



ПНЕВМОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

И.В. Бабаченко^{1,2}, Л.И. Железова¹, Е.А. Козырев¹, Е.В. Никитина¹, Н.С. Тянь¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Pneumococcal infection in children with recurrent respiratory diseases

I.V. Babachenko^{1,2}, L.I. Zhelezova¹, E.A. Kozyrev¹, E.V. Nikitina¹, N.S. Tian¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

У часто болеющих детей с рекуррентными респираторными заболеваниями нарушения локального иммунитета и микробиоценоза слизистых оболочек могут способствовать развитию острых и хронических бронхолегочных заболеваний. Вакцинация против основных возбудителей, включая *S. pneumoniae*, может помочь в предотвращении респираторных инфекций у детей.

Цель: изучить микробиоценоз и локальные иммунологические факторы слизистой носоглотки у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями, серотиповой состав пневмококков у детей, больных внебольничной пневмококковой пневмонией, и носителей пневмококков, а также соответствие серотипового пейзажа составу современных пневмококковых вакцин.

Материалы и методы: в исследование включено 150 пациентов (104 ребенка с рекуррентными респираторными заболеваниями и 46 пациентов с внебольничной пневмонией). Для оценки состояния слизистой носоглотки проведены методы: культуральный, морфофункциональный, иммунологический и капсульное ПЦР-типирование изолятов *S. pneumoniae*. Статистический анализ осуществляли с применением пакета Statistica 10.0.

Результаты: в возрастной структуре преобладали дети в возрасте от 3 до 6 лет (36%). У большинства пациентов с рекуррентными респираторными заболеваниями наблюдали выраженный дисбиоз слизистой носоглотки ($n=60$), а также деструкцию эпителиоцитов ($n=97$). Эти факторы могут предрасполагать к развитию бронхолегочных заболеваний, включая внебольничную пневмонию. У 46 пациентов с внебольничной пневмонией провели капсульное ПЦР-типирование изолятов *S. pneumoniae* из носоглотки. Установлено, что в структуре назофарингеального носительства *S. pneumoniae* у детей с внебольничной пневмонией преобладали серотипы 3 и 19F, которые также являлись основными возбудителями при пневмококковой внебольничной пневмонии. При назофарингеальном носительстве пневмококка 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина перекрывала 39,6% (95% ДИ 27,6–53,1%) серотипов, при пневмококковых внебольничных пневмониях – 57,2% (95% ДИ 36,5–75,5%), в то время как 20-ва-

Abstract

In frequently ill children with recurrent respiratory diseases (RRD), violations of local immunity and microbiocenosis of the mucous membranes can contribute to the development of acute and chronic bronchopulmonary diseases. Vaccination against major pathogens, including *S. pneumoniae*, can help prevent respiratory infections in children.

Objective: to study the microbiocenosis and local immunological factors of the nasopharyngeal mucosa in children with RRD, the serotype composition of *S. pneumoniae* in children with community-acquired pneumococcal pneumonia (CAP) and pneumococcal carriers, as well as the correspondence of the serotype landscape to the composition of modern pneumococcal vaccines.

Materials and methods: The study included 150 patients (104 children with RRD and 46 patients with CAP). To assess the condition of the nasopharyngeal mucosa cultural methods, morphofunctional, immunological and capsule PCR typing of *S. pneumoniae* isolates were performed. Statistical analysis was performed using the Statistica 10.0 package.

Results: The age structure was dominated by children aged 3 to 6 years (36%). The majority of patients with RRD had pronounced nasopharyngeal mucosal dysbiosis ($n=60$), as well as destruction of epithelial cells ($n=97$). These factors may predispose to the development of bronchopulmonary diseases, including community-acquired pneumonia (CAP). Capsule PCR typing of *S. pneumoniae* isolates from the nasopharynx was performed in 46 patients. It has been established that in the structure of nasopharyngeal carrier *S. pneumoniae* in children with CAP, serotypes "3" and 19F prevailed, which were also the main pathogens in pneumococcal CAP. In nasopharyngeal pneumococcal carrier, the thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) overlapped 39.6% (95% CI 27.6–53.1%) of serotypes, in pneumococcal VP – 57.2% (95% CI 36.5–75.5%), while PCV20 overlapped 22.6% more *S. pneumoniae* serotypes in children with CAP.

