

© ПРОТАСОВА И. Н., БАХАРЕВА Н. В., ПЕРЬЯНОВА О. В., ИЛЬЕНКОВА Н. А., МАРТЫНОВА Г. П., ДОМРАЧЕВА С. В., ОВЧИННИКОВА О. П., ЕЛИСТРАТОВА Т. А., ТЮШЕВСКАЯ О. А., СОКОЛОВСКАЯ Е. С., СИДОРЕНКО С. В., ЯМАМОТО Т.

УДК 616.94-002.7-036.22-053.4:615.015.8

DOI: 10.20333/2500136-2018-3-73-79

МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПНЕВМОКОККОВ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

И. Н. Протасова¹, Н. В. Бахарева², О. В. Перьянова¹, Н. А. Ильенкова¹, Г. П. Мартынова¹, С. В. Домрачева³, О. П. Овчинникова⁴, Т. А. Елистратова¹, О. А. Тюшевская¹, Е. С. Соколовская¹, С. В. Сидоренко⁵, Т. Yamamoto⁶

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Министерство здравоохранения Красноярского края, Красноярск 660021, Российская Федерация

³Красноярская межрайонная детская больница №4, Красноярск 660113, Российская Федерация

⁴Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1, Красноярск 660021, Российская Федерация

⁵Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург 197022, Российская Федерация

⁶Международный медицинский образовательный и исследовательский центр, Ниигата 951-xs8116, Япония

Цель исследования. Определение серотипов, генотипов и резистентности к антимикробным препаратам штаммов *Streptococcus pneumoniae*, полученных от здоровых детей и детей с различными формами пневмококковой инфекции на территории Красноярского края.

Материал и методы. Проведено ПЦР-серотипирование, мультилокусное сиквенс-типирование (MLST) и определение чувствительности к антибиотикам методом дисков и серийных разведений в бульоне 49 штаммов *S. pneumoniae*, полученных от здоровых детей – бактерионосителей, и 23 штаммов, полученных от больных детей, поступивших в стационар по поводу острого отита, менингита, внебольничной пневмонии. В исследовании применялись бактериологический и молекулярно-генетические методы. Для определения статистической значимости различий использовали критерий χ^2 .

Результаты. Преобладающими серотипами/серогруппами и генотипами пневмококков у бактерионосителей являлись 23F (ST1500, CC30), 19A (ST320, CC320), 6ABC (ST315, CC315) и 15BC (ST1025, CC1025). У больных детей преобладали 19A (ST320, CC320) и 19F (ST271, ST1464, ST2323, ST9659 – CC320). В 71,4 % серотипы штаммов, полученных от бактерионосителей, и в 91,3 % – от больных детей соответствовали антигенному составу 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. Представители клональных комплексов 315 и 320 характеризовались одновременной резистентностью к эритромицину, азитромицину, клиндамицину и тетрациклину, умеренной устойчивостью к пенициллину, чувствительностью к цефтриаксону и ципрофлоксацину.

Заключение. Среди пневмококков, персистирующих в носоглотке и вызывающих инфекционные заболевания у детей дошкольного возраста, с высокой частотой встречаются штаммы с множественной лекарственной устойчивостью. Одним из путей преодоления резистентности на данном этапе является вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, носоглоточное носительство, пневмококковая инфекция, серотипы у детей, сиквенс-типы, резистентность, вакцинопрофилактика.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Протасова И.Н., Бахарева Н.В., Перьянова О.В., Ильенкова Н.А., Мартынова Г.П., Домрачева С.В., Овчинникова О.П., Елистратова Т.А., Тюшевская О.А., Соколовская Е.С., Сидоренко С.В., Yamamoto Т. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика и резистентность пневмококков у детей дошкольного возраста. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(3): 73-79. DOI: 10.20333/2500136-2018-3-73-79

MOLECULAR - EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND RESISTANCE OF PNEUMOCOCCUS IN CHILDREN OF PRESCHOOL AGE

