_en_-_eag_-_etest_application_guide-3.pdf (date accessed: 14.01.2023).

135. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, valid from 2021-01-01 // The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing : [website]. – URL: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf (date accessed: 20.01.2023).

136. Evaluation of PCR primers to screen for *Streptococcus pneumoniae* isolates and beta-lactam resistance, and to detect common macrolide resistance determinants / K. Nagai, Y. Shibasaki, K. Hasegawa [et al.]. – DOI 10.1093/jac/48.6.915 // The Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2001. – Vol. 48, № 6. – P. 915–918.

137. Expansion of the multidrug-resistant clonal complex 320 among invasive *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A after the introduction of a ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil / A. P. Cassiolato, S. C. G. Almeida, A. L. Andrade [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0208211 // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 11. – P. e0208211.

138. Feldman, C. Recent advances in the epidemiology and prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections / C. Feldman, R. Anderson. – DOI 10.12688/f1000research // F1000Res. – 2020. – Vol. 9. – P. F1000 Faculty Rev-338.

139. Feldman, C. Review: current and new generation pneumococcal vaccines / C. Feldman, R. Anderson. – DOI 10.1016/j.jinf.2014.06.006 // The Journal of infection. – 2014. – Vol. 69, № 4. – P. 309–325.

140. Felmingham, D. Regional trends in beta-lactam, macrolide, fluoroquinolone and telithromycin resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates 2001-2004 / D. Felmingham, R. Cantón, S. G. Jenkins. – DOI 10.1016/j.jinf.2007.04.006 // The Journal of infection. – 2007. – Vol. 55, № 2. – P. 111–118.

141. File, T. M. Jr. *Streptococcus pneumoniae* and community-acquired pneumonia: a cause for concern / T. M. Jr. File. – DOI 10.1016/j.amjmed.2004.07.007 // The American journal of medicine. – 2004. – Vol. 117, Suppl. 3A, № 3. – P. 39S–50S.

142. Filipe, S. R. Inhibition of the expression of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* by inactivation of cell wall muropeptide branching genes / S. R. Fil-

ipe, A. Tomasz. – DOI 10.1073/pnas.080067697 // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2000. – Vol. 97, № 9. – P. 4891–4896.

143. García-Suárez Mdel, M. Streptococcus pneumoniae virulence factors and their clinical impact: An update / M. García-Suárez Mdel, F. Vázquez, F. J. Méndez. – DOI 10.1157/13092469 // Enfermedades infecciosas y microbiología clinica. – 2006. – Vol. 24, № 8. – P. 512–517.

144. Genetic basis of antibiotic resistance in Streptococcus agalactiae strains isolated in a French hospital / C. Poyart, L. Jardy, G. Quesne [et al.]. – DOI 10.1128/AAC.47.2.794-797.2003 // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2003. – Vol. 47, № 2. – P. 794–797.

145. Gierke, R. Pneumococcal disease / R. Gierke, A. P. Wodi, M. Kobayashi // Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases / eds. E. Hall, A. P. Wodi, J. Hamborsky [et al.]. – 14th ed. – Washington, D.C.: Public Health Foundation, 2021. – URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html> (date accessed: 13.01.2023).

146. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis / K. Edmond, A. Clark, V. S. Korczak [et al.]. – DOI 10.1016/S1473-3099(10)70048-7 // The Lancet. Infectious diseases. – 2010. – Vol. 10, № 5. – P. 317–328.

147. Global Landscape Review of Serotype-Specific Invasive Pneumococcal Disease Surveillance among Countries Using PCV10/13: The Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE) Project / M. Deloria Knoll, J. C. Bennett, M. Garcia Quesada [et al.]. – DOI 10.3390/microorganisms9040742 // Microorganisms. – 2021. – Vol. 9, № 4. – P. 742.

148. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics / World Health Organization. – URL: <http://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf> (date accessed: 26.01.2023).

149. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Causes of Death Collaborators. – DOI 10.1016/S0140-6736(18)32203-7 // *Lancet*. – Vol. 392, № 10159. – P. 1736–1788.

150. goeBURST. global optimal eBURST // PHYLOViZ : [website]. – URL: <https://www.phyloviz.net/goeburst/> (date accessed: 12.01.2023).

151. Gray, B. M. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life / B. M. Gray, G. M. Converse 3rd, H. C. Dillon Jr. – DOI 10.1093/infdis/142.6.923 // *The Journal of infectious diseases*. – 1980. – Vol. 142, № 6. – P. 923–933.

152. Greenberg, D. P. Vaccine prevention of acute otitis media / D. P. Greenberg, A. Hoberman. – DOI 10.1007/s11882-001-0049-8 // *Current allergy and asthma reports*. – 2001. – Vol. 1, № 4. – P. 358–363.

153. Hansen, J. G. Symptoms and signs in culture-proven acute maxillary sinusitis in a general practice population / J. G. Hansen, T. Højbjerg, J. Rosborg. – DOI 10.1111/j.1600-0463.2009.02526.x // *APMIS*. – 2009. – Vol. 117, № 10. – P. 724–729.

154. Hansman, D. A resistant pneumococcus / D. Hansman, M. M. Bullen. – DOI 10.1016/S0140-6736(67)92346-X // *The Lancet*. – 1967. – Vol. 290, № 7590. – P. 264–265.

155. Hansman, D. Pneumococcal carriage amongst children in Adelaide, South Australia / D. Hansman, S. Morris. – DOI 10.1017/s0950268800054364 // *Epidemiology and infection*. – 1988. – Vol. 101, № 2. – P. 411–417.

156. Herd immunity drives down invasive pneumococcal disease in adults // *Healio* : [website]. – 2019. – URL: <https://www.healio.com/news/infectious-disease/20190816/herd-immunity-drives-down-invasive-pneumococcal-disease-in-adults> (date accessed: 08.12.2022).