Conclusion: The strategy for the prevention of acute respiratory infections in children is immunization against pneumococcal infection, which should be carried out taking into account the regional prevalence of *S. pneumoniae* serotypes.

лентная пневмококковая конъюгированная вакцина перекрывала на 22,6 % больше серотипов *S. pneumoniae* при внебольничной пневмонии у детей.

Заключение: стратегией профилактики рекуррентных респираторных заболеваний у детей является иммунизация против пневмококковой инфекции, которая должна проводиться с учетом региональной распространенности серотипов *S. pneumoniae*.

Ключевые слова: дети, рекуррентные респираторные инфекции, внебольничные пневмонии, капсульное ПЦР-типирование изолятов *S. pneumoniae*.

Введение

Острые респираторные инфекции (ОРИ) и обусловленные ими рекуррентные респираторные заболевания (РРЗ) у детей являются одной из актуальных проблем в связи с широким распространением, неуправляемостью, риском формирования острых и хронических бронхолегочных заболеваний, а также экономическим ущербом. Причинами развития РРЗ у детей являются возрастные особенности иммунного реагирования, а также нарушение колонизационной резистентности слизистых оболочек. Длительно протекающие воспалительные процессы приводят к угнетению местных защитных механизмов, в том числе за счет нарушений микробиоценоза слизистых верхних дыхательных путей (ВДП). В условиях дисбиоза и нарушений мукозального иммунитета у детей увеличение доли условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) может приводить к развитию острого инфекционного поражения дыхательных путей. Одним из механизмов попадания микроорганизмов в нижние дыхательные пути (НДП) является аспирация секрета носоглотки при недостаточности мукозального иммунитета. Это обосновывает целесообразность исследования отделяемого из носоглотки при респираторных инфекциях [1, 2, 3]. Условно-патогенными представителями микробиоты ВДП являются *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, которые могут быть возбудителями ОРИ или внебольничной пневмонии. С другой стороны, они могут персистировать в организме человека в виде бессимптомного носительства, которое может быть длительным и способствовать формированию контингента часто болеющих детей с РРЗ и бронхолегочной патологией [3, 4]. Оптимальным подходом к профилактике частых респираторных инфекций у детей является вакцинация против *S. pneumoniae*. Однако исследования последних лет с оценкой серотипового разнообразия пневмококков выявили изменения, которые, с одной стороны, произошли у детей после введения массовой антипневмококковой вакцинации, с другой стороны, показали профилактические

Key words: children, recurrent respiratory infections, community-acquired pneumonia, capsule PCR typing of *S. pneumoniae* isolates.

возможности современных вакцин и в отношении носительства пневмококков как у здоровых детей, так и у больных ОРИ [5 – 7].

Цель исследования – изучить микробиоценоз и локальные иммунологические факторы слизистой носоглотки у детей с РРЗ, серотиповой состав пневмококков у детей, больных внебольничной пневмококковой пневмонией (ВП), и носителей пневмококков, а также соответствие серотипового пейзажа составу современных пневмококковых вакцин.

Материалы и методы исследования

На базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) обследовано 150 детей, из которых 104 ребенка с РРЗ вне периода обострения и 46 пациентов с ВП. Для оценки состояния слизистой носоглотки проводилось комплексное клинико-лабораторное исследование, включающее: классический культуральный (бактериологический) посев с выделением и идентификацией микроорганизмов, посев на дисбактериоз с оценкой морфофункционального состояния слизистой [8]; уровень местного неспецифического секреторного иммуноглобулина А (sIgA) оценивали в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с использованием люминесцирующих моноспецифических диагностических антител против IgA человека (НИ-ЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России) [8]. Все назофарингеальные мазки исследовались на ДНК *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® ДНК-сорб-В», «АмплиСенс® Mycoplasma pneumoniae /Chlamydia pneumoniae-FL» (Fluorescence Real-Time detection; ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора). При оценке морфофункционального состояния слизистой носоглотки полученный мазок, окрашенный азури-эозином, изучали под световым микроскопом (ок. ×10, об. ×100, с иммерсией) и рассчитывали следующие показатели: индекс адгезии (ИА) – среднее количество микробных клеток на одном эпителиоците, индекс

инфицирования (ИИ) — процент эпителиоцитов с адгезированными клетками микроорганизма, фагоцитарную активность (ФА) — процент активных фагоцитов из общего числа полинуклеаров и мононуклеаров (50–100 клеток лимфоцитов или моноцитов), фагоцитарный индекс (ФИ) — среднее число микробных клеток, поглощенных одним активным фагоцитом [8].