I. N. Protasova¹, N. V. Bakhareva², O. V. Peryanova¹, N. A. Ilyenkova¹, G. P. Martynova¹, S. V. Domracheva³, O. P. Ovchinnikova⁴, T. A. Yelistratova¹, O. A. Tyushevskaya¹, Y. S. Sokolovskaya¹, S. V. Sidorenko⁵, T. Yamamoto⁶

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenyetsky, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Krasnoyarsk Territory Ministry of Public Health, Krasnoyarsk 660021, Russian Federation

³Krasnoyarsk Interregional Children's Hospital №4, Krasnoyarsk 660013, Russian Federation

⁴Krasnoyarsk Interregional Children's Clinical Hospital №1, Krasnoyarsk 660021, Russian Federation

⁵Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases, Saint Petersburg 197022, Russian Federation

⁶International Medical Education and Research Center, Niigata 951-xs8116, Japan

The aim of the research. Identification of serotypes, genotypes and resistance to antimicrobial preparations of *Streptococcus pneumoniae* strains, obtained from healthy children and children with various forms of pneumococcal infection in the territory of Krasnoyarsk Territory.

Material and methods. PCR-serotyping, multilocus sequence typing (MLST), and antibiotic susceptibility determination by disk and serial dilution of 49 strains of *S. pneumoniae* in broth, obtained from healthy children who are bacteria-carriers and 23 strains, obtained from sick children who were hospitalized with acute otitis media, meningitis, community-acquired pneumonia. Bacteriological and molecular genetic methods were used in the research. To determine the statistical significance of the differences, the χ^2 criterion was used.

Results. The predominant serotypes / serogroups and genotypes of pneumococci in bacteria-carriers were: 23F (ST1500, CC30), 19A (ST320, CC320), 6ABC (ST315, CC315) and 15BC (ST1025, CC1025). In sick children, 19A (ST320, CC320) and 19F (ST271, ST1464, ST2323, ST9659 - CC320) prevailed. In 71.4 % strains serotypes obtained from bacteria-carriers and in 91.3 % obtained from sick children corresponded to the antigenic composition of 13-valence

pneumococcal conjugate vaccine. Representatives of 315 and 320 clonal complexes were characterized by simultaneous resistance to erythromycin, azithromycin, clindamycin and tetracycline; moderate resistance to penicillin; sensitivity to ceftriaxone and ciprofloxacin.

Conclusion. Among pneumococci, that persist in the nasopharynx and cause infectious diseases in preschool children, strains with multiple drug resistance are frequently found. One of the ways to overcome resistance at this stage is vicinal prevention of pneumococcal infection.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, nasopharyngeal carriage, pneumococcal infection, serotypes in children, sequencing types, resistance, vicinal prevention.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Protasova IN, Bakhareva NV, Peryanova OV, Ilyenkova NA, Martynova GP, Domracheva SV, Ovchinnikova OP, Yelistratova TA, Tyushevskaya OA, Sokolovskaya YS, Sidorenko SV, Yamamoto T. Molecular-epidemiological characteristics and resistance of pneumococcus in children of preschool age. *Siberian Medical Review*. 2018;(3): 73-79. DOI: 10.20333/2500136-2018-3-73-79

Введение

Пневмококковая инфекция является одной из ведущих причин заболеваемости детей [1-4]. Заболевания, вызываемые пневмококком, подразделяются на инвазивные (менингит, бактериемия) и неинвазивные (средний отит, синуситы, бронхит, внебольничная пневмония) [2-4]. Источниками инфекции являются не только больные, но и бактерионосители; передача происходит воздушно-капельным путем [1, 3, 5]. *Streptococcus pneumoniae* не является облигатным патогеном, но обладает широким набором факторов вирулентности, позволяющих ему эффективно колонизировать слизистую носоглотки и вызывать заболевания не только у детей, но и у пожилых людей, лиц с иммунодефицитами и хроническими заболеваниями органов дыхания [2, 6]. В связи с этим, во многих странах проводится массовая иммунопрофилактика пневмококковой инфекции (в США – с 2000г., в европейских странах – с 2006-2008гг.) [7, 8]. В Российской Федерации антипневмококковая вакцинация детей включена в Национальный календарь профилактических прививок в 2014г. [9]. Набор полисахаридных антигенов возбудителя, входящих в состав вакцин, зависит от спектра его антигенных вариантов (серотипов), актуальных в клинической практике. С течением времени происходит «замещение серотипов», что требует коррекции антигенного состава вакцин [7, 10].