157. High prevalence of multidrug-resistant Pneumococcal molecular epidemiology network clones among *Streptococcus pneumoniae* isolates from adult patients with community-acquired pneumonia in Japan / S. Imai, Y. Ito, T. Ishida [et al.]. –

DOI 10.1111/j.1469-0691.2009.02935.x // *Clinical microbiology and infection*. – 2009. – Vol. 15, № 11. – P. 1039–1045.

158. Htar, T. T. M. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe / M. T. T. Htar, D. Christopoulou, H. J. Schmitt. – DOI 10.1186/s12879-015-1147-x // *BMC infectious diseases*. – 2015. – Vol. 15. – P. 419.

159. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality / Z. B. Harboe, T. Dalby, D. M. Weinberger [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciu524 // *Clinical infectious diseases*. – 2014. – Vol. 59, № 8. – P. 1066–1073.

160. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media / R. Cohen, C. Levy, E. Bingen [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0b013e318247ef84 // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2012. – Vol. 31, № 3. – P. 297–301.

161. Impact of capsular switch on invasive pneumococcal disease incidence in a vaccinated population / L. Temime, P.-Y. Boelle, L. Opatowski, D. Guillemot. – DOI 10.1371/journal.pone.0003244 // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3, № 9. – P. e3244.

162. Impact of conjugate 7-valent vaccination in Belgium: addressing methodological challenges / G. Hanquet, T. Lernout, A. Vergison [et al.]. – DOI 10.1016/j.vaccine.2011.02.016 // *Vaccine*. – 2011. – Vol. 29, № 16. – P. 2856–2864.

163. Impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among day-care center attendees in central Greece / I. N. Grivea, M. Panagiotou, A. G. Tsantouli, G. A. Syrogiannopoulos. – DOI 10.1097/INF.0b013e318168d28a // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2008. – Vol. 27, № 6. – P. 519–525.

164. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia / C. Rodrigo, T. Bewick, C. Sheppard [et al.]. – DOI 10.1183/09031936.00183614 // *The European respiratory journal*. – 2015. – Vol. 45, № 6. – P. 1632–1641.

165. Impact of pneumococcal conjugate vaccination on otitis media: a systematic review / S. Taylor, P. Marchisio, A. Vergison [et al.]. – DOI 10.1093/cid/cis292 // *Clinical infectious diseases*. – 2012. – Vol. 54, № 12. – P. 1765–1773.

166. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: review of evidence on indirect effects / S. M. Davis, M. Deloria-Knoll, H. T. Kassa, K. L. O'Brien. – DOI 10.1016/j.vaccine.2013.05.005 // *Vaccine*. – 2013. – Vol. 32, № 1. – P. 133–145.

167. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage among American Indians / L. R. Grant, L. L. Hammitt, S. E. O'Brien [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0000000000001207 // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2016. – Vol. 35, № 8. – P. 907–914.

168. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media / B. Fireman, S. B. Black, H. R. Shinefield [et al.]. – DOI 10.1097/00006454-200301000-00006 // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2003. – Vol. 22, № 1. – P. 10–16.

169. Impact of vaccines on antimicrobial resistance / P. Buchy, S. Ascioğlu, Y. Buisson [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijid.2019.10.005 // *International journal of infectious diseases*. – 2020. – Vol. 90. – P. 188–196.

170. Impact of *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media (AOM) with spontaneous tympanic membrane perforation (sTMP): serotype distribution 4 years after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) introduction / S. Esposito, P. Marchisio, S. C. Sciarrabba [et al.]. – DOI 10.1093/ofid/ofw172.643 // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. 780.

171. Incidence and economic burden of acute otitis media in children aged up to 5 years in three Middle Eastern countries and Pakistan: A multinational, retrospective, observational study / G. Mustafa, A. Y. Al Aidaroos, I. S. Al Abaidani [et al.]. – DOI 10.1016/j.jegh.2016.12.004 // *Journal of epidemiology and global health*. – 2017. – Vol. 7, № 2. – P. 123–130.

172. Incidence and recurrence of acute otitis media in Taiwan's pediatric population / P. C. Wang, Y. H. Chang, L. J. Chuang [et al.]. – DOI 10.1590/s1807-59322011000300005 // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2011. – Vol. 66, № 3. – P. 395–399.

173. Increasing incidence of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A and emergence of two vaccine escape recombinant ST695 strains in Liguria, Italy, 7 years after implementation of the 7-valent conjugated vaccine / F. Ansaldi, P. Canepa, de D. Fiorentiis [et al.]. – DOI 10.1128/cvi.00383-10 // *Clinical and vaccine immunology*. – 2011. – Vol. 18, № 2. – P. 343–345.

174. Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of *Streptococcus pneumoniae*: an explanation of trends in invasive pneumococcal disease / L. L. Hammitt, D. L. Bruden, J. C. Butler [et al.]. – DOI 10.1086/503805 // *The Journal of infectious diseases*. – 2006. – Vol. 193, № 11. – P. 1487–1494.

175. Intraabdominal infection due to *Streptococcus pneumoniae* / D. D. Dugi III, D. M. Musher, J. E. Clarridge III, R. Kimbrough. – DOI 10.1097/00005792-200107000-00002 // *Medicine*. – 2001. – Vol. 80, № 4. – P. 236–244.

176. Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management / E. Bayonne, R. Kania, P. Tran [et al.] // *Rhinology*. – 2009. – Vol. 47, № 1. – P. 59–65.

177. Invasive disease caused simultaneously by dual serotypes of *Streptococcus pneumoniae* / K. Ndlangisa, M. du Plessis, M. Allam [et al.]. – DOI 10.1128/JCM.01149-17 // *Journal of clinical microbiology*. – 2017. – Vol. 56, № 1. – P. e01149-17.

