

ПНЕВМОКОККОВЫЕ МЕНИНГИТЫ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СЕРОТИПОВОЙ ПЕЙЗАЖ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

Г.П. Мартынова¹, И.Н. Протасова¹, И.А. Кутищева¹, О.П. Овчинникова²,
Н.А. Рокатански¹, М.П. Кончаков²

¹Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

²Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1, Красноярск, Россия

Pneumococcal meningitis: clinical and epidemiological features, and circulating pathogens' serotype distribution in Krasnoyarsk territory

G.P. Martynova¹, I.N. Protasova¹, I.A. Kutischheva¹, O.P. Ovchinnikova², N.A. Rokatsky¹, M.P. Konchakov²

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

²Krasnoyarsk Interdistrict Children's Clinical Hospital № 1, Krasnoyarsk, Russia

Резюме

Цель исследования: изучить клинико-эпидемиологические особенности, характер течения и исходы пневмококковых менингоэнцефалитов у детей, серотиповой пейзаж выявленных типов *Streptococcus pneumoniae*, их чувствительность к антибактериальным препаратам, а также соответствие антигенному составу применяемых пневмококковых вакцин.

Задачи исследования: 1. Дать клиническую характеристику больных пневмококковым менингитом; 2. Изучить серотиповой пейзаж и чувствительность к антибактериальным препаратам пневмококков, выделенных от больных с пневмококковым менингитом. 3. Определить генотипы пневмококков, выделенных от больных.

Материалы и методы: под наблюдением находилось 17 больных с пневмококковым менингитом в возрасте от 2 месяцев до 15 лет. Выделение ДНК *S. pneumoniae* из цереброспинальной жидкости и чистых культур проводилось с помощью наборов «АмплиСенс ДНК-сорбВ» (ИнтерЛабСервис, Россия). Определение серотипа проводили методом мультиплексной ПЦР. Чувствительность культур *S. pneumoniae* к антибиотикам определяли при помощи E-тестов (bioMérieux, Франция). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью Microsoft Excel и включала определение процентных долей, средних значений и средних отклонений.

Результаты: пневмококки вызывают поражение не только мозговых оболочек, но и вещества головного мозга, преобладают вторичные, тяжелые менингоэнцефалиты с негладким течением болезни, развитием осложнений (отек головного мозга, церебральная кома, вендрикулит). Выявленные серотипы *S. pneumoniae* (14, 19F, 3, 7F, 6AB) относятся к широко распространенным, наиболее часто вызывающим менингит у детей и взрослых. Выделенные серотипы являются «вакцино-предотвратимыми». Более половины выделенных культур являлись пенициллин-резистентными.

Abstract

The purpose of the research: To investigate clinical and epidemiological features, clinical course and outcomes of pneumococcal meningitis in children, *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution and their compliance with antigenic composition of existing pneumococcal vaccines, as well as antimicrobial resistance of the pathogen.

Research tasks: 1. To characterize the clinical features of pneumococcal meningitis; 2. To study the serotypes and antimicrobial resistance of *S. pneumoniae* strains isolated from patients with pneumococcal meningitis; 3. To detect the genotypes (ST-types) of *S. pneumoniae* strains.

Materials and Methods: There were 17 patients aged 2-15 years with pneumococcal meningitis under the supervision. DNA isolation of *S. pneumoniae* was done by «AmpliSens DNA-sorb B» kits (InterLabService, Russia). Multiplex PCR was used for serotype deduction. *S. pneumoniae* antimicrobial resistance was investigated by Etest (bioMérieux, France). Statistical analysis was conducted by Microsoft Excel, and included the determination of percentages, averages, and mean deviations.

Results: Pneumococci can cause not only meningeal lesions itself, but brain substance damage; it results to secondary severe meningoencephalitis with complicated course (cerebral edema, cerebral coma, and ventriculitis). *S. pneumoniae* serotypes identified (14, 19F, 3, 7F, 6AB) are common, most often causing meningitis in children and adults. All these serotypes are vaccine-preventable. More than half of isolates revealed penicillin-resistance.

Conclusion: Due to complete accordance of *S. pneumoniae* serotypes detected to those included in widely used 13-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV13), the vaccination should be considered as effective preventive measure. The features of pneumococcal sensitivity to antimicrobials must be considered when prescribing antibiotics.

