

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-54-66>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРОТИПОВ STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ УНИВЕРСАЛЬНОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

ПРОТАСОВА И.Н.^{1*}, СИДОРЕНКО С.В.², ФЕЛЬДБЛЮМ И.В.³, БАХАРЕВА Н.В.⁴

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия

²ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь, Россия

⁴КГАУЗ «Красноярский краевой Центр профилактики и борьбы со СПИД» г. Красноярск, Россия

Резюме

Цель. Изучение влияния специфической профилактики пневмококковой инфекции на эпидемиологию серотипов *Streptococcus pneumoniae*.

Материалы и методы. За 2011–2019 гг. проведено обследование на носительство *Streptococcus pneumoniae* 1852 здоровых детей, из них 1354 – в возрасте до 5 лет и 498 – в возрасте от 6 до 17 лет. До начала массовой иммунизации (2011–2014 гг.) было обследовано 539 человек, на фоне иммунизации (2015–2019 гг.) – 1313 человек. Выделенные культуры пневмококка подвергались серотипированию с помощью мультиплексной ПЦР.

Результаты. Структура серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей до 5 лет и детей 6–17 лет различалась. В младшей возрастной группе преобладали серотипы 23F, 19F, 19A, 6AB, 15BC. В группе детей 6–7 лет, наряду с пневмококками 19F, 6AB и 6CD, часто встречались серотипы с выраженной капсулой – 3 и 33AF/37, относящиеся к 9-й серогруппе (9AV и 9LN), а также «нетипируемые» штаммы. На фоне вакцинопрофилактики произошло существенное снижение доли носительства *Streptococcus pneumoniae* среди детей в возрасте

до 5 лет – с 41,5 до 19,2%. Среди старших детей носительство также несколько уменьшилось (с 13,5 до 9%). На фоне иммунизации наблюдалось изменение структуры серотипов 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, не встречавшихся ранее: 8, 10A, 17F, 22F, 24ABF, 34, 39 и других.

Заключение. Массовая иммунизация детей раннего возраста обусловила снижение уровня носительства *Streptococcus pneumoniae* среди привитых и не привитых детей и существенно изменила структуру серотипов циркулирующих штаммов пневмококка. Установленный эффект «замещения серотипов» диктует необходимость совершенствования микробиологического мониторинга *Streptococcus pneumoniae* в системе эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией.

Ключевые слова: пневмококк, носительство, дети, серотипы, вакцинация.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Для цитирования:

Протасова И. Н., Сидоренко С. В., Фельдблюм И. В., Бахарева Н. В. Эпидемиология серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей на фоне универсальной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 54–66. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-54-66>

*Корреспонденцию адресовать:

Протасова Ирина Николаевна, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, E-mail: ovsyanka802@gmail.com

© Протасова И. Н. и др.

Источник финансирования

Финансирование проведенных исследований осуществлялось частично из следующих источников:

– Государственное задание МЗ РФ «Молекулярно-генетические основы антибиотикорезистентности и патогенности актуальных нозокомиальных и внебольничных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний» (2015–2018 гг.), регистрационный номер НИ-ОКТР 117060810032-3;

– многоцентровое проспективное исследование особенностей пневмококковой инфекции в Российской Федерации (программа SAPIENs), 2016–2018 гг. Пожертвователю на исследование – Благотворительный фонд Ростроповича–Вишневецкой «Во имя здоровья и будущего детей»;

– финансирование исследований также частично осуществлялось за счет внебюджетных средств ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ и за счет личных средств авторов.

ORIGINAL RESEARCH

EPIDEMIOLOGY OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE SEROTYPES IN CHILDREN BEFORE AND AFTER PNEUMOCOCCAL VACCINATION

IRINA N. PROTASOVA^{1**}, SERGEY V. SIDORENKO², IRINA V. FELDBLUM³, NATALIA V. BAKHAREVA⁴

¹Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

²Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation

³Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

⁴Krasnoyarsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To investigate how the pneumococcal vaccination affects the distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes.

Materials and Methods. In 2011–2019, 1,852 healthy children (1,354 aged ≤ 5 years and 480 aged from 6 to 17 years) were examined for the nasopharyngeal pneumococcal carriage. Of them, 539 children were tested before the start of pneumococcal vaccination (2011–2014), while 1,313 were tested during the vaccine campaign (2015–2019). Pneumococcal strains were serotyped using multiplex polymerase chain reaction.