178. Invasive pneumococcal disease – Annual epidemiological report for 2017 // European Centre for Disease Prevention and Control: [website]. – URL: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017> (date accessed: 19.01.2023).

179. Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immunization program / L. Richter, D. Schmid, E. E. Kanitz [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0210081 // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. e0210081.

180. Jenkins, S. G. Trends in antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1–4 / S. G. Jenkins, S.

D. Brown, D. J. Farrell. – DOI 10.1186/1476-0711-7-1 // *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. – 2008. – Vol. 7. – P. 1–11.

181. Johnsborg, O. Regulation of natural genetic transformation and acquisition of transforming DNA in *Streptococcus pneumoniae* / O. Johnsborg, L.S. Håvarstein. – DOI 10.1111/j.1574-6976.2009.00167.x // *FEMS microbiology reviews*. – 2009. – Vol. 33, № 3. – P. 627–642.

182. Jolley, K. A. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications / K.A. Jolley, J. E. Bray, M. C. J. Maiden. – DOI 10.12688/wellcomeopenres.14826.1 // *Wellcome open research*. – 2018. – Vol. 3. – P. 124.

183. Kalin, M. Pneumococcal serotypes and their clinical relevance / M. Kalin. – DOI 10.1136/thx.53.3.159 // *Thorax*. – 1998. – Vol. 53, № 3. – P. 159–162.

184. Kaplan, S. L. PCV13 serotypes cause nearly 25% of invasive pneumococcal disease in kids / S.L. Kaplan // *Healio*: [website]. – URL: <https://www.healio.com/news/pediatrics/20190816/pcv13-serotypes-cause-nearly-25-of-invasive-pneumococcal-disease-in-kids> (date accessed: 19.01.2023).

185. Kaur, R. Epidemiology of acute otitis media in the postpneumococcal conjugate vaccine era / R. Kaur, M. Morris, M. E. Pichichero. – DOI 10.1542/peds.2017-0181 // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 140, № 3. – P. e20170181.

186. Keller, L. E. Nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae*: emergence and pathogenesis / L. E. Keller, D. A. Robinson, L. S. McDaniel. – DOI 10.1128/mBio.01792-15 // *MBio*. – 2016. – Vol. 7, № 2. – P. e01792.

187. Klugman, K. P. Clinical and nasopharyngeal isolates of unusual multiply resistant pneumococci / K. P. Klugman, H. J. Koornhof, V. Kuhnle. – DOI 10.1001/archpedi.1986.02140250112045 // *American journal of diseases of children*. – 1986. – Vol. 140, № 11. – P. 1186–1190.

188. Klugman, K. P. Pneumococcal resistance to antibiotics / K. P. Klugman. – DOI 10.1128/CMR.3.2.171 // *Clinical microbiology reviews*. – 1990. – Vol. 3, № 2. – P. 171–196.

189. Korona-Glowniak, I. Resistance determinants and their association with different transposons in the antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* / I. Korona-Glowniak, R. Siwiec, A. Malm. – DOI 10.1155/2015/836496 // *BioMed research international*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 836496.

190. Krautsevich, L. Clinical aspects, diagnosis and treatment of the phlegmons of maxillofacial area and deep neck infections / L. Krautsevich, O. Khorow. – DOI 10.1016/S0030-6657(08)70311-1 // *Otolaryngologia polska*. – 2008. – Vol. 62, № 5. – P. 545–548.

191. Kristo, A. Timing of rhinosinusitis complications in children / A. Kristo, M. Uhari. – DOI 10.1097/INF.0b013e3181a3aa7f // *Pediatric infectious disease journal*. – 2009. – Vol. 28, № 9. – P. 769–771.

192. Llull, D. Tts, a processive beta-glucosyltransferase of *Streptococcus pneumoniae*, directs the synthesis of the branched type 37 capsular polysaccharide in pneumococcus and other gram-positive species / D. Llull, E. Garcia, R. Lopez. – DOI 10.1074/jbc.M010287200 // *The Journal of biological chemistry*. – 2001. – Vol. 276, № 24. – P. 21053–21061.

193. M100: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing / Clinical and Laboratory Standards Institute; M. P. Weinstein, J. S. Lewis II, A. M. Bobenchik [et al.]. – 30th ed. – Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020. – 332 p.

194. Marks, L. R. Pneumococcal interactions with epithelial cells are crucial for optimal biofilm formation and colonization in vitro and in vivo / L. R. Marks, G. I. Parameswaran, A. P. Hakansson. – DOI 10.1128/IAI.00488-12 // *Infection and immunity*. – 2012. – Vol. 80, № 8. – P. 2744–2760.

195. Mechanism of type 3 capsular polysaccharide synthesis in *Streptococcus pneumoniae* / R. T. Cartee, W. T. Forsee, J. S. Schutzbach, J. Yother. – DOI 10.1074/jbc.275.6.3907 // *The Journal of biological chemistry*. – 2000. – Vol. 275, № 6. – P. 3907–3914.

196. Mechanisms of macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from Russia / R. R. Reinert, O. Y. Filimonova, A. Al-Lahham [et al.]. –

DOI 10.1128/AAC.01270-07 // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2008. – Vol. 52, № 6. – P. 2260–2262.

197. Methods for a systematic review of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules / J. D. Loo, L. Conklin, M. Deloria Knoll [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0000000000000085 // The Pediatric infectious disease journal. – 2014. – Vol. 33, Suppl 2. – P. S182–S187.

198. Molecular characterization of erm(B)- and mef(E)-mediated erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in China and complete DNA sequence of Tn2010 / Y. Li, H. Tomita, Y. Lv [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2672.2010.04875.x // Journal of applied microbiology. – 2011. – Vol. 110, № 1. – P. 254–265.

199. Molecular characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates causing respiratory disease in the United States / A. Corso, E. P. Severina, V. F. Petruk [et al.]. – DOI 10.1089/mdr.1998.4.325 // Microbial drug resistance. – 1998. – Vol. 4, № 4. – P. 325–337.