S. pneumoniae имеет 94 серотипа, что свидетельствует о высокой пластичности генома данного патогена, достигающейся благодаря рекомбинационной изменчивости [16]. Данное свойство обуславливает не только антигенное разнообразие, но и возрастающую устойчивость пневмококка к антибиотикам [11]. Пенициллинрезистентные *S. pneumoniae* вошли в перечень наиболее актуальных резистентных патогенов, представляющих угрозу для здоровья человека, опубликованный Всемирной Организацией здравоохранения в 2017г. [12].

Данное исследование было проведено с целью выявления актуальных генетических вариантов пнев-

мококка, распространенных на территории Красноярского края среди здоровых носителей и больных детей с различными нозологическими формами пневмококковой инфекции, а также определения чувствительности *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам.

Материал и методы

Объектом исследования явились 72 штамма *S. pneumoniae*, полученные от детей в возрасте до 7 лет. Данные изоляты были получены при обследовании 183 здоровых детей и 86 детей, поступивших в стационары г. Красноярска по поводу острого среднего отита, пневмонии, гнойного менингита в период с 2011 по 2015гг. Первую группу (группа I) составили 49 штаммов, выделенных от бактерионосителей (исследуемый материал – отделяемое носоглотки); вторую группу (группа II) – 23 штамма, выделенные от больных детей с диагнозами «Острый средний отит» (n=15, исследуемый материал – жидкость среднего уха), «Внебольничная пневмония» (n=4, исследуемый материал – индуцированная мокрота), «Гнойный бактериальный менингит» (исследуемый материал – кровь, n=4).

В исследовании применялись классический бактериологический метод и молекулярно-генетические методы.

Для выделения чистых культур использовали Columbia Agar (Bio-Rad, Франция) с добавлением 5 % эритроцитарной массы, а также Chocolate Agar Base без селективной добавки (HiMedia, Индия). Инкубация проводилась в эксикаторе при температуре 35°C в течение 24 ч. Идентификация пневмококков проводилась на основании морфо-тинкториальных, культуральных, антигенных свойств (Slidex pneumo-Kit, bioMerieux, Франция), чувствительности к желчи и оптохину, а также с помощью ПЦР (детекция видоспецифических генов *cpsA* и *lytA*).

Определение серотипа *S. pneumoniae* проводили методом мультиплексной ПЦР, используя 39 пар праймеров [13] на приборе Applied Biosystems. Продукты амплификации детектировали в 1,5 % агароз-

ном 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 молекулярного веса ДНК (100 bp DNA Ladder; Евроген, Россия).

Мультилокусное сиквенс-типирование (MLST) штаммов *S. pneumoniae* с определением аллельного профиля (сиквенс-типа) проводили с использованием базы данных, размещенной на вебсайте <http://www.mlst.net/> [14]. Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения eBURST [15] для определения принадлежности сиквенс-типов к определенному клональному комплексу. Секвенирование проводилось компанией «Синтол» (Россия).

Исследование чувствительности к антимикробным препаратам проводили согласно российским [16] и американским [17] рекомендациям диско-диффузионным методом и методом микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтона с добавлением 2,5 % лизированной крови лошади. Интерпретацию результатов проводили согласно российским клиническим рекомендациям [15] и критериям EUCAST [18]. В качестве контроля использовался штамм *S. pneumoniae* ATCC 49619.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью программы «Statistica 6.0». Для проверки статистической значимости гипотез использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди штаммов *S. pneumoniae*, выделенных от бактерионосителей, были выявлены представители 5-ти серотипов и 6-ти серогрупп, относящиеся к 17 сиквенс-типам и 8 клональным комплексам (табл. 1). 11 изолятов представляли собой новые, впервые выявленные сиквенс-типы, внесенные в международную базу данных PubMLST (https://pubmlst.org/bigstdb?db=pubmlst_spneumoniae_isolates). Клинические штаммы отличались меньшим разнообразием, подразделялись на 4 серотипа, 3 серогруппы и относились к 13-ти сиквенс-типам и 6-ти клональным комплексам. Новых сиквенс-типов не было выявлено.