Отбор мазков из носоглотки в транспортную среду Эймса осуществляли с помощью тампона через нижний носовой ход. Посев проводили в 5% кровяной агар, желточно-солевой агар и среду Сабуро и Эндо. Чашки инкубировали в течение 18–24 ч при 37°C в атмосфере с 5% CO₂. Полученные чистые культуры идентифицировали на MALDI–TOF масс-спектрометре Microflex (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Бактерии идентифицировали как *S. pneumoniae* в случае наличия α-гемолита и чувствительности к оптохину. Капсульное ПЦР-типирование изолятов *S. pneumoniae* проводили на чистой культуре, выделенной из носоглоточных мазков 46 детей с ВП. Метод позволял выявлять 11 серотипов (1–5, 14, 16F, 19A, 19F, 23A, 23F) и 10 серогрупп (6ABCD, 7AF, 9AV, 9LN, 11AD, 12FAB/44/46, 15AF, 18ABCF, 22AF, 33AF/37) патогена [1]. Полученные результаты сравнивали с серотиповым составом пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) — тринадцативалентной (ПКВ13, используется в России), пятнадцативалентной (ПКВ15, ПКВ20 — не зарегистрированы в России) [1, 5].

Статистический анализ осуществляли с применением пакета Statistica 10.0 (TIBCO, США) для расчета медианы — Me, интерквартильного размаха — IQR (для количественных данных). Качественные признаки представляли в виде экстенсивных показателей (%), при оценке которых вычисляли 95% доверительный интервал (ДИ) методом Уилсона. Степень достоверности различий между распределением серотипов *S. pneumoniae* в исследуемых выборках оценивали при помощи парного двухвыборочного t-теста для средних. При всех видах статистического анализа использовали критическое значение уровня значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В возрастной структуре обследованных детей преобладали пациенты в возрасте с 3 до 6 лет ($n = 38$; 36%), реже наблюдались дети с 10 до 17 лет ($n = 29$; 28%), с 8 месяцев до 3 лет ($n = 23$; 22%), с 6 до 10 лет ($n = 14$; 14%). Анализ микробиоты слизистой носоглотки показал, что у 60 (58,3±8,2%) детей с РРЗ отмечался значительный рост УПМ с КОЕ 10⁵–10⁶ lg/г при резком снижении нормальной «резидентной» микрофлоры, что свидетельствовало о дисбиозе слизистой носоглотки 3 степе-

ни. Достоверно чаще вне периода обострения отмечали рост *S. aureus* (45,3%), *M. catarrhalis* (29,1%), *S. pyogenes* (19,8%), *H. influenzae* (11,2%) по сравнению с *S. pneumoniae* (5,4%) и грибами рода *Candida* ($p < 0,05$). В 32,5% случаев был выявлен рост грамотрицательных микроорганизмов: *K. pneumoniae* (29,7%), *Ps. aeruginosa* (13,7%), *E. coli* (7,2%). У 27,5% обследованных регистрировали микроорганизмы *C. trachomatis* и *M. hominis* и вирусы из семейства *Orthoherpesviridae*.

При морфофункциональной оценке слизистой носоглотки в каждом мазке учитывали не менее 100 клеток в просмотренных полях зрения. В 93% случаев ($n = 97$) выявлена выраженная степень деструкции эпителиоцитов с большим количеством нитей фибрина (3+ + +) в каждом поле зрения. Достоверно чаще (78,7%) регистрировали высокие показатели ИИ (>50), ИА (>45–50), высокие показатели ФА (25–30%) и ФИ (3–5 микробных клеток/фагоцит) ($p < 0,05$), определены низкие показатели местного неспецифического sIgA, который составлял 1,8+0,2 lg ($p < 0,01$).