200. Molecular characterization of predominant *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive infections in Canada: the SAVE study, 2011-15 / A. R. Golden, H. J. Adam, J. A. Karlowsky [et al.]. – DOI 10.1093/jac/dky157 // Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2018. – Vol. 73, Suppl. 7. – P. vii20–vii31.

201. Molecular characterization of *Streptococcus pneumoniae* in children living in southwest China and assessment of a potential protein vaccine, rPfbA / Z. Yan, Y. Cui, W. Zhou [et al.]. – DOI 10.1016/j.vaccine.2018.12.021 // Vaccine. – 2019. – Vol. 37, № 5. – P. 721–731.

202. Molecular mechanisms and epidemiology of resistance in *Streptococcus pneumoniae* in the Middle East region / G. E. Moujaber, M. Osman, R. Rafei [et al.]. – DOI 10.1099/jmm.0.000503 // Journal of medical microbiology. – 2017. – Vol. 66, № 7. – P. 847–858.

203. Molecular resistance mechanisms of macrolide-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates from Alaska, 1986 to 2010 / K. Rudolph, L. Bulkow, M. Bruce [et al.]. – DOI 10.1128/AAC.00319-13 // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2013. – Vol. 57, № 11. – P. 5415–5422.

204. Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the national vaccination calendar / S. Sidorenko, Y. Lobzin, W. Rennert [et al.]. – DOI 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114914 // Diagnostic microbiology and infectious disease. – 2020. – Vol. 96, № 1. – C. 114914.

205. Multilocus sequence types, serotypes, and variants of the surface antigen PspA in *Streptococcus pneumoniae* isolates from meningitis patients in Poland / E. Sadowy, A. Skoczyńska, J. Fiett [et al.]. – DOI 10.1128/CFI.13.1.139-144.2006 // Clinical and vaccine immunology. – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 139–144.

206. Multistate population and whole genome sequence-based strain surveillance of invasive pneumococci recovered in the USA during 2017 / J. Varghese, S. Chochua, T. Tran [et al.]. – DOI 10.1016/j.cmi.2019.09.008 // Clinical microbiology and infection. – 2020. – Vol. 26, № 4. – P. 512.e1–512.e10.

207. Musher, D. M. Evolving understanding of the causes of pneumonia in adults, with special attention to the role of pneumococcus / D. M. Musher, M. S. Abers, J. G. Bartlett. – DOI 10.1093/cid/cix549 // Clinical infectious diseases. – 2017. – Vol. 65, № 10. – P. 1736–1744.

208. Nasopharyngeal carriage of individual *Streptococcus pneumoniae* serotypes during pediatric pneumonia as a means to estimate serotype disease potential / D. Greenberg, N. Givon-Lavi, N. Newman [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0b013e3181f87802 // The Pediatric infectious disease journal. – 2011. – Vol. 30, № 3. – P. 227–233.

209. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings / G. Regev-Yochay, M. Raz, R. Dagan [et al.]. – DOI 10.1086/381547 // Clinical infectious diseases. – 2004. – Vol. 38, № 5. – P. 632–639.

210. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Gambian children who participated in a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine trial and in their younger siblings / Y. B. Cheung, S. M. Zaman, E. D. Nsekpong [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0b013e3181a78185 // The Pediatric infectious disease journal. – 2009. – Vol. 28, № 11. – P. 990–995.

211. National hospitalization trends for pediatric pneumonia and associated complications / G. E. Lee, S. A. Lorch, S. Sheffler-Collins [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2009-3109 // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126, № 2. – P. 204–213.

212. National survey of invasive pneumococcal diseases in Taiwan under partial PCV7 vaccination in 2007: emergence of serotype 19A with high invasive potential / Y. C. Hsieh, P. Y. Lin, C. H. Chiu [et al.]. – DOI 10.1016/j.vaccine.2009.06.091 // *Vaccine*. – 2009. – Vol. 27, № 40. – P. 5513–5518.

213. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV / S. Ben-Shimol, N. Givon-Lavi, E. Leibovitz [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciu683 // *Clinical Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 59, № 12. – P. 1724–1732.

214. Non-invasive pneumococcal pneumonia in Portugal – serotype distribution and antimicrobial resistance / A. N. Horácio, J. P. Lopes, M. Ramirez, J. Melo-Cristino. – DOI 10.1371/journal.pone.0103092 // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 7. – P. e103092.

215. O’Neill, J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance / J. O’Neill. – 2016. – 84 p. – URL: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf (date accessed: 12.01.2023).

216. Oligbu, G. Higher valent pneumococcal conjugate vaccines: is it a roller coaster? / G. Oligbu. – DOI 10.3934/publichealth.2020004 // *AIMS Public Health*. – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 29–32.

217. Oosterhuis-Kafeja, F. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006) / F. Oosterhuis-Kafeja, P. Beutels, P. Van Damme. – DOI 10.1016/j.vaccine.2006.11.032 // *Vaccine*. – 2007. – Vol. 25, № 12. – P. 2194–2212.

218. Orbital complications of acute sinusitis: changes in the post-pneumococcal vaccine era / M. T. Peña, D. Preciado, M. Orestes, S. Choi. –

DOI 10.1001/jamaoto.2013.1703 // JAMA Otolaryngol – Head Neck Surgery. – 2013. – Vol. 139, № 3. – P. 223–227.

219. Otitis media and its consequences: beyond the earache / A. Vergison, R. Dagan, A. Arguedas [et al.]. – DOI 10.1016/s1473-3099(10)70012-8 // The Lancet. Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 10, № 3. – P. 195–203.

220. Otitis media: diagnosis and treatment / K. M. Harmes, R. A. Blackwood, H. L. Burrows [et al.] // American family physician. – 2013. – Vol. 88, № 7. – P. 435–440.