Серотиповой пейзаж у больных и бактерионосителей различался. Многие антигенные варианты встречались только у больных, либо только у носителей. Это подтверждает имеющиеся исследовательские данные о том, что определенные серотипы пневмококка чаще вызывают инфекционные заболевания [19]. Частота встречаемости серотипа 19F была существенно выше в группе II, а типа 23F – в группе I (табл. 1).

Таблица 1

Серотипы и генотипы пневмококков у бактерионосителей и больных детей

Table 1

Serotypes and genotypes of pneumococci in bacteriocarriers and sick children

Серотип (серогруппа)	Сиквенс-тип (ST)/ клональный комплекс (CC)	Число изолятов		Суммарная доля представителей данного серотипа в группе, %	
		группа I	группа II	группа I	группа II
23F	1500 (30)	8	0	20,4	0§
	30 (30)	1	0		
	8636 (*)	1	0		
19F	236 (320)	1	0	6,1	34,8¶
	2323 (320)	1	2		
	1203 (346)	1	0		
	1500 (30)	0	1		
	271 (320)	0	2		
	1464 (320)	0	2		
	9659 (320)	0	1		
6ABC	315 (315)	5	1	18,3	4,3
	9247 (*)	1	0		
	9248 (*)	3	0		
	5839 (†)	0	1		
19A	320 (320)	10	7	20,4	39,1
	7915 (320)	0	2		
15BC	1025 (1025)	3	0	10,2	0
	9249 (*)	2	0		
35AC/42	1025 (1025)	4	0	8	0
23A	8636 (*)	2	0	4	0
14	9250 (*)	2	0	4	0
18ABCF	1016 (102)	1	0	2	0
15AF	6202 (6202)	1	0	2	0
11AD	62 (62)	2	0	4	0
9VA	156 (156)	0	1	0	4,3
7AF	1637 (205)	0	1	0	4,3
4	505 (180)	0	1	0	4,3
3	3544 (218)	0	1	0	4,3

Примечание: * – новый сиквенс-тип, клональный комплекс не определен; † – серотип не отнесен ни к одному клональному комплексу (синглетон); § – уровень статистической значимости $p < 0,05$; ¶ – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

Note: * – new sequence-type, clonal complex is not defined; † – serotype is not assigned to any clonal complex (singletone); § – level of statistical significance $p < 0.05$; ¶ – level of statistical significance $p < 0.01$

Необходимо отметить, что значительно чаще ($p < 0,001$) у больных детей встречались пневмококки клонального комплекса 320: 19A (ST320, ST7915) и 19F (ST271, ST1464, ST2323, ST9659).

В 71,4 % у бактерионосителей и в 91,3 % у больных детей выявленные типы *S. pneumoniae* соответствовали серотиповому составу 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13), широко применяемой на территории РФ в рамках Национального календаря.

При анализе чувствительности к антибактериальным препаратам было выявлено, что клинические штаммы *S. pneumoniae* отличались значительно более высоким уровнем резистентности. Так, подавляющее большинство данных изолятов демонстрировало устойчивость к макролидам (эритромицин, азитромицин), линкозамидам (клиндамицину) и тетрациклину (табл. 2).

Обращает на себя внимание умеренная устойчивость большинства клинических штаммов к пеницил-

лину [16, 18], при этом лишь один изолят, полученный от больного с менингитом, обладал пенициллинрезистентностью. Штаммов, устойчивых к цефтриаксону, не было выявлено. Данный факт подтверждает актуальность использования бета-лактамов антибиотиков в качестве препаратов первого выбора при лечении пневмококковых заболеваний у детей [20].