Results. *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution considerably differed between children ≤ 5 and 6–17 years of age. Serotypes 23F, 19F, 19A, 6AB, and 15BC were prevalent in children ≤ 5 years of age while the older children were

characterised by a high prevalence of capsular serotypes (3 and 33AF/37), serogroup 9 (9AV and 9LN), non-typeable streptococci, as well as 19F, 6AB and 6CD serotypes. Vaccination was associated with a significantly decreased prevalence of *Streptococcus pneumoniae* carriage (from 41.5% to 19.2%) among children ≤ 5 years of age, while this reduction was less pronounced (from 13.5 to 9.0%) in older children. Vaccination led to the shift in the distribution of pneumococcal serotypes towards an increased prevalence of non-vaccine serotypes that was particularly prominent in children ≤ 5 years of age. In particular, vaccination reduced the prevalence of 23F and 19A pneumococcal serotypes but heightened prevalence of 11AD serotype and to the appearance of previously undetected serotypes such as 8, 10A, 17F, 22F, 24ABF, 34, and 39.

◀ English

For citation:

Irina N. Protasova, Sergey V. Sidorenko, Irina V. Feldblum, Natalia V. Bakhareva. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in children before and after pneumococcal vaccination. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 54–66. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-54-66>

****Corresponding author:**

Dr. Irina N. Protasova, 1 Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, E-mail: ovsyanka802@gmail.com
© Irina N. Protasova et al.

Conclusion. Pneumococcal vaccination decreased prevalence of pneumococcal carriage, yet causing a serotype replacement effect requiring improved microbiological monitoring in children of all age groups.

Keywords: Streptococcus pneumoniae, pneumococcal carriage, children, pneumococcal serotypes, pneumococcal vaccination.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The research was financially supported by:

Ministry of Health of the Russian Federation (State Task “Molecular genetic basis of antibiotic resistance and pathogenicity of actual nosocomial and community-acquired pathogens of pyoinflammatory diseases” (2015-2018)), R&D registration number 117060810032-3.

Rostropovich-Vishnevskaya Foundation (Multicenter study “Scientific Assessment of Pneumococcal Infection Epidemiology Networks (SAPI-ENs)”, 2016-2018)

Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.

Введение

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 [1–3]. 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).

Несмотря на то, что колонизация носоглотки пневмококком не всегда предшествует развитию заболевания, носительство, как правило, является начальным этапом инфекционного процесса [4, 5]. Кроме того, именно носитель *Streptococcus pneumoniae* является наиболее значимой категорией источника возбудителя инфекции при пневмококковой инфекции [6].

В качестве пускового фактора развития пневмококковых заболеваний обычно выступает острая респираторная вирусная инфекция. Поражение вирусом эпителия дыхательных путей способствует интенсивной колонизации и инвазии бактерий, в том числе их аспирации в альвеолы [7]. Распространение *Streptococcus pneumoniae* в пределах дыхательных путей приводит к развитию неинвазивных (поверхностных) воспалительных заболеваний – 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 [6, 8].

Основной мерой борьбы с пневмококковыми заболеваниями является вакцинопрофилактика, что обусловлено не только их высокой распространенностью и многообразием клинических форм, высокой инвалидностью и летальностью, но и неконтролируемостью путей передачи в сочетании с отсутствием возможности эффективного воздействия на источник возбудителя инфекции.

Универсальная иммунизация детей и взрослых из групп риска против пневмококковой инфекции (ПИ) в Российской Федерации началась в конце 2014 г. с применением 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13) [6, 9, 10]. К 2019 г. доля детей, своевременно получивших вакцинацию против ПИ (т.е., в возрасте до 1 года), составила 94%, превысив 90%-й порог в большинстве федеральных округов [11].

Как правило, длительность массового применения пневмококковых вакцин ограничена в связи с разнообразием серотипов *Streptococcus pneumoniae* (в настоящее время их насчитывается 100) и возможностью их «переключения» – элиминации «вакцинных» типов и замещения их на «невакцинные» [12, 13]. В результате специфической профилактики в популяции пневмококков неизбежно происходит изменение серотипового пейзажа. Данная проблема требует проведения эпидемиологического и микробиологического мониторинга с целью своевременной коррекции и смены применяемых вакцин. В Российской Федерации исследования по оценке серотипового состава циркулирующих пневмококков и его изменению на фоне проводимой вакцинопрофилактики весьма малочисленны и не интегрированы в эпидемиологию пневмококковой инфекции.