221. Panel 1: Epidemiology and Diagnosis / P. Homøe, K. Kværner, J. R. Casey [et al.]. – DOI 10.1177/0194599816643510 // Otolaryngology – head and neck surgery. – 2017. – Vol. 156, Suppl. 4. – P. S1–S21.

222. PCV13 vaccination impact: A multicenter study of pneumonia in 10 pediatric hospitals in Argentina / A. Gentile, J. Bakir, V. Firpo [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0199989 // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 7. – P. e0199989.

223. Perniciaro, S. Pneumococcal vaccine uptake and vaccine effectiveness in older adults with invasive pneumococcal disease in Germany: A retrospective cohort study / S. Perniciaro, M. van der Linden. – DOI 10.1016/j.lanepe.2021.100126 // The Lancet regional health. Europe. – 2021. – Vol. 7. – P. 100126.

224. Pfizer announces positive preliminary results from a proof-of-concept Phase 2 study (B7471003) of its 20-valent pneumococcal conjugate vaccine candidate being investigated for the prevention of invasive disease and otitis media in healthy infants. – 2019 // Pfizer: [website]. – URL: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_announces_positive_preliminary_results_from_a_proof_of_concept_phase_2_study_b7471003_of_its_20_valent_pneumococcal_conjugate_vaccine_candidate_being_investigated_for_the_prevention_of_invasive_disease_and (date accessed: 22.01.2023).

225. Pneumococcal aetiology and serotype distribution in paediatric community-acquired pneumonia / I. De Schutter, A. Vergison, D. Tuerlinckx [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0089013 // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e89013.

226. Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence / D.M. Weinberger, K. Trzciński, Y.J. Lu [et al.]. – DOI 10.1371/journal.ppat.1000476 // PLoS pathogens. – 2009. – Vol. 5, № 6. – P. e1000476.

227. Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future / K. A. Geno, G. L. Gilbert, J. Y. Song [et al.]. – DOI 10.1128/CMR.00024-15 // Clinical microbiology reviews. – 2015. – Vol. 28, № 3. – P. 871–899.

228. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England / A. J. van Hoek, C. L. Sheppard, N. J. Andrews [et al.]. – DOI 10.1016/j.vaccine.2014.03.017 // Vaccine. – 2014. – Vol. 32, № 34. – P. 4349–4355.

229. Pneumococcal colonization and the nasopharyngeal microbiota of children in Botswana / M. S. Kelly, M. G. Surette, M. Smieja [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0000000000002174 // The Pediatric infectious disease journal. – 2018. – Vol. 37, № 11. – P. 1176–1183.

230. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) product assessment / O. Cohen, M. Knoll, K. O'Brien [et al.]. – 2017. – 162 p. – URL: <https://www.jhsph.edu/ivac/wp-content/uploads/2018/05/pcv-product-assessment-april-25-2017.pdf> (date accessed: 10.01.2023).

231. Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Review of Impact Evidence (PRIME). Summary of Findings from Systematic Review / O. Cohen, M. Knoll, K. O'Brien [et al.]. – URL: https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2017/9_session_PCV/Oct2019_session9_PCV_PRIMEsummary.pdf (date accessed: 22.01.2023).

232. Pneumococcal conjugate vaccines decrease community-acquired alveolar pneumonia with and without pleural effusion in children <60 months in Southern Israel, 2002-2016 / D. Triadou, N. Givon-Lavi, D. Greenberg, S. Ben-Shimol. – DOI 10.1080/23744235.2019.1695060 // Infectious diseases. – 2020. – Vol. 52, № 3. – P. 186–195.

233. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children / A. C. Fortanier, R. P. Venekamp, C. W. Boonacker [et al.]. –

DOI 10.1002/14651858.CD001480.pub5 // The Cochrane database of systematic reviews. – 2019. – Vol. 5, № 5. – CD001480.

234. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019 / World Health Organization // Weekly epidemiological record. – 2019. – Vol. 94, № 8. – P. 85–104. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-310968> (date accessed: 12.01.2023).

235. Pneumococcal disease // World Health Organization : [website]. – URL: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/pneumococcal-disease> (date accessed: 12.01.2023).

236. Pneumococcal epidemiology among us adults hospitalized for community-acquired pneumonia / R. E. Isturiz, J. Ramirez, W. H. Self [et al.]. – DOI 10.1016/j.vaccine.2019.04.087 // Vaccine. – 2019. – Vol. 37, № 25. – P. 3352–3361.

237. Pneumococcal serotype distribution and antibiotic susceptibility in Malaysia: A four-year study (2014-2017) on invasive paediatric isolates / R. Arushothy, N. Ahmad, F. Amran [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijid.2018.12.009 // International journal of infectious diseases. – 2019. – Vol. 80. – P. 129–133.

238. Pneumococcal serotypes in West Africa / B. M. Greenwood, M. Hassan-King, J. T. Macfarlane [et al.]. – DOI 10.1016/s0140-6736(80)90900-9 // Lancet. – 1980. – Vol. 315, № 8164. – P. 360.

239. Pneumococcal vaccination // Centers for Disease Control and Prevention : [website]. – URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/index.html> (date accessed: 09.01.2023).

240. Pneumococcal vaccination strategies. An update and perspective / A. C. Berical, D. Harris, C. S. Dela Cruz, J. D. Possick. – DOI 10.1513/AnnalsATS.201511-778FR // Annals of the American Thoracic Society. – 2016. – Vol. 13, № 6. – P. 933–944.

241. Pneumococcal vaccination: what everyone should know // Centers for Disease Control and Prevention: [website]. – URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/public/index.html> (date accessed: 16.01.2023).

242. Pneumococcal vaccines // Immunize.org : [website]. – URL: https://www.immunize.org/askexperts/experts_pneumococcal_vaccines.asp (date accessed: 16.01.2023).