Снижение колонизационной резистентности слизистых оболочек носоглотки с формированием выраженного дисбиоза обуславливает высокую вероятность не только поражений верхних дыхательных путей, но и бронхолегочной системы, в том числе внебольничной пневмонии. По данным ряда исследователей, у детей в развивающихся странах при бактериальной ВП наиболее частыми этиопатогенами являются нетипируемые *H. influenzae* (29,3%), *S. aureus* (24%) и *S. pneumoniae* (22,7%) [9]. По данным Е.А. Козырева (2023), в носоглотке у детей с ВП *S. pneumoniae* обнаружен в 35,4% случаев (при посеве — у 30%, при ПЦР — у 26,9%), причем у детей младше 7 лет установлено преобладание частоты назофарингеальной колонизации пневмококком (36,9%) по сравнению со старшими пациентами (16,7%) ($p = 0,03$) [10].

В настоящем исследовании культуру пневмококков выделяли со слизистой носоглотки у больных ВП, этиологию которой расценивали как пневмококковую и непневмококковую на основании совокупности клинико-лабораторных и рентгенологических признаков. Пневмококковую этиологию ВП диагностировали при наличии у пациента синдрома интоксикации, кашля, характерных локальных аускультативных и перкуторных изменений в легких, отсутствии обструктивного и выраженного катарального синдромов, повышении концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 53 мг/л и более, выявлении инфильтрата с альвеолярной консолидацией и/или эмпиемы на рентгенограмме органов грудной полости, а также *S. pneumoniae* в гемокультуре и/или плевральной жидкости бактериологическим методом или его ДНК в крови методом ПЦР [10, 11]. Вы-

деление пневмококков в носоглотке при клинически и рентгенологически типичной бактериальной ВП и отрицательной гемокультуре также свидетельствовало о пневмококковой этиологии заболевания, так как большинство детей на современном этапе переносят нетяжелые, неинвазивные внебольничные пневмонии. У детей с ВП, ассоциированной с *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, а также при выделении из носоглотки нуклеиновых кислот респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, аденовируса, реже других вирусов респираторной группы на фоне умеренного повышения концентрации СРБ (менее 30–40 мг/л) и отсутствия характерных клинических и рентгенологических признаков типичной бактериальной пневмонии колонизация носоглотки *S. pneumoniae* расценивалась как носительство [10, 11].

У 46 пациентов с выделенной из носоглотки культурой *S. pneumoniae* провели капсульное ПЦР-типирование изолятов; в 40 случаях выделили единственный серотип *S. pneumoniae*, в 5 – сочетание 2 серотипов, в одном – сочетание 3 серотипов. Проанализировали распределение серотипов/серогрупп *S. pneumoniae* в носоглотке в общей когорте детей с пневмониями непневмококковой этиологии и при пневмококковых ВП (рис.).

Было установлено, что в структуре назофарингеального носительства *S. pneumoniae* у детей

с ВП преобладали серотипы 3 (n = 8; 15,1%, 95%ДИ 7,9–15,1%) и 19F (n = 9; 16,9%, 95%ДИ 9,2–29,2%). Данные серотипы также являлись основными возбудителями пневмококковой ВП: серотип 3 выделен у 6 (28,6%, 95%ДИ 13,8–49,9%), серотип 19F – у 5 детей (23,8%, 95%ДИ 10,6–45%) с пневмококковой ВП. В единичных случаях встречались серотипы 23F, 14 и серогруппа 6ABCD, серотип которой обусловил развитие одного случая пневмококковой ВП. Серотипы пневмококков 1, 4, 5, 19A и серогруппы 7AF, 9AV, 18ABCF, входящие в состав пневмококковой вакцины (ПКВ13), не выявляли. При назофарингеальном носительстве пневмококка ПКВ13 перекрывала 39,6% (95% ДИ 27,6–53,1%) серотипов, при пневмококковых ВП – 57,2% (95% ДИ 36,5–75,5%).