Заключение: учитывая полное соответствие выявленных типов *S. pneumoniae* серотиповому составу широко применяемой 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13), следует считать вакцинацию эффективной мерой профилактики пневмококковой инфекции. Выявленные особенности чувствительности возбудителя к противомикробным препаратам необходимо учитывать при назначении антибактериальной терапии.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, пневмококковый менингит, клиника, исходы, антибиотики, дети.

Введение

Несмотря на достигнутые успехи, пневмококковая инфекция (ПИ) остается актуальной проблемой во всем мире не только в связи с широкой распространенностью, но и по причине тяжести и достаточно высокого риска развития летальных исходов при инвазивных формах заболевания. Безусловно, одной из самых тяжелых форм инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ), отличающейся высоким уровнем летальности и значительным риском неврологического дефицита в резидуальном периоде заболевания, является пневмококковый менингит/менингоэнцефалит (ПМ/ПМЭ) [1, 2]. Его удельный вес в структуре бактериальных менингитов (БМ) различен в зависимости от степени экономического развития страны, климата, расовых и этнических особенностей [3, 4].

По данным Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами показатель заболеваемости ПМ в 2017 г. на основании лабораторно подтвержденных случаев составил 0,25 на 100 тыс. населения (369 случаев) [5]. Отмечается тенденция роста заболеваемости ПМ: с 0,19 на 100 тыс. в 2010 г. до 0,22, 0,21 и 0,25 в 2015, 2016 и 2017 гг. соответственно.

Показатель заболеваемости ПМ у детей до 5 лет в 2017 г. был самым высоким и составил 0,63 на 100 тыс. детей (60 случаев), превысив общий показатель в 2,5 раза. При этом наиболее уязвимыми в этой возрастной группе являлись дети грудного возраста. Среди больных старших возрастных групп наиболее высокие показатели заболеваемости ПМ зарегистрированы у пациентов 10–14 лет и 45–64 лет. Показатель летальности от ПМ в 2017 г. составил 22% (82 случая из 369 закончились летально). Самые высокие показатели летальности были среди взрослых: в возрастной группе 45–64 лет – 29%, а в группе 65 лет и старше – 51%. Показатель летальности от ПМ у детей до 5 лет определен на уровне 17%, а у детей до 1 года – 32% [5].

Оценка серотипового состава пневмококков, циркулирующих как в РФ, так и в регионах, позволяет косвенно оценить эффективность вакци-

Key words: pneumococcal infection, pneumococcal meningitis, clinical course, outcomes, antibiotics, children.

нации. Известно, что распределение серотипов и генотипов *S. pneumoniae* имеет региональные отличия и в значительной мере зависит от применяемых пневмококковых вакцин [3–5]. В то же время данные по распространенности различных серотипов пневмококка в РФ ограничены: во многих регионах страны, в том числе в Красноярском крае, сероэпидемиология ПМ не изучена. Среди серотипов *S. pneumoniae*, выявленных у детей в возрасте 0–7 лет в РФ, преобладают 19F, 7F, 14 и 1 [6]. Помимо вышеперечисленных, у взрослых и детей, больных менингитами, обнаруживались пневмококки типов 3, 4, 5, 6A, 10, 11A, 15A, 34, 35, 38 [2].

Изучение серотипового пейзажа и молекулярно-генетических особенностей пневмококков имеет важное значение для осуществления эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией, организации противоэпидемических мероприятий и рационализации применяемых схем лечения ПМ.

Цель исследования – изучить клинко-эпидемиологические особенности, характер течения и исходы пневмококковых менингоэнцефалитов у детей, серотиповой пейзаж выявленных изолятов *S. pneumoniae*, их чувствительность к антибактериальным препаратам, а также соответствие антигенному составу применяемых пневмококковых вакцин.

Задачи исследования

1. Дать клиническую характеристику больных ПМ.
2. Изучить серотиповой пейзаж и чувствительность к антибактериальным препаратам пневмококков, выделенных от больных ПМ.
3. Определить генотипы пневмококков, выделенных от больных ПМ.

Материалы и методы

РЛА с биологическими образцами пациентов (кровь, ликвор) проводили в соответствии с инструкциями изготовителя Pastorex Meningitidis (Bio-Rad, США).