243. Population-based analysis of invasive nontypeable pneumococci reveals that most have defective capsule synthesis genes / I. H. Park, K. A. Geno, L. K. Sherwood [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0097825 // PLoS One. – 2014. – Vol 9, № 5. – P. e97825.

244. Predominance of serogroup 19 CC320/271 among penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* isolates after introduction of the PCV7 vaccine in several regions of Japan / M. Oodate, K. Kimura, H. Banno [et al.]. – DOI 10.7883/yoken.JJID.2017.236 // Japanese journal of infectious diseases. – 2018. – Vol. 71, № 1. – P. 14–20.

245. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: a European perspective / C. Weil-Olivier, M. van der Linden, I. de Schutter [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2334-12-207 // BMC infectious diseases. – 2012. – Vol. 12. – P. 207.

246. Primers and PCR conditions for MLST of *S. pneumoniae* // Public databases for molecular typing and microbial genome diversity : [website]. – URL: <https://pubmlst.org/organisms/streptococcus-pneumoniae/primers> (date accessed: 22.01.2023).

247. Principles and practice of pediatric infectious diseases / eds. S. S. Long, L. K. Pickering, C. G. Prober. – 4th edition. – Philadelphia: Saunders, 2012. – 1744 p.

248. Prognosis of *Streptococcus pneumoniae* endocarditis in France, a multicenter observational study (2000-2015) / A. Périer, M. Puyade, M. Revest [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2019.04.048 // International journal of cardiology. – 2019. – Vol. 288. – P. 102–106.

249. Public health impact of pneumococcal conjugate vaccine infant immunization programs: assessment of invasive pneumococcal disease burden and serotype distribution / P. Izurieta, P. Bahety, R. Adegbola [et al.]. –

DOI 10.1080/14760584.2018.1413354 // Expert review of vaccine. – 2018. – Vol. 17, № 6. – P. 479–493.

250. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study / S.N. Ladhani, S. Collins, A. Djennad [et al.]. – DOI 10.1016/S1473-3099(18)30052-5 // The Lancet. Infectious diseases. – 2018. – Vol. 18, № 4. – P. 441–451.

251. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine / R. Dagan, R. Melamed, M. Muallem [et al.]. – DOI 10.1093/infdis/174.6.1271 // The Journal of infectious diseases. – 1996. – Vol. 174, № 6. – P. 1271–1278.

252. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers / R. Dagan, N. Givon-Lavi, O. Zamir [et al.]. – DOI 10.1086/339525 // The Journal of infectious diseases. – 2002. – Vol. 185, № 7. – P. 927–936.

253. Restrepo, M. I. Long-term prognosis in community-acquired pneumonia / M. I. Restrepo, P. Faverio, A. Anzueto. – DOI 10.1097/QCO.0b013e32835ebc6d // Current opinion in infectious diseases. – 2013. – Vol. 26, № 2. – P. 151–158.

254. Risk factors for death from invasive pneumococcal disease, Europe, 2010 / A. Navarro-Torné, J. Dias, F. Hrubá [et al.]. – DOI 10.3201/eid2103.140634 // Emerging infectious diseases. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 417–425.

255. Rodgers, G. L. Triumph of pneumococcal conjugate vaccines: overcoming a common foe / G.L. Rodgers, C.G. Whitney, K.P. Klugman. – DOI 10.1093/infdis/jiaa535 // The Journal of infectious diseases. – 2021. – Vol. 224, Suppl. 4. – P. S352–S359.

256. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-15) compared to PCV-13 in healthy older adults / H. L. Stacey, J. Rosen, J. T. Peterson [et al.]. – DOI 10.1080/21645515.2018.1532249 // Human vaccines & immunotherapeutics. – 2019. – Vol. 15, № 3. – P. 530–539.

257. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) in healthy infants / D. Greenberg, P. A. Hoover, T. Vesikari [et al.]. –

DOI 10.1016/j.vaccine.2018.02.113 // *Vaccine*. – 2018. – Vol. 36, № 45. – P. 6883–6891.

258. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) in adults 60 to 64 years of age / D. Hurley, C. Griffin, M. Young [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciaa1045 // *Clinical infectious diseases*. – 2021. – Vol. 73, № 7. – P. e1489–e1497.

259. SAGE evidence to recommendation framework. Pneumococcal conjugate vaccine PICO 2: product choice impact. – URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/pneumococcus/recommendation-table-pcv-product-choice-impact.pdf?sfvrsn=c2b14bbc_2 (date accessed: 19.01.2023).

260. Schrag, S. J. Resistant pneumococcal infections: the burden of disease and challenges in monitoring and controlling antimicrobial resistance / S. J. Schrag, B. Beall, S. Dowell. – [Geneva]: World Health Organization, 2001. – 35 p. – URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66846/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.6.pdf;jsessionid=16DF2C140ECA5AC7AD0FE0A1120F9C91?sequence=1 (date accessed: 20.01.2023).

261. Serotype 19A is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children / S. L. Kaplan, W. J. Barson, P. L. Lin [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2008-1702 // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 125, № 3. – P. 429–436.

262. Serotype and clonal distribution dynamics of invasive pneumococcal strains after PCV13 introduction (2011-2016): Surveillance data from 23 sites in Catalonia, Spain / G. Ludwig, S. Garcia-Garcia, M. Lanaspá [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0228612 // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 2. – P. e0228612.

263. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from 17 Chinese cities from 2011 to 2016 / C. Zhao, Z. Li, F. Zhang [et al.]. – DOI 10.1186/s12879-017-2880-0 // *BMC infectious diseases*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 804.

264. Serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Canada after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, 2010-2012 / W. H.

Demczuk, I. Martin, A. Griffith [et al.]. – DOI 10.1139/cjm-2013-0614 // Canadian journal of microbiology. – 2013. – Vol. 59, № 12. – P. 778–788.

265. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia / T. Bewick, C. Sheppard, S. Greenwood [et al.]. – DOI 10.1136/thoraxjnl-2011-201092 // Thorax. – 2012. – Vol. 67, № 6. – P. 540–545.

266. Serotypes and genotypes of Streptococcus pneumoniae isolates from Trinidad and Tobago / M. Nurse-Lucas, L. McGee, P. A. Hawkins [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijid.2016.04.005 // International journal of infectious diseases. – 2016. – Vol. 46. – P. 100–106.

267. Serotypes, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology of invasive and non-invasive Streptococcus pneumoniae isolates in paediatric patients after the introduction of 13-valent conjugate vaccine in a nationwide surveillance study conducted in Japan in 2012-2014 / S. Nakano, T. Fujisawa, Y. Ito [et al.]. – DOI 10.1016/j.vaccine.2015.11.015 // Vaccine. – 2016. – Vol. 34, № 1. – P. 67–76.

268. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites / D. R. Feikin, E. W. Kagucia, J. D. Loo [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pmed.1001517 // PLoS Medicine. – 2013. – Vol. 10, № 9. – P. e1001517.

269. Síndrome de Austrian: Una rara manifestación de la enfermedad neumocócica invasiva. Presentación de un caso y revisión bibliográfica / M. Rodríguez Nogué, I. Gómez Arraiz, G. Ara Martín [et al.] // Revista española de quimioterapia. – 2019. – Vol. 32, № 2. – P. 98–113.

270. SNP-полиморфизм в геномах изолятов Streptococcus pneumoniae CC320, устойчивых к бета-лактамам антибиотикам / И. А. Цветкова, М. О. Волкова, О. С. Калиногорская [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61, № 11-12. – С. 21–27.

271. Standard method for detecting upper respiratory carriage of Streptococcus pneumoniae: updated recommendations from the World Health Organization Pneumococcal Carriage Working Group / C. Satzke, P. Turner, A. Virolainen-Julkunen [et al.]. – DOI 10.1016/j.vaccine.2013.08.062 // Vaccine. – 2013. – Vol. 32, № 1. – P. 165–179.

272. *Streptococcus pneumoniae* // Centers for Disease Control and Prevention : [website]. – URL: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/streptococcus-pneumoniae.html> (date accessed: 08.01.2023).

273. *Streptococcus pneumoniae* capsular serotype invasiveness correlates with the degree of factor H binding and opsonization with C3b/iC3b / C. Hyams, K. Trzcinski, E. Camberlein [et al.]. – DOI 10.1128/IAI.00862-12 // *Infection and immunity*. – 2013. – Vol. 81, № 1. – P. 354–363.

274. *Streptococcus pneumoniae* capsule determines disease severity in experimental pneumococcal meningitis / L. J. Hathaway, D. Grandgirard, L. G. Valente [et al.]. – DOI 10.1098/rsob.150269 // *Open Biology*. – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. 150269.

275. *Streptococcus pneumoniae* isolates database // PubMLST : [website]. – URL: https://pubmlst.org/bigsdb?db=pubmlst_spneumoniae_isolates (date accessed: 22.01.2023).

276. *Streptococcus pneumoniae* primary peritonitis mimicking acute appendicitis in an immunocompetent patient: a case report and review of the literature / F. Cortese, P. Fransvea, A. Saputelli [et al.]. – DOI 10.1186/s13256-019-2038-3 // *Journal of medical case reports*. – 2019. – Vol. 13, № 1. – P. 126.

277. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea / E. H. Choi, S. H. Kim, B. W. Eun [et al.]. – DOI 10.3201/eid1402.070807 // *Emerging infectious diseases*. – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 275–281.

278. *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 is masking PCV13-mediated herd immunity in Canadian adults hospitalized with community acquired pneumonia: A study from the Serious Outcomes Surveillance (SOS) Network of the Canadian immunization research Network (CIRN) / J. J. LeBlanc, M. ElSherif, L. Ye [et al.]. – DOI 10.1016/j.vaccine.2019.05.003 // *Vaccine*. – 2019. – Vol. 37, № 36. – P. 5466–5473.

279. *Streptococcus pneumoniae*. Molecular Mechanisms of Host-Pathogen Interactions / eds. J. Brown, S. Hammerschmidt, C. Orihuela. – 1st edition. – Amsterdam : Academic Press, 2015. – 470 p.

280. *Streptococcus pneumoniae*. Resources and Protocols // Centers for Disease Control and Prevention: [website]. – URL: <https://www.cdc.gov/streplab/pneumococcus/resources.html> (date accessed: 22.01.2023).

281. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018 // European Centre for Disease Prevention and Control : [website]. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018> (date accessed: 20.01.2023).

282. Susceptibility of pneumococci to nine antibiotics / J. W. Kislak, L. M. Raza-
vi, A. K. Daly, M. Finland. – DOI 10.1097/00000441-196509000-00003 // The American journal of the medical science. – 1965. – Vol. 250, № 3. – P. 261–268.

283. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type invasive pneumococcal disease among young children / L. Conklin, J. D. Loo, J. Kirk [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0000000000000078 // The Pediatric infectious disease journal. – 2014. – Vol. 33, Suppl. 2. – P. S109–S118.

284. Tan, T. Q. Pediatric invasive pneumococcal disease in the United States in the era of pneumococcal conjugate vaccines / T. Q. Tan. – DOI 10.1128/CMR.00018-12 // Clinical microbiology reviews. – 2012. – Vol. 25, № 3. – P. 409–419.

285. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children / A. B. Brueggemann, T. E. Peto, D. W. Crook [et al.]. – DOI 10.1086/423820 // The Journal of infectious diseases. – 2004. – Vol. 190, № 7. – P. 1203–1211.

286. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for invasive pneumococcal disease in Alaska native children: results of a clinical trial / R. Singleton, J. Wenger, J. A. Klejka [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0b013e3182748ada // The Pediatric infectious disease journal. – 2013. – Vol. 32, № 3. – P. 257–263.

287. The Alexander Project: the benefits from a decade of surveillance / D. Felmingham, A. R. White, M. R. Jacobs [et al.]. – DOI 10.1093/jac/dki297 // The Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2005. – Vol. 56, Suppl. 2. – P. ii3–ii21.

288. The genomics of *Streptococcus pneumoniae* carriage isolates from UK children and their household contacts, pre-PCV7 to post-PCV13 / C. L. Sheppard, N.

Groves, N. Andrews [et al.]. – DOI 10.3390/genes10090687 // *Genes* (Basel). – 2019. – Vol. 10, № 9. – P. 687.

289. The long search for a serotype independent pneumococcal vaccine / T. R. Converso, L. Assoni, G. O. André [et al.]. – DOI 10.1080/14760584.2020.1711055 // *Expert review of vaccines*. – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 57–70.

290. The macrolide resistance genes *erm*(B) and *mef*(E) are carried by Tn2010 in dual-gene *Streptococcus pneumoniae* isolates belonging to clonal complex CC271 / M. Del Grosso, J. G. Northwood, D. J. Farrell, A. Pantosti. – DOI 10.1128/AAC.00598-07 // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2007. – Vol. 51, № 11. – P. 4184–4186.

291. The microbiology of complicated acute sinusitis among pediatric patients: a case series / C. L. Mulvey, E. P. Kiell, M. D. Rizzi, A. Buzi. – DOI 10.1177/0194599818815109 // *Otolaryngology – head and neck surgery*. – 2019. – Vol. 160, № 4. – P. 712–719.

292. The rise and fall of bacterial clones: *Streptococcus pneumoniae* / B. Henriques-Normark, C. Blomberg, J. Dagerhamn [et al.]. – DOI 10.1038/nrmicro2011 // *Nature reviews. Microbiology*. – 2008. – Vol. 6, № 11. – P. 827–837.

293. Trends in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among children attending daycare centers in southeastern France from 1999 to 2006 / B. Dunais, P. Bruno, H. Carsenti-Dellamonica [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0b013e31817bb8cf // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2008. – Vol. 27, № 11. – P. 1033–1035.

294. Tsaban, G. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic review of the literature / G. Tsaban, S. Ben-Shimol. – DOI 10.1016/j.vaccine.2017.04.032 // *Vaccine*. – 2017. – Vol. 35, № 22. – P. 2882–2891.

295. Types of infection // Centers for Disease Control and Prevention : [website]. – URL: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/about/infection-types.html> (date accessed: 12.01.2023).

296. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults / F. Blasi, M. Mantero, P. Santus, P. Tarsia. – DOI 10.1111/j.1469-0691.2012.03937.x // *Clinical microbiology and infection*. – 2012. – Vol. 18, Suppl. 5. – P. 7–14.

297. Unencapsulated *Streptococcus pneumoniae* from conjunctivitis encode variant traits and belong to a distinct phylogenetic cluster / M. D. Valentino, A. M. McGuire, J. W. Rosch [et al.]. – DOI 10.1038/ncomms6411 // *Nature communications*. – 2014. – Vol. 5. – P. 5411.

298. Update on antimicrobial susceptibility trends among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: report of ceftaroline activity from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2011) / R. N. Jones, H. S. Sader, R. E. Mendes, R. K. Flamm. – DOI 10.1016/j.diagmicrobio.2012.08.024 // *Diagnostic microbiology and infectious disease*. – 2013. – Vol. 75, № 1. – P. 107–109.

299. Use of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices / A. Matanock, G. Lee, R. Gierke [et al.]. – DOI 10.15585/mmwr.mm6846a5 // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2019. – Vol. 68, № 46. – P. 1069–1075.

300. Usefulness of real-time PCR for *lytA*, *ply*, and *Spn9802* on plasma samples for the diagnosis of pneumococcal pneumonia / G. Abdeldaim, B. Herrmann, P. Mölling [et al.]. – DOI 10.1111/j.1469-0691.2009.03069.x // *Clinical microbiology and infection*. – 2010. – Vol. 16, № 8. – P. 1135–1141.

301. Vaccine escape recombinants emerge after pneumococcal vaccination in the United States / A. B. Brueggemann, R. Pai, D. W. Crook, B. Beall. – DOI 10.1371/journal.ppat.0030168 // *PLoS pathogens*. – 2007. – Vol. 3, № 11. – P. e168.

302. van der Linden, M. Limited indirect effects of an infant pneumococcal vaccination program in an aging population / M. van der Linden, M. Imöhl, S. Perniciaro. – DOI 10.1371/journal.pone.0220453 // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 8. – P. e0220453.

303. Variation at the capsule locus, *cps*, of mistyped and non-typable *Streptococcus pneumoniae* isolates / S. J. Salter, J. Hinds, K. A. Gould [et al.]. – DOI 10.1099/mic.0.056580-0 // *Microbiology (Reading)*. – 2012. – Vol. 158, Pt. 6. – P. 1560–1569.

304. VIEW-hub report: global vaccine introduction and implementation (September 2019) // International Vaccine Access Centre. – URL: https://view-hub.org/sites/default/files/2020-05/VIEW-hub_Report_Sep2019.pdf (date accessed: 21.01.2023).

305. Virulence factors of *Streptococcus pneumoniae*. Comparison between African and French invasive isolates and implication for future vaccines / S. Blumental, A. Granger-Farbos, J. C. Moïsi [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0133885 // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. e0133885.

306. Walsh, R. L. *Streptococcus pneumoniae* is desiccation tolerant and infectious upon rehydration / R. L. Walsh, A. Camilli. – DOI 10.1128/mBio.00092-11 // *mBio*. – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. e00092–e00011.