Цель исследования

Изучение влияния специфической профи-

лактики пневмококковой инфекции на эпидемиологию серотипов *Streptococcus pneumoniae*.

Материалы и методы

Для сравнительной оценки структуры серотипов пневмококков было обследовано 1354 здоровых ребенка в возрасте от 2 мес. до 5 лет 11 мес. 29 дней, а также 498 здоровых детей в возрасте от 6 до 17 лет 30 мес. 29 дней. Критериями включения являлись: отсутствие инфекционных заболеваний на момент обследования, наличие информированного согласия, подписанного родителем или законным представителем ребенка, не достигшего 15 лет, или самим ребенком в возрасте 15 лет и старше.

Часть детей – 354 ребенка в возрасте до 5 лет и 185 детей в возрасте 6–17 лет – была обследована до начала массовой иммунизации против ПИ в рамках национального календаря (довакцинальный период, 2011–2014 гг.).

Остальные дети – 1000 детей в возрасте до 5 лет и 313 детей в возрасте 6–17 лет – были обследованы на фоне проведения массовой иммунизации против ПИ (поствакцинальный период, 2015–2019 гг.).

Проведение исследований одобрено локальным этическим комитетом КрасГМУ №№ 2/2011 от 19.05.2011 г., 59/2014 от 02.12.2014 г. и 69/2016 от 28.04.2016 г.

У детей в возрасте до 5 лет мазки забирались из носоглотки, у детей старшего возраста – из ротоглотки. Забор материала производился с использованием транспортных систем со средой Эймса (HiMedia, Индия или Соран, Италия). Образцы хранились при температуре 20–25 °С в пределах 48 часов.

Посев материала производился методом «секторных посевов» на Columbia Agar (Bio-Rad, Франция) с добавлением 5% крови барана или лошади. Культивирование и идентификация *Streptococcus pneumoniae* производились согласно методическим рекомендациям [14].

Для выделения геномной ДНК штаммы *Streptococcus pneumoniae* культивировали на 5-процентном 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 °С, затем охлаждали на льду в течение 10 мин и центрифугировали на центрифуге Eppendorf

MiniSpin Plus (Германия) при 10000–12000 оборотов в течение 10 мин.

Все выделенные культуры анализировали на наличие *cpsA* (фрагмент гена, кодирующего синтез капсулы) и *lytA* (фрагмент гена, кодирующего пневмококковый аутолизин) с помощью традиционной ПЦР [15]. 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 Евrogen, Россия). Реакцию проводили на амплификаторах Applied Biosystems (Thermo Fisher Scientific, США) и Thermal Cycler (Bio-Rad, США). Протокол амплификации: предварительный прогрев системы 95 °С – 3 мин, далее 35 циклов: 95 °С – 10 с, 56 °С – 15 с, 72 °С – 10 с; достройка цепей 72 °С – 2 мин. Продукты амплификации детектировали в 1,5% агарозном геле (Sigma, США) с последующей визуализацией бромистым этидием (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) при УФ-излучении (λ=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; Евrogen, Россия).

Серотип *Streptococcus pneumoniae* определяли с помощью мультиплексной ПЦР, используя 40 пар праймеров [16]. 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 Евrogen, Россия) и деионизированную воду до достижения объема 25 мкл. Реакции каждого сета ставили последовательно до появления положительного результата. Протокол амплификации был аналогичен описанному выше. Детекцию проводили электрофорезом в 1,5% агарозном геле с последующей визуализацией бромистым этидием.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программ Microsoft Excel 2007 и StatPlus Pro (Build 6.9.1.0/Core 6.9.0.28215). Количественные признаки были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Стандартное отклонение рассчитывалось по формуле ,