Стопроцентная чувствительность к ципрофлоксацину в данном случае не была клинически значима (фторхинолоны не показаны к применению у детей), однако, эти данные могут иметь значение при назначении антибактериальной терапии пневмококковых инфекций взрослым больным.

34,7 % штаммов группы I и 73,8 % – группы II обладали мультирезистентностью (устойчивостью к антибактериальным препаратам трех и более групп). Большинство (13 из 17-ти) резистентных изолятов I группы было получено от детей, находящихся в доме ребенка. Как известно, в закрытых детских коллективах с постоянным контактом между детьми процент

Таблица 2

Чувствительность к антибиотикам штаммов пневмококков, выделенных от бактерионосителей и больных детей

Table 2

Sensitivity to antibiotics of pneumococci strains, obtained from bacteria-carriers and sick children

АМП	МПК ₅₀ , мг/л		МПК ₉₀ , мг/л		Ч (%)		УР (%)		Р (%)	
	гр. I	гр. II	гр. I	гр. II	гр. I	гр. II	гр. I	гр. II	гр. I	гр. II
Пенициллин	0,063	0,125	0,5	0,5	89,8	34,8*	10,2	60,9*	0	4,3§
Цефтриаксон	0,063	0,125	1	0,125	100	100	0	0	0	0
Клиндамицин	0,063	32	2	32	89,8	8,7*	0	0	10,2	91,3*
Тетрациклин	0,125	0,5	32	64	75,5	43,5†	0	0	24,5	56,5†
Эритромицин	0,063	24	4	128	85,8	17,4*	2	0	12,2	82,6*
Азитромицин	0,063	64	1	128	89,8	17,4*	0	0	10,2	82,6*
Ципрофлоксацин	0,125	0,125	0,125	0,125	100	100	0	0	0	0

Примечание: АМП – антимикробный препарат; гр. I, гр. II – группа I, группа II; МПК₅₀ – минимальная подавляющая концентрация препарата для 50% исследованных штаммов; МПК₉₀ – минимальная подавляющая концентрация препарата для 90% исследованных штаммов; Р – резистентность к препарату; УР – умеренная резистентность к препарату; Ч – чувствительность к препарату; * – уровень статистической значимости $p < 0,001$; † – уровень статистической значимости $p < 0,01$; § – штамм, выделенный от больного с менингитом («менингитные» штаммы со значениями МПК > 0,06 мг/л считаются устойчивыми к пенициллину).

Note: АМП – antimicrobial drug; гр. I, гр. II – group I, group II; МПК₅₀ – minimum inhibitory concentration of the drug for 50% of the strains studied; МПК₉₀ – minimum inhibitory concentration of the drug for 90% of the strains studied; Р – resistance to the preparation; УР – moderate resistance to the preparation; Ч – sensitivity to the preparation; * – level of statistical significance $p < 0.001$; † – level of statistical significance $p < 0.01$; § – strain obtained from the patient with meningitis (“meningitis” strains with МПК values > 0.06 mg / l are considered resistant to penicillin).