Для микроскопии использовали мазки ликвора, окрашенные метиленовым синим, микроскоп Olimpus CX23, объектив 100x, окуляр 10x.

Бактериологическое исследование: посев ликвора в объеме 0,5 мл производился на «шоколадный» агар (основа – колумбийский агар Conda, Испания), чашки инкубировали при 37°C, 5–7% CO₂; посев крови в объеме 2–5 мл – на двухфазную питательную среду (двухфазная система HiCombi, HiMedia, Индия), а также 0,1% полужидкий сывороточный агар (основа – ГМФ-бульон, НИЦФ, Россия) с последующим высевом на «шоколадный» и колумбийский кровяной агар. Идентификация *S. pneumoniae* осуществлялась на основании культуральных свойств, чувствительности к оптохину и желчи (диски с оптохином и желчью для идентификации пневмококков, НИЦФ, Россия).

Чувствительность чистых культур *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам, рекомендованным для лечения ПМ у детей, определяли в соответствии с рекомендациями EUCAST [10] с использованием дисков с 1 мкг оксациллина, 30 мкг ванкомицина и 5 мкг рифампицина (Bio-Rad, США). В случае выявления устойчивости к оксацилину определяли МПК пенициллина и цефтриаксона с помощью E-тестов (bioMerieux, Франция) согласно инструкции [11]. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью Microsoft Excel и включала определение процентных долей, средних значений и средних отклонений.

Выделение ДНК *S. pneumoniae* из ЦСЖ и чистых культур, полученных от больных ПМ/ПМЭ, проводилось с помощью наборов «АмплиСенс ДНК-сорбБ» (ИнтерЛабСервис, Россия). Для подтверждения наличия пневмококка осуществляли детекцию видоспецифических генов *crpA* и *lytA*. Определение серотипа проводили методом мультиплексной ПЦР [7]. 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/> [8]. Полученные данные анализировали с помощью программы eBURST для определения принадлежности сиквенс-типов к определенному клональному комплексу [9]. Секвенирование проводилось компанией «Синтол» (Россия).

Результаты и обсуждение

В период с 2013 по 2018 г. в инфекционном стационаре Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1 пролечено 123 больных с бактериальным гнойным менингитом/менингоэнцефалитом. Из них диагноз ПМ/ПМЭ был подтвержден хотя бы одним методом у 17 (15,5%).

При использовании латекс-агглютинации с целью выявления *S. pneumoniae* положительный результат был получен у 70,6% больных (рис. 1). Результаты микроскопии и бактериологического исследования ликвора были положительны менее чем в половине случаев – 41,2%. Для ПЦР-типирования было предоставлено 7 чистых культур и 6 образцов ЦСЖ; при исследовании всех образцов выделенной ДНК обнаружены маркерные гены *S. pneumoniae*. Таким образом, наиболее высокий процент положительных результатов был получен при применении ПЦР.

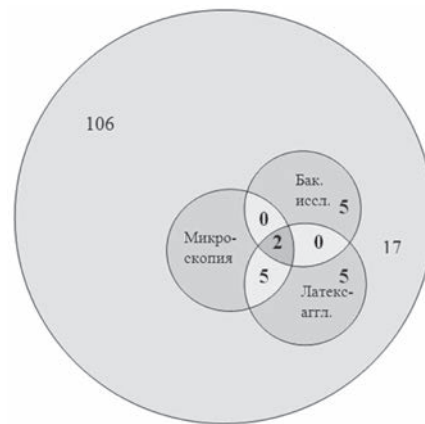


Рис. 1. Этиологическая диагностика ПМ/ПМЭ у обследованных детей

Возрастная структура заболевших ПМЭ представлена пациентами от 2 месяцев до 15 лет, при этом наибольший удельный вес составили дети первого года жизни (47%) и больные в возрасте 3–6 лет (23,5%) (рис. 2).