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - x_{cp})^2}{n - 1}}$$

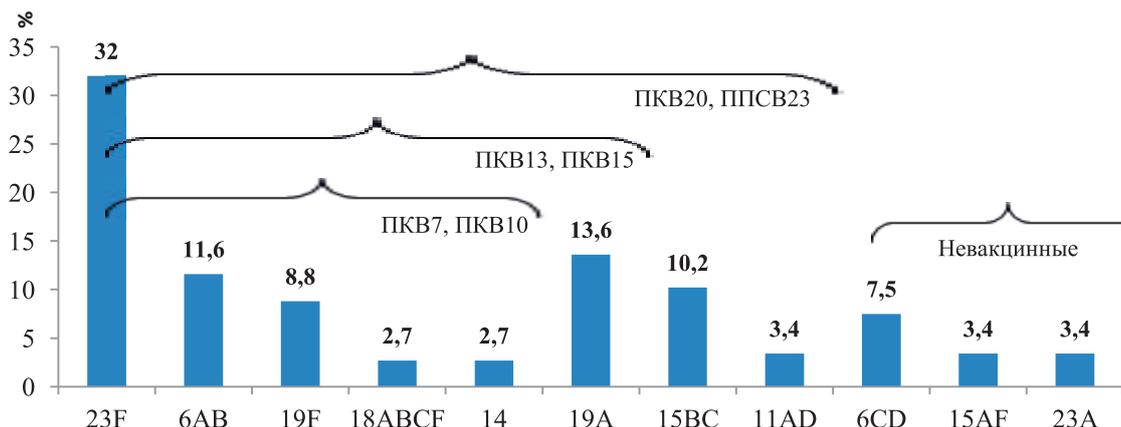
где S — стандартное отклонение, n — размер выборки, x_i — величина отдельного значения выборки, x_{cp} — среднее арифметическое выборки.

Рисунок 1.

Распределение серотипов/серогрупп пневмококка у здоровых детей до 5 лет в довакцинальном периоде (n = 147).

Figure 1.

Distribution of pneumococcal serotypes among the healthy children ≤ 5 years of age before the pneumococcal vaccination (2011-2014, n = 147)



Качественные признаки были представлены в виде абсолютных чисел и долей (%). Для проверки статистической значимости гипотез 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 $p < 0,05$.

Результаты

Серотипы *Streptococcus pneumoniae* у здоровых детей в возрасте до 5 лет в довакцинальном периоде.

За 2011–2014 гг. на носительство пневмококка были обследованы 354 ребенка в возрасте до 5 лет. Исследование проводилось совместно с Красноярским городским управлением здравоохранения в рамках программы «Вакцинопрофилактика». Средний возраст детей составил $2,7 \pm 0,33$ г.

Большинство детей находилось в организованных коллективах (68,31%), посещали детские сады либо были воспитанниками домов ребенка.

Streptococcus pneumoniae был выделен у 41,53% (147) обследованных детей. Преобладающими серотипами/серогруппами являлись 23F, 19A, 6AB (рисунок 1).

Привитыми от пневмококковой инфекции 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ7) оказались 183 ребенка.

Доля носителей *Streptococcus pneumoniae* среди детей, вакцинированных ПКВ7 и невакцинированных против ПИ, существенно различалась, составив 31,58% (54 из 171) и 50,82% (93 из 183), соответственно ($\chi^2 = 13,477$; $p = 0,0002$).

Среди штаммов пневмококка, выделенных от невакцинированных детей, были выявлены представители 4 серогрупп и 5 серотипов (таблица 1). Преобладающую роль играли серотипы 23F и 19F, входящие в состав ПКВ7 и составившие в совокупности 64,5%. У привитых

Таблица 1.

Серотипы пневмококков в довакцинальном периоде (2011–2014 гг.) у здоровых детей до 5 лет, привитых ПКВ7 и невакцинированных против ПИ

Table 1.