По сравнению с ПКВ13 серотиповой состав вакцины ПКВ15 повысил охват идентифицированных изолятов *S. pneumoniae* на 7,5%, составив 47,1% (95% ДИ 30,6–60,1%), преимущественно за счет серогруппы 22AF, которая выявлена у 3 детей. При пневмококковых ВП эффективность вакцины составила 66,8% (95% ДИ 39,1–70,1%)

Вакцина ПКВ20 перекрывала на 22,6% (95%ДИ 13,4–35,5%) больше серотипов *S. pneumoniae* при ВП у детей по сравнению с ПКВ13. Данные различия на 87,5% были обусловлены высокой частотой выявления серогруппы 11AD (n = 7; 13,2%, 95% ДИ 6,5–24,8%). Установлена этиологическая значи-

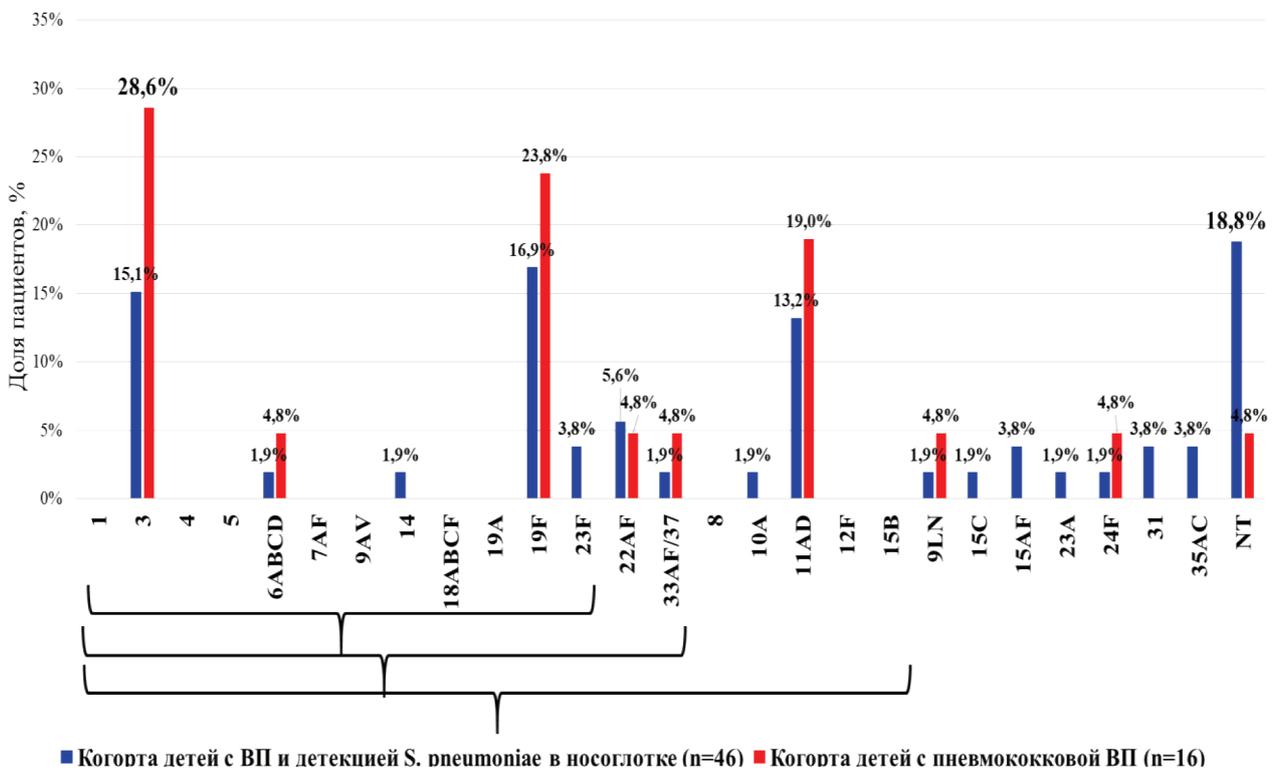


Рис. Характеристика серотипов/серогрупп *S. pneumoniae* в носоглотке у детей с ВП