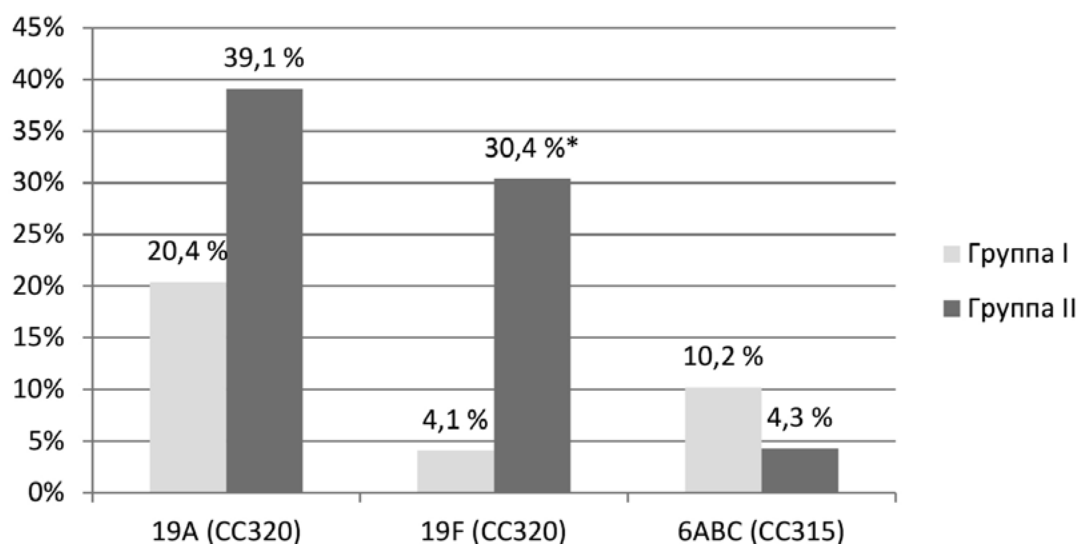


Рисунок. Серотипы и генотипы мультирезистентных штаммов *S. pneumoniae*.

* – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

Figure. Serotypes and genotypes of multiresistance *Streptococcus pneumoniae* strains.

*-the level of the statistical significance $p < 0,01$.

колонизации пневмококком достаточно высок; при этом часто происходит распространение устойчивых к антибиотикам штаммов [6, 7]. Резистентные *S. pneumoniae* во II группе были, в основном, получены от детей с гнойным средним отитом, многие из которых поступали в стационар на фоне антибактериальной терапии (при ее неэффективности на догоспитальном этапе).

Анализируя серотиповую и клональную принадлежность изолятов, необходимо отметить, что в обеих группах преобладали представители глобально распространенного мультирезистентного клонального комплекса Taiwan^{19F}-14 (PMEN14) – 19A (CC320) и 19F (CC320) (рис.). Все пневмококки серотипа 19A относились к одному сиквенс-типу – ST320; *S. pneumoniae* 19F подразделялись на 5 сиквенс-типов: ST236, ST271, ST1464, ST2323, ST9659. Вышеуказанный клональный комплекс впервые был выявлен в 1997г. в Китае (ST236), затем – в других странах Юго-Восточной Азии, и вскоре распространился по всему миру, претерпев некоторые эволюционные изменения [10]. Некоторые авторы считают, что распространению данного генетического варианта пневмококка во многом способствовало начало массовой вакцинации ПКВ7 (в составе вакцины этот серотип отсутствует) [3, 10]. Также в небольшом количестве (рис. 1) среди устойчивых штаммов встречались представители глобально распространенного мультирезистентного комплекса Poland^{6B}-20, впервые выявленного на территории Европы.

Заключение

Мультирезистентные штаммы пневмококков, встречающиеся среди бактерионосителей и больных детей г. Красноярск, относятся к глобально распространенным клональным комплексам CC320 и CC315 и характеризуются устойчивостью к макролидам, линкозамидам, тетрациклином, умеренной устойчивостью к пенициллину при сохранении чувствительности к цефтриаксону. Распространение данных генетических вариантов возбудителя является вакцино-предотвратимым.

Учитывая разнообразие антигенных вариантов и возрастающую резистентность *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам, необходим эпидемиологический мониторинг пневмококковой инфекции на территории РФ.

Литература / References

1. World Health Organization. Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012. *Weekly Epidemiological Record*. 2012;87(14):129-44.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. Accessed Aug 20, 2017. <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2686>
3. Devine VT, Jefferies JM, Clarke SC, Faust SN. Nasopharyngeal bacterial carriage in the conjugate vaccine era with a focus on pneumococci. *Journal of Immunology Research*. 2015;2015:394368. DOI:10.1155/2015/394368.
4. Рудакова АВ, Баранов АА, Лобзин ЮВ, Брико НИ, Намазова-Баранова ЛС, Таточенко ВК, Харит