Pneumococcal serotypes before the pneumococcal vaccination (2011–2014) in healthy children ≤ 5 years of age either vaccinated (PKV-7) or unvaccinated

Серотип (серогруппа) Serotype	Невакцинированные (n = 93) Unvaccinated		Вакцинированные (n = 54) Vaccinated (PKV-7)		χ^2 df = 1	p
	Число штаммов Number of strains	Доля, % Proportion, %	Число штаммов Number of strains	Доля, % Proportion, %		
6AB	4	4.3	12	22.22	-	0.001
6CD	5	5.38	7	12.96	1.708	0.191
11AD	0	0	4	7.41	-	0.016
14	4	4.30	0	0	-	0.296
15AF	5	5.38	0	0	-	0.158
15BC	6	6.45	9	16.67	3.89	0.048
18ABCF	4	4.30	0	0	-	0.296
19A	0	0	18	33.33	-	0.0018⁻¹⁰
19F	13	13.97	4	7.41	-	0.057
23A	5	5.38	0	0	-	0.158
23F	47	50.53	0	0	-	0.0018⁻¹³

ПКВ7 серотиповой пейзаж был иным: встречались «невакцинные» штаммы типа 19А и серогруппы 11AD, не встречавшиеся у непривитых детей, а также серотипы 6AB и 15BC (таблица 1). В целом он был представлен 3 серогруппами и 2 серотипами, т.е. был менее разнообразен. «Вакцинный» серотип 23F отсутствовал полностью, а доля серотипа 19F была значительно ниже. Нетипируемые изоляты не встречались ни в одной из групп.

В целом серотиповое соответствие составу штаммов, входящих в состав вакцины ПКВ7, полученных от непривитых детей, наблюдалось на уровне 77,41%, от привитых – 29,63%. В отношении вакцины ПКВ13 соответствие составило 77,41% (непривитые) и 62,96% (привитые).

Серотипы *Streptococcus pneumoniae* у здоровых детей в возрасте до 5 лет в поствакцинальном периоде.

Данная часть работы выполнена в рамках многоцентрового исследования особенностей пневмококковой инфекции SAPIENS [17]. Обследовались дети из организованных коллективов (детских садов) города Красноярска в возрасте от 1 до 5 лет включительно; средний возраст составил $4,15 \pm 0,93$ года. В исследование было включено 1000 детей.

Streptococcus pneumoniae был обнаружен у 19,9% обследованных детей. Преобладающими серотипами/серогруппами являлись 19F, 6AB, 15BC и 11AD. Достаточно велика была доля «нетипируемых» изолятов (рисунок 2).

Из числа обследованных детей 642 ребенка (64,2%) не были привиты против пневмококко-

вой инфекции, 358 детей (35,8%) были вакцинированы ПКВ13.

Доля носительства *Streptococcus pneumoniae* среди непривитых детей составила 22,9% (147 из 642); среди вакцинированных – 14,53% (52 из 358) ($\chi^2 = 10,106$; $p = 0,001$), что свидетельствует о значительном снижении уровня носительства среди детей, привитых против ПИ.

Количество серогрупп/серотипов *Streptococcus pneumoniae* у непривитых детей составило 10/11, у привитых – 9/4, т.е. среди вакцинированных структура серотипов была менее разнообразна, 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 серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у непривитых детей, серотипам, входящим в состав различных вакцин, составило при ПКВ13 – 50,34%; ПКВ15 – 52,37%, ПКВ20 – 76,85%, ППСВ23 – 79,57%.

Среди привитых детей серотиповое соответствие вакцине ПКВ13 отмечалось лишь на уровне 26,92%; преобладали серогруппы/типы 15BC, 6AB, 11AD. Необходимо отметить, что у иммунизированных вакциной ПКВ13 отмечалось достоверное снижение доли «вакцинного» серотипа 19F и появление типа 34 (таблица 2). Соответствие составу вакцин ПКВ15, ПКВ20 и ППСВ23 наблюдалось на уровне 28,84% (ПКВ15) и 57,69% (ПКВ20 и ППСВ23). Доля нетипируемых изолятов *Streptococcus pneumoniae* была равнозначной.