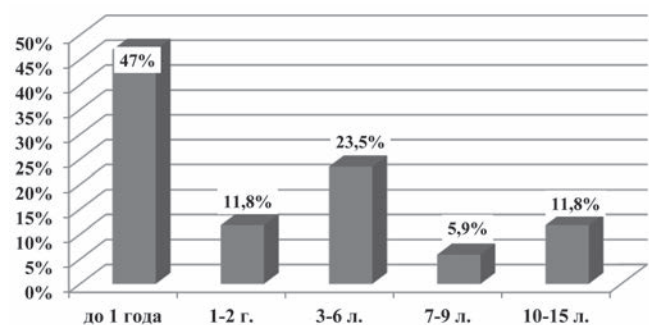


Рис. 2. Возрастная структура больных пневмококковым менингитом

У большей части больных ПМЭ (76,5%, 13 чел.) имел место измененный преморбидный фон: гипоксически-ишемическое поражение ЦНС различной степени тяжести (30,8%), посттравматическая энцефалопатия (15,4%), анемия II–III степени (30,8%), у 2 детей диагностирован врожденный

порок сердца (15,4%), у 3 – тимомегалия (23%), у 1 (7,7%) – латентная форма ВЭБ-инфекции.

Изучение анамнеза заболевания показало, что только у 23,5% (4 чел.) наблюдаемых больных менингоэнцефалит был первичным, тогда как у 76,5% (13 чел.) носил вторичный характер, когда поражению ЦНС за 3–5 дней предшествовало развитие бактериального назофарингита, отита, мастоидита, гайморита, пневмонии. В 3 случаях имели место указания на падение с высоты с развитием открытой черепно-мозговой травмы с назоликвореей.

Больные поступали в стационар в разные сроки от начала заболевания (1 – 17-е сутки), 41,2% детей в связи с отсутствием положительной динамики были переведены из районных больниц, где получали лечение, в том числе и антибактериальную терапию, в течение 3–8 суток.

Анализ клинической картины показал, что первичные ПМЭ развивались, как правило, остро. При вторичных менингоэнцефалитах чаще имело место постепенное развитие заболевания, и больные госпитализировались в более поздние сроки (4–5-й день болезни).

Основные клинические симптомы заболевания представлены в таблице 1.

Почти у 2/3 больных со 2–4-го дня болезни выявлено нарушение сознания: у 2 (18,2%) – оглушение, у 6 (54,6%) – сопор, у 3 (27,3%) – церебральная кома. Восстановление сознания происходило не ранее чем через 5–9 дней (к $7,6 \pm 2,4$ дню).

У всех наблюдаемых нами пациентов имело место поражение не только мозговых оболочек, но и вещества мозга с развитием очаговых симптомов (гемипарезы и тетрапарезы (38,46%), поражение III, IV (84,61%), VII (38,46%) пар черепно-мозговых нервов, нарушение слуха), что позволяло говорить о пневмококковом менингоэнцефалите (ПМЭ).

При проведении люмбальной пункции, как правило, отмечалось повышение ликворного дав-

ления, жидкость была мутная, белого, сероватого или желтоватого цвета. Ликворологическое исследование выявляло нейтрофильный цитоз (табл. 2).

Таблица 2

Данные исследования ликвора

Показатель	Цитоз	Белок	Глюкоза
Среднее значение	1595 ± 1415 кЛ/мкл	$3533,4 \pm 3038,3$ мг/л	$2,1 \pm 1,4$ ммоль/л

В клиническом анализе крови в 70,6% случаев отмечался лейкоцитоз, при этом только у 58,3% больных имелся сдвиг лейкоцитарной формулы влево (табл. 3). В 41,2% случаев отмечалась лимфопения: у всех этих детей ПМЭ развивался на фоне сопутствующей респираторной вирусной инфекции.

Учитывая выраженность общемозговых и очаговых симптомов, лабораторные данные, всем наблюдаемым больным был выставлен диагноз «Пневмококковый гнойный менингоэнцефалит, тяжелый»; лидировал полушарно-стволовой вариант (70,5%), который характеризовался судорожным синдромом, быстрым развитием отека и набухания головного мозга.