- СМ, Сидоренко СВ, Королева ИС, Козлов РС, Маянский НА, Костинов МП, Снегова НФ. Фармакоэкономические аспекты вакцинации детей 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в Российской Федерации. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):51-9. [Rudakova AV, Baranov AA, Lobzin YuV, Briko NI, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, Kharit SM, Sidorenko SV, Koroleva IS, Kozlov RS, Mayanskii NA, Kostinov MP, Snegova NF. Pharmacoeconomic assessment of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in immunization of children in Russian Federation. *Current Pediatrics*. 2014;13(1):51-9. (in Russian)]
5. Alderson MR. Status of research and development of pediatric vaccines for *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine*. 2016;34(26):2959-61. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.03.107.
6. Sakai F, Talekar SJ, Klugman KP, Vidal JE, for the Investigators Group. Expression of *Streptococcus pneumoniae* virulence-related genes in the nasopharynx of healthy children. Neyrolles O, editor. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e67147. DOI:10.1371/journal.pone.0067147.
7. Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Diekema DJ, Doern GV. Pneumococcal serotypes before and after introduction of conjugate vaccines, United States, 1999-2011. *Emerging Infectious Diseases*. 2013;19(7):1074-83. DOI:10.3201/eid1907.121830
8. Weil-Olivier C, van der Linden M, de Schutter I, Dagan R, Mantovani L. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: a European perspective. *BMC Infectious Diseases*. 2012;12:207. DOI:10.1186/1471-2334-12-207
9. Резолюция заседания общественного Координационного совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России. *Педиатрическая фармакология*. 2015;1:120-2. [Resolution of the meeting of the Public Coordination Council on pneumococcal infection and vaccination in Russia. *Pediatric Pharmacology*. 2015;1:120-2. (in Russian)]
10. Croucher NJ, Chewapreecha C, Hanage WP, Harris SR, McGee L, van der Linden M, Song GH, Ko KS, de Lencastre H, Turner P, Bentley SD. Evidence for soft selective sweeps in the evolution of pneumococcal multidrug resistance and vaccine escape. *Genome Biology and Evolution*. 2014;6(7):1589-602. DOI:10.1093/gbe/evu120
11. Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical implications of pneumococcal serotypes: invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance. *Journal of Korean Medical Science*. 2013;28(1):4-15. DOI:10.3346/jkms.2013.28.1.4
12. ВОЗ опубликовала список микроорганизмов, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых антибиотиков. Ссылка активна на 20.08.2017. [WHO has published the list of microorganisms to combat which urgently require creation of new antibiotics. Accessed Aug 20, 2017. (in Russian)] <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2686>
13. PCR deduction of pneumococcal serotypes. Accessed Aug 21, 2017. <https://www.cdc.gov/streplab/pcr.html>
14. MLST. Multi Locus Sequence Typing. Accessed Aug 21, 2017. <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2686>
15. eBURSTv3 Accessed Aug 21, 2017. <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2686>
16. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2015)». Ссылка активна на 21.08.2017. [Clinical recommendations. Determination of the antimicrobial susceptibility of microorganisms (2015). Accessed Aug 21, 2017. (in Russian)] <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/clinical-recommendations/>
17. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-sixth informational supplement. CLSI document M100-S26. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
16. EUCAST. Clinical breakpoints – bacteria (2017). Accessed Aug 21, 2017. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints
19. Geno KA, Gilbert GL, Song JY. Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015;28(3):871-99. DOI:10.1128/CMR.00024-15.
20. Яковлев СВ, Сидоренко СВ, Рафальский ВВ, Спичак ТВ, ред. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. М.: Пре100 Принт; 2016. 144 с. [Yakovlev SV, Sidorenko SV, Rafalskij VV, Spichak TV, editors. Strategy and tactics of rational use of antimicrobials in ambulatory practice: Eurasian clinical guidelines. M.: Pre100 Print; 2016. 144 p. (in Russian)]

Сведения об авторах

Протасова Ирина Николаевна, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2201361; e-mail: ovsyanka802@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-6521-8615>