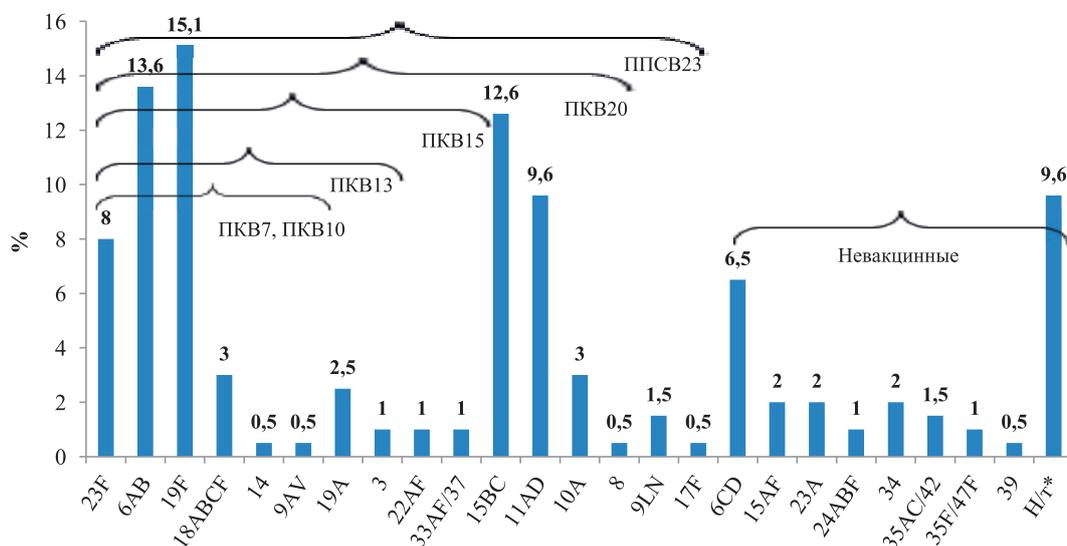


Рисунок 2.

Распределение серотипов пневмококка у здоровых детей до 5 лет в поствакцинальном периоде (n = 199). *Н/т – нетипируемые изоляты

Figure 2.

Distribution of pneumococcal serotypes in healthy children ≤ 5 years of age after the pneumococcal vaccination (n = 199). N/t are for undefined isolates.

Таблица 2.

Серотипы пневмококков в поствакцинальном периоде (2015–2019 гг.) у здоровых детей до 5 лет, привитых ПКВ13 и не вакцинированных против ПИ

Table 2.

Pneumococcal serotypes after vaccination (2015–2019) in healthy children ≤ 5 years of age either vaccinated (PKV-13) or unvaccinated

Серотип (серо-группа) Serotype	Невакцинированные (n = 147) Unvaccinated		Вакцинированные (n = 52) Vaccinated (PKV-13)		χ^2 df = 1	p
	Число штаммов Number of strains	Доля, % Proportion, %	Число штаммов Number of strains	Доля, % Proportion, %		
3	2	1.36	0	0	-	1.0
6AB	21	14.29	6	11.54	0.186	0.665
6CD	9	6.12	4	7.69	-	0.745
8	1	0.68	0	0	-	1.0
9AV	1	0.68	0	0	-	1.0
9LN	3	2.04	0	0	-	0.568
10A	6	4.08	0	0	-	0.342
11AD	13	8.84	6	11.54	0.086	0.768
14	1	0.68	0	0	-	1.0
15AF	2	1.36	2	3.85	-	0.279
15BC	16	10.88	9	17.31	0.917	0.338
17F	1	0.68	0	0	-	1.0
18ABCF	3	2.04	3	5.77	-	0.184
19A	5	3.4	0	0	-	0.329
19F	27	18.36	3	5.77	-	0.04
22AF	1	0.68	1	1.92	-	0.455
23A	4	2.72	0	0	-	0.574
23F	15	10.2	1	1.92	-	0.074
24ABF	1	0.68	1	1.92	-	0.455
33AF/37	1	0.68	1	1.92	-	0.455
34	0	0	4	7.69	-	0.004
35AC/42	1	0.68	2	3.85	-	0.167
35F/47F	0	0	2	3.85	-	0.067
39	0	0	1	1.92	-	0.261
Нетипируемый Undefined	14	9,52	5	9,62	0,065	0,798

Выявлены различия серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих в до- и поствакцинальном периодах. 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 3). Доля «новых» и «нетипируемых» штаммов в поствакцинальном периоде была велика и составила 24,65% (49 из 199) против 14,3% (21 из 147) в довакцинальном ($\chi^2 = 5,598$; $p = 0,017$). Отмечалось также достоверное увеличение в поствакцинальном периоде распространенности серотипа 11AD ($\chi^2 = 4,041$; $p = 0,044$). В то же время значительно снизилась частота встречаемости «вакцинных» серотипов 23F ($\chi^2 = 32,516$; $p = 0,0118^{10}$) и

19A ($\chi^2 = 13,909$; $p = 0,0002$). В отношении *Streptococcus pneumoniae* 19F подобного эффекта не наблюдалось: напротив, имело место некоторое увеличение распространенности этого антигенного варианта (рисунок 3).