ПМЭ отличаются большим процентом негладкого и осложненного течения болезни. Даже при благоприятной картине выздоровления у пациентов остается значительный риск длительных остаточных психоневрологических нарушений [12]. У наблюдаемых нами больных течение болезни, как правило, было негладким, с развитием таких осложнений, как отек головного мозга (91,7%), церебральная кома I–III степени (33,3%), энцефалит (8,3%). При выписке из стационара очаговая неврологическая симптоматика (гемипарез, глазодвигательные нарушения) сохранялась у большинства детей (52,9%), в исходе заболевания также развились гидроцефалия (25%), когнитивные

Таблица 1

Клинические симптомы ПМ

Показатель	Повышение $^{\circ}\text{t}$ до $38,5 - 40^{\circ}\text{C}$	Вялость	Повторная рвота	Головная боль	Судороги	Нарушение сознания	Менингеальные знаки	Очаговые неврологические симптомы
Наличие симптома, %	100	82,3	47	35,3	23,5	64,7	100	64,7

Таблица 3

Данные исследования крови

Показатель	Гемоглобин	Эритроциты	Лейкоциты	Палочкоядерные	Лимфоциты	СОЭ
Среднее значение	$112,41 \pm 25,5$ г/л	$3,69 \pm 0,72 \times 10^{12}$ /л	$15,37 \pm 8,06 \times 10^9$ /л	$15,94 \pm 12,63\%$	$25,59 \pm 13,91\%$	$33,9 \pm 13,7$ мм/ч

нарушения (8,3%). Летальных исходов у наблюдаемых нами пациентов с ПМЭ не отмечалось.

Особой тяжестью отличался пневмококковый менингоэнцефалит, развившийся у ребенка 4 мес. на фоне герпетической инфекции (ЦМВ + ВПГ 1 и 2 типа) и врожденного порока сердца. У больного развилась тотальная энцефаломалация, в состоянии комы 3 степени он провел в ОАР 30 суток, после чего был переведен в лечебно-профилактическое учреждение по месту жительства без положительной динамики.

Определение серотипа *S. pneumoniae* было произведено у 10 больных из 17 (58,8%) – в 7 случаях серотип определен при исследовании ДНК из чистых культур, в 3 – ДНК, выделенной из ЦСЖ (рис. 3). В 3 образцах ДНК из ликвора серотип определить не удалось.

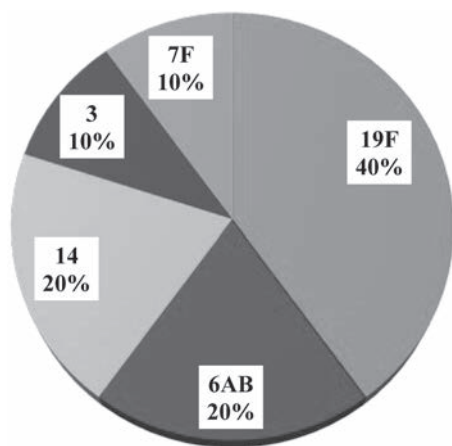


Рис. 3. Серотипы пневмококков у больных ПМ

При исследовании чистых культур *S. pneumoniae* проводилось определение генотипа и чувствительности к антибиотикам (табл. 4).

Более половины выделенных культур обнаруживали резистентность к пеницилину

(см. табл. 4), при этом МПК цефтриаксона для данных штаммов не превышала 2 мг/л. Выявленные серотипы *S. pneumoniae* относятся к широко распространенным, наиболее часто вызывающим менингит у детей и взрослых [2, 6]. Все установленные серотипы являются «вакцино-предотвратимыми», т.е. их соответствие серотиповому составу ПКВ-13 составляет 100%. Клональные комплексы 156 и 320 распространены по всему миру, характеризуются мультирезистентностью и часто вызывают инвазивные инфекции. Клональный комплекс 505 (серотип 3) распространен, в основном, в странах Европы и РФ, вызывая не только менингит, но и неинвазивные инфекции (отит, пневмония), также он встречается у бактерионосителей. Сиквенс-тип 5839 пока не отнесен ни к одному из клональных комплексов, впервые был обнаружен в Норвегии в 2009 г.

Полученные результаты могут быть использованы для обоснования эмпирической терапии пневмококковых менингитов в Красноярске и регионе. Учитывая высокую частоту сниженной чувствительности к пеницилину, этот антибиотик не может рассматриваться как средство эмпирической терапии. Все изученные изоляты сохраняли чувствительность к цефотаксиму/цефтриаксону при использовании специальных повышенных доз, которые для взрослых составляют: 2,0 г 4 раза в день для цефотаксима и 4,0 г для цефтриаксона. Рекомендованные дозы для детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет составляют 75 мг/кг каждые 6–8 ч для цефотаксима и 50 мг/кг (не более 2 г) каждые 12 ч для цефтриаксона (ESCMID, 2016 [13]). Однако в настоящее время не установлено, являются ли эти дозы адекватными для лечения инфекций, вызванных пневмококками с МПК 1–2 мкг/мл.