мость серогруппы 11AD в генезе пневмококковой ВП — 19% (95%ДИ 7,7–40%). Входящий в состав ПКВ20 серотип *S. pneumoniae* 10A выявлен лишь у 1 больного с неуточненной бактериальной ВП; регистрации 3 оставшихся вакцинных серотипов (8, 12F, 15B) не отмечено. ПКВ20 обеспечивала защиту против 85,8% (95% ДИ 65,3–95%) серотипов *S. pneumoniae*, обусловивших развитие пневмококковой ВП. На долю не входящих в ПКВ20 серотипов *S. pneumoniae* пришлось 37,8% (95%ДИ 25,9–51,2%), преобладали нетипируемые серотипы / серогруппы (NT), не определяемые при помощи используемого протокола серотипирования ($n = 10$; 18,8%, 95%ДИ 10,6–31,4%). 10 из 11 нетипируемых изолятов были выделены у детей с непневмококковой ВП, лишь 1 NT обусловил развитие пневмококковой ВП. Другие 7 невакцинных серотипов *S. pneumoniae* выявляли в единичных случаях (9LN, 15C, 23A, 24F — по 1 случаю, 15AF, 31, 35AC — по 2 случая детекции); у 2 детей серотипы 9LN и 24F обусловили развитие пневмококковой ВП.

Для изучения взаимосвязи определенных серотипов пневмококка с его этиопатогенетическим значением сравнили частоту детекции серотипов *S. pneumoniae* при пневмококковых и непневмококковых ВП, при которых выделение патогена расценивалось как его носительство.

Все выявленные серотипы *S. pneumoniae*, за исключением 2, встречались при пневмококковых и непневмококковых ВП с сопоставимой частотой. Серотип 3 относительно сильно коррелировал с пневмококковой этиологией ВП ($p < 0,001$; критерий $\phi = 0,45$), а его обнаружение многократно повышало шансы развития заболевания (отношение шансов 22,6, 95% ДИ 4,4–66,8). NT значимо преобладали у детей с непневмококковой ВП ($p = 0,008$, критерий $\phi = 0,51$). Выявление в носоглотке NT понижало шансы пневмококковой этиологии ВП в 13,5 раза (95% ДИ 4,5–33,7).

Обнаружение вакцинных по отношению к ПКВ13 серотипов, а также выделение нескольких серотипов *S. pneumoniae* несколько чаще отмечались при пневмококковых ВП ($p > 0,05$). Из 46 пациентов с выделением *S. pneumoniae* в носоглотке привитыми ПКВ13 были 24 ребенка (52,2%, 95% ДИ 38,2–65,9%), непривитыми — 22 (47,8%, 95% ДИ 34,1–61,2%). Выделение ПКВ13-серотипов отмечалось у 8 привитых (33,3%, 95%ДИ 18–53,3%) и 7 непривитых детей (31,8%, 95% ДИ 16,4–52,7%). Наличие вакцинации ПКВ13 в настоящем исследовании не влияло на шансы выделения *S. pneumoniae* в мазках из носоглотки ($p = 0,6$), в том числе его ПКВ13-серотипов ($p = 0,9$), а также на вероятность развития пневмококковой ВП ($p = 0,8$), что является свидетельством необходимости коррекции состава пневмококковых вакцин с учетом региональных особенностей.

Полученные результаты согласуются с литературными данными о серотиповом составе пневмококков, циркулирующих на территории России, и отражают изменение их серотипового пейзажа на фоне массовой вакцинации [1]. Учитывая прямую связь эффективности ПКВ с охватом циркулирующих серотипов пневмококка, можно сделать вывод о снижении эффективности вакцины ПКВ13, которая используется в России с 2014 г. [5]. Установлен большой серотиповый охват ПКВ13 в когорте детей с пневмококковой ВП (57,2%), что является закономерным и объясняется включением в состав ПКВ полисахаридов наиболее вирулентных штаммов [12]. Значение нетипируемых *S. pneumoniae* как возбудителей пневмонии неоднозначно; в настоящем исследовании лишь 1 нетипируемый изолят был ассоциирован с развитием пневмококковой ВП. Однако выявленная распространенность нетипируемых *S. pneumoniae* при назофарингеальном носительстве и возрастающая частота их выявления, по данным литературы, отражает процесс эволюции пневмококков с приобретением ими новых клинически значимых характеристик [1, 13]. Другие невакцинные по отношению к ПКВ20 серотипы обусловили 19% штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в носоглотке, в том числе в 2 случаях пневмококковой ВП (серотип 24F и серогруппа 9LN). Феномен замещения вакцинных штаммов невакцинными, появляющиеся сообщения о патогенном потенциале и антибиотикорезистентности последних обуславливают необходимость регионального мониторинга циркулирующих пневмококков [14–16].