Бахарева Наталья Васильевна, консультант, Министерство здравоохранения Красноярского края; адрес: Российская Федерация, 660021, г. Красноярск, ул. Горького, д. 3к; тел.: +7(391)2220334; e-mail: bakhareva@kraszdrav.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2868-1509>

Перьянова Ольга Владимировна, к.б.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2201361; e-mail: perianova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7150-9670>

Ильenkova Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2640961; e-mail: ilenkova1@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8058-7806>

Мартьянова Галина Петровна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская

Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. +7(391)2243295; e-mail: doc-martynova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2014-0698>

Домрачева Светлана Владиславовна, врач клинический фармаколог, Красноярская межрайонная детская больница №4; адрес: Российская Федерация, 660113, г. Красноярск, ул. Юшкова 22А, тел.: +7(391)2347131; e-mail: svd@krgdb4.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7902-685X>

Овчинникова Ольга Петровна, заведующая бактериологической лабораторией, Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1; адрес: Российская Федерация, 660021, г. Красноярск, ул. Ленина 149, тел.: +7(391)2243312; e-mail: son03nos@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7701-5206>

Елистратова Татьяна Анатольевна, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2469375; e-mail: anna040208@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1969-5482>

Люшевская Ольга Анатольевна, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2469375; e-mail: olga_tyushevskaya@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3555-4700>

Соколовская Елена Сергеевна, соискатель, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2640961; e-mail: selenasergsokol@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5351-5433>

Сидоренко Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней; адрес: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; тел.: +7(812)2349691; e-mail: sidorserg@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-35507875>

Татсуо Ямамото, директор, профессор, Международный медицинский образовательный и исследовательский центр; адрес: Япония, 951-xs8116, г. Niigata, Ichibancho 86-12 Higashinakadori, Chuo-ku; тел.: +81252295335; e-mail: tatsuo@imerc.jp, <http://orcid.org/0000-0003-0920-271X>

Author information

Irina N. Protasova, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2201361; e-mail: ovsyanka802@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-6521-8615>

Natalya V. Bakhareva, Advisor, Krasnoyarsk Territory Ministry of Public Health; Address: 3k, Gorky Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660021, Phone: +7(391)2220334; e-mail: bakhareva@krazsdrav.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2868-1509>

Olga V. Peryanova, Cand.Biol.Sci., Associate Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2201361; e-mail: perianova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7150-9670>

Natalya A. Ilyenkova, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2640961; e-mail: ilenkova1@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8058-7806>

Galina P. Martynova, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2243295; e-mail: doc-martynova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2014-0698>

Svetlana V. Domracheva, Clinical Pharmacologist, Krasnoyarsk Interregional Children's Hospital №4; Address: 22A, Yushkova Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660013; Phone: +7(391)2347131; e-mail: svd@krgdb4.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7902-685X>

Olga P. Ovchinnikova, Head of Bacteriological Laboratory, Krasnoyarsk Interregional Children's Clinical Hospital №1; Address: 149, Lenin Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660024; Phone: +7(391)2243312; e-mail: son03nos@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7701-5206>

Tatyana A. Yelistratova, Assistant Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2469375; e-mail: anna040208@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1969-5482>

Olga A. Tyushevskaya, assistant, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2469375; e-mail: olga_tyushevskaya@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3555-4700>

Yelena S. Sokolovskaya, post-graduate student, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2640961; e-mail: selenasergsokol@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5351-5433>

Sergey V. Sidorenko, Dr.Med.Sci., Professor, Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases; Address: 9, Professor Popov Str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022; Phone: +7(812)2349691; e-mail: sidorserg@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-35507875>

Tatsuo Yamamoto, Director, Professor, International Medical Education and Research Center; Address: Ichibancho 86-12 Higashinakadori, Chuo-ku, Niigata 951-xs8116, Japan; Phone: +81252295335; e-mail: tatsuo@imerc.jp, <http://orcid.org/0000-0003-0920-271X>

Поступила 05.09.2017 г.
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 05 September 2017
Accepted 05 April 2018