Учитывая неопределенность эффективности монотерапии пневмококковых менингитов у детей разрешенными дозами цефалоспоринов, а также тот факт, что ограниченность количества

Таблица 4

Серотипы, генотипы и устойчивость к антибактериальным препаратам пневмококков, выделенных от больных ПМ

Серотип/ серогруппа	Генотип		Оксациллин (диск)	Пенициллин (МПК, мг/л)	Цефтриаксон (МПК, мг/л)	Ванкомицин (диск)	Рифампицин (диск)
	Сиквенс-тип	Клональный комплекс					
14	2944	156	У	2	1	Ч	Ч
14	2944	156	У	4	1,5	Ч	Ч
19F	9659	320	У	1,5	1,5	Ч	Ч
19F	9659	320	У	1,5	1,5	Ч	Ч
3	505	180	Ч	–	–	Ч	Ч
7F	3544	218	Ч	–	–	Ч	Ч
6AB	5839	–	Ч	–	–	Ч	Ч

изученных изолятов не позволяет исключить циркуляцию в Красноярске и регионе пневмококков, устойчивых к цефалоспорином, целесообразно рассмотреть вопрос о дополнительном назначении при пневмококковых менингитах ванкомицина или рифампицина [1, 14]. Рекомендуемые дозировки ванкомицина и рифампицина для детей 1 мес. – 18 лет составляют, соответственно, 10–15 мг/кг каждые 6 ч до достижения сывороточной концентрации 15–20 мкг/мл и 10 мг/кг каждые 12 ч до 600 мг в сутки [13].

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают, что поражение ЦНС является наиболее тяжелой формой пневмококковой инфекции. Грубые остаточные явления (гипертензионно-гидроцефальный, судорожный синдром, эпилептический статус, потеря и снижение слуха и др.) приводят к инвалидизации и значительно нарушают качество жизни ребенка.

Учитывая полное соответствие выявленных типов *S. pneumoniae* серотиповому составу широко применяемой 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13), следует считать вакцинацию самой эффективной мерой профилактики пневмококковой инфекции, в том числе пневмококковых менингитов. Выявленные особенности чувствительности возбудителя к противомикробным препаратам необходимо учитывать при назначении антибактериальной терапии.

Литература

1. Скрипченко, Н.В. Федеральные рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов у детей / Н. В. Скрипченко, А. А. Вильниц, М. В. Иванова. — [Б. м. : б. и.], 2013. — 60 с.
2. Эпидемиологические аспекты пневмококкового менингита в Российской Федерации / И.С. Королева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2016. — Т. 15, № 5. — С. 6–13.
3. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization — WHO position paper // Weekly Epidemiological Record. — 2007. — Vol. 82, № 12. — P. 93–104.
4. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine / C. G. Whitney [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348, № 18. — P. 1737–1746.
5. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации 2017 год; информационно-аналитический обзор / Российский референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами. — М., 2018. — 40 с.
6. Королева, И.С. Серотиповая характеристика пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, К.О. Миронов // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — № 4 (11). — С. 122–127.
7. Alternative Multilocus Sequencing Typing Primers for *S. pneumoniae*. [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/streplab/pcr.html>.

8. Streptococcus pneumoniae MLST Databases. [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: <https://pubmlst.org/spneumoniae/>.

9. eBURSTv3. [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: <http://eburst.mlst.net/>.

10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 9.0, 2019. [Internet]. [cited 2019 Oct 17]. Available from: <http://www.eucast.org>.

11. Etest application guide. [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: https://www.biomerieux-usa.com/sites/subsidiary_us/files/supplementary_inserts_-_16273_-_b_-_en_-_eag_-_etest_application_guide-3.pdf.

12. Пневмококковая инфекция и ее профилактика: пособие для практических врачей / под ред. С.М. Харит. — СПб. : НИИДИ, 2009. — 48 с.