Заключение

Стратегией профилактики РРЗ у детей является иммунизация против пневмококковой инфекции. Использование комплекса лабораторных методов обследования детей с РРЗ позволяет увеличить частоту их этиологической расшифровки и обосновать риск поражений дыхательных путей УПМ. Представленное исследование показало также, что при оптимизации состава пневмококковых вакцин должны учитываться особенности региональной распространенности серотипов *S. pneumoniae*.

Литература

1. Никитина, Е.В. Серотиповый состав Streptococcus pneumoniae, циркулирующих у детей с респираторными инфекциями, оптимизация молекулярных методов оценки / Е.В. Никитина [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2021. — Т. 66, № 11–12. — С. 18–24.
2. Пневмония (внебольничная): Клинические рекомендации [Электронный ресурс] / Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2022. — 78 с. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714_1 (дата обращения 04.06.2024)

3. Santacroce L., Charitos I.A., Ballini A. [et al.] The Human Respiratory System and its Microbiome at a Glimpse // *Biology*. 2020; 9(10): 318; doi:10.3390/biology9100318
4. Лобзин, Ю.В. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций / Ю.В. Лобзин [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2013. — Т. 5, № 4. — С. 36–42.
5. Сидоренко, С.В. Изменения в серотиповом составе *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих среди детей в Российской Федерации, после внедрения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины / С.В. Сидоренко [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2023. — Т. 15, № 2. — С. 6–13.
6. Smith K.J., Wateska A.R., Nowalk M.P. [et al.] Higher-Valency Pneumococcal Conjugate Vaccines: An Exploratory Cost-Effectiveness Analysis in U.S. Seniors // *American Journal of Preventive Medicine* 2021. 61 (1): 28-36.
7. Протасова, И.Н. Эпидемиология серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей на фоне универсальной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции / И.Н. Протасова [и др.] // *Фундаментальная и клиническая медицина*. — 2021. — Т. 6, № 4. — С. 54–66.
8. Кветная, А.С. Алгоритм оценки резистентности слизистых оболочек в прогнозировании исходов инфекционной патологии у детей : учебное пособие / А.С. Кветная [и др.] // *Сборник научных трудов НИИДИ*. — СПб., 2002. — С. 1–16.
9. Nathan A.M., The C.S.J., Jabar K.A. [et al.] Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study // *PLoS ONE*. 2020; 15: e0228056.
10. Козырев Е.А. Клинико-этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Е.А. Козырев. — СПб., 2023 — 22 с.
11. Rhedin S.A., Eklundh A., Ryd-Rinder M. [et al.] Introducing a New Algorithm for Classification of Etiology in Studies on Pediatric Pneumonia: Protocol for the Trial of Respiratory Infections in Children for Enhanced Diagnostics Study // *Protocols/Grant Proposals*. 2019; 8 (4): e12705.
12. Musher D.M., Anderson R., Feldman C. [et al.] The remarkable history of pneumococcal vaccination: an ongoing challenge // *Pneumonia (Nathan)*. 2022; 14 (1): 5.
13. Mohale T., Wolter N., Allam M. [et al.] Genomic differences among carriage and invasive nontypeable pneumococci circulating in South Africa // *Microbial Genomes*. 2019; 5 (10): e000299.
14. Reslan L., Finianos M., Bitar I. [et al.] The Emergence of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Serotype 24F in Lebanon: Complete Genome Sequencing Reveals High Virulence and Antimicrobial Resistance Characteristics // *Frontiers in Microbiology*. 2021; 12: 637813.
15. Sidorenko S., Rennert W., Lobzin Y. [et al.] 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 // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2020; 96: 114914.
16. Авдеев, С.Н. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых: методические рекомендации / С.Н. Авдеев [и др.] // *Профилактическая медицина*. — 2023. — Т. 26, № 9 (Приложение). — С. 3–23.
2. Пневмония (внебольничная): Клинические рекомендации [Internet] / Soyuz pediatrov Rossii, Mezhhregional'naya assotsiatsiya po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoy khimioterapii, 2022. — 78 p. Available from https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714_1 [cited 2024 June 04] (in Russian).