13. van de Beek, D. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis / D. van de Beek, C. Cabellos, O. Dzupova, S. Esposito, M. Klein, A. T. Kloek, S. L. Leib, B. Mourvillier, C. Ostergaard, P. Pagliano, H. W. Pfister, R. C. Read, O. Resat, Sipahi, M.C. Brouwer, ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB) // Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. — 2016. — Vol. 22, Suppl.3. — P. S37-62.

14. Pick, A. M. A Review of Pediatric Bacterial Meningitis / A. M. Pick, K. J. Begley // Pharmacist. — 2016. — Vol. 42, № 5. — P. 41–45.

References

1. Skripchenko N.V., Vil'nic A.A., Ivanova M.V. Federal'nye rekomendacii (protokoly) po diagnostike i lecheniyu bakterial'nyh gnojnyh meningitov u detej. 2013; 60 p. (in Russian).
2. Koroleva I.S., Beloshickij G.V., Koroleva M.A., Mel'nikova A.A. Èpidemiologija i vakcinoprofilaktika. 2016; 5 (90): 6-13. (in Russian).
3. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization — WHO position paper. Weekly Epidemiological Record. 2007; 82(12): 93–104.
4. Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J., Harrison L.H., Bennett N.M., Lynfield R., Reingold A. Cieslak P.R., Pilishvili T., Jackson D., Facklam R.R., Jorgensen J.H., Schuchat A. N. Engl. J. Med. 2003; 348(18): 1737- 1746.
5. Meningokokkovaya infektsiya i gnoynye bakterial'nye meningity v Rossiyskoy Federatsii 2017 god: informatsionno-analiticheskiy obzor / Rossiyskiy referens-tsentr po monitoringu za bakterial'nymi meningitami. Moscow; 2018: 40 p. (in Russian).
6. Koroleva I.S., Beloshickij G.V., Mironov K.O. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2012; 4(11): 122-127. (in Russian).
7. Alternative Multilocus Sequencing Typing Primers for *S. pneumoniae*. [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/streplab/pcr.html>.
8. Streptococcus pneumoniae MLST Databases. [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: <https://pubmlst.org/spneumoniae/>.
9. eBURSTv3. [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: <http://eburst.mlst.net/>.
10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 9.0, 2019. [Internet]. [cited 2019 Oct 17]. Available from: <http://www.eucast.org>.
11. Etest application guide. [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: https://www.biomerieux-usa.com/sites/subsidiary_us/files/supplementary_inserts_-_16273_-_b_-_en_-_eag_-_etest_application_guide-3.pdf.

12. Pneumococcal infection and its prevention: manual for practitioners / ed. S. M. Harit. Saint-Petersburg : NIIDI; 2009. 48 p. (in Russian).

13. van de Beek, D. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis / D. van de Beek, C. Cabellos, O. Dzupova, S. Esposito, M. Klein, A. T. Kloek, S. L. Leib,

B. Mourvillier, C. Ostergaard, P. Pagliano, H. W. Pfister, R. C. Read, O. Resat, Sipahi, M.C. Brouwer, ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB) // Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. — 2016. — Vol, 22, Suppl.3. — P, S37-62.

14. Pick A.M., Begley K. J. Pharmacist. 2016; 42(5): 41 – 45.

Авторский коллектив:

Мартьянова Галина Петровна — заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., профессор; тел.: +7-913-534-85-27, e-mail: doc – martynova@yandex.ru

Протасова Ирина Николаевна — доцент кафедры микробиологии им. доцента Б.М. Зельмановича Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, к.м.н.; тел.: +7-960-753-14-14, e-mail: ovsyanka802@gmail.com

Кутищева Ирина Александровна — доцент кафедры детских инфекционных болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, к.м.н.; тел.: +7-950-419-25-16, e-mail: iria24@mail.ru

Овчинникова Ольга Петровна — заведующая бактериологической лабораторией Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1; тел.: 8(391)224-33-05, e-mail: baclab@kdkb1.ru

Рокатански Нелли Александровна — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; тел.: +7-983-161-55-59

Кончаков Михаил Павлович — врач-реаниматолог Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1; тел.: 8(391)224-33-15, e-mail: priem@kdkb1.ru