3. Santacroce L., Charitos I.A., Ballini A. [et al.] The Human Respiratory System and its Microbiome at a Glimpse // *Biology*. 2020; 9(10): 318; doi:10.3390/biology9100318
4. Lobzin Yu.V., Sidorenko S.V., Kharit S.M. [et al.] // *Zhurnal infektologii*. 2013; 5 (4): 36-42 (in Russian).
5. Sidorenko S.V., Lobzin Yu.V., Rennert V. [et al.] // *Zhurnal infektologii*. — 2023 — Т. 15, №2. — С. 6-13. (in Russian).
6. Smith K.J., Wateska A.R., Nowalk M.P. [et al.] Higher-Valency Pneumococcal Conjugate Vaccines: An Exploratory Cost-Effectiveness Analysis in U.S. Seniors // *American Journal of Preventive Medicine* 2021. 61 (1): 28-36.
7. Protasova I.N., Sidorenko S.V., Fel'dbyum I.V. [et al.] // *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2021; 6 (4): 54-66 (in Russian).
8. Kvetnaya A.S., Skripchenko N.V., Talikova E.V., Zhelezova L.I. Algoritm otsenki rezistentnosti slizistykh obolochek v prognozirovani iskhodov infektsionnoy patologii u detey [An algorithm for assessing the resistance of mucous membranes in predicting the outcomes of infectious pathology in children: a textbook] In: *Sbornik nauchnykh trudov NIIDI [Collection of scientific papers of the Research Institute of Childhood Infections]*. Saint- Petersburg, 2002: 1-16.
9. Nathan A.M., The C.S.J., Jabar K.A. [et al.] Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study // *PLoS ONE*. 2020; 15: e0228056.
10. Kozyrev E.A. Kliniko-etiologicalheskaya kharakteristika vnebol'nichnoy pnevmonii u detey [Clinical and etiological characteristics of community-acquired pneumonia in children]: avtoref. dis. ... kand med.nauk; Saint- Petersburg; 2023: 22 s. (in Russian).
11. Rhedin S.A., Eklundh A., Ryd-Rinder M. [et al.] Introducing a New Algorithm for Classification of Etiology in Studies on Pediatric Pneumonia: Protocol for the Trial of Respiratory Infections in Children for Enhanced Diagnostics Study // *Protocols/Grant Proposals*. 2019; 8 (4): e12705.
12. Musher D.M., Anderson R., Feldman C. [et al.] The remarkable history of pneumococcal vaccination: an ongoing challenge // *Pneumonia (Nathan)*. 2022; 14 (1): 5.
13. Mohale T., Wolter N., Allam M. [et al.] Genomic differences among carriage and invasive nontypeable pneumococci circulating in South Africa // *Microbial Genomes*. 2019; 5 (10): e000299.
14. Reslan L., Finianos M., Bitar I. [et al.] The Emergence of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Serotype 24F in Lebanon: Complete Genome Sequencing Reveals High Virulence and Antimicrobial Resistance Characteristics // *Frontiers in Microbiology*. 2021; 12: 637813.
15. Sidorenko S., Rennert W., Lobzin Y. [et al.] 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 // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2020; 96: 114914.
16. Avdeev S.N., Alyeva M.Kh., Baranov A.A. [et al.] Vaksino profilaktika pnevmokokkovoy infektsii u detey i vzroslykh: metodicheskie rekomendatsii [Vaccination of pneumococcal infection in children and adults: methodological recommendations] // *Profilakticheskaya meditsina*. 2023; 26 (9) (Application): 3-23 (in Russian).

References

1. Nikitina E.V., Tsvetkova I.A., Kalinogorskaya O.S. [et al.] // *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2021; 66 (11–12): 18–24 (in Russian).

Авторский коллектив:

Бабаченко Ирина Владимировна – заведующий научно-исследовательским отделом капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812) 234-29-87, + 7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Железова Людмила Ильинична – старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-18-62; + 7-981-982-61-23, e-mail: Ludabac@list.ru

Козырев Евгений Александрович – аспирант научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: + 7-911-260-23-88, e-mail: kozyrev_zhenya@mail.ru

Никитина Екатерина Валерьевна – научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-18-62; e-mail: caterina.nikitina2010@yandex.ru

Тян Наталья Сергеевна – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-952-387-18-62; e-mail: tiannatalia94@yandex.ru