Серотипы *Streptococcus pneumoniae* у здоровых детей в возрасте 6–17 лет в до- и поствакцинальном периоде.

Обследовано 498 детей, жителей г. Красноярска и Красноярского края, учащихся лицеев и школ, средний возраст составил $11,47 \pm 2,12$ года. Из числа обследованных никто не был вакцинирован против пневмококковой инфекции. В довакцинальный период было обследовано 185 человек, на фоне массовой иммунизации детей раннего возраста – 313.

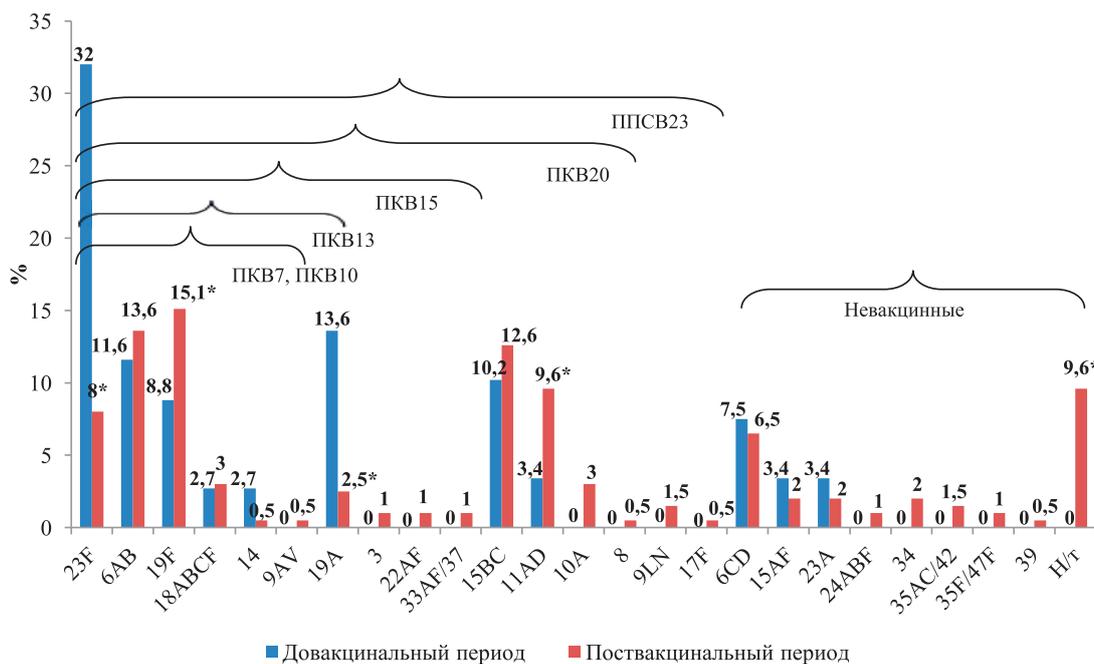


Рисунок 3.

Распределение серотипов *Streptococcus pneumoniae* в до- и поствакцинальном периодах у здоровых детей в возрасте до 5 лет (n = 199 и n = 147, соответственно); * – различия статистически достоверны.

Figure 3.

Distribution of pneumococcal serotypes in children ≤ 5 years of age before (n = 199) and after (n = 147) pneumococcal vaccination periods

Streptococcus pneumoniae был выделен у 53 детей, что составило 10,64%. Преобладающими серотипами/серогруппами являлись 19F, 33AF/37, 9AV и 6 (рисунок 4). Соответствие выявленных серотипов составу вакцины ПКВ13 составило 45,29%, ПКВ15 – 54,72%, ПКВ20 – 64,15%, ППСВ23 – 69,81%.

Из числа полученных культур *Streptococcus pneumoniae* 25 были выделены до начала рутинной иммунизации детей раннего возраста, а 28 – на ее фоне. Представители серотипов/серогрупп 3, 33AF/37 и 9LN несколько чаще встречались в поствакцинальном периоде, а 9AV – значительно чаще в довакцинальном (p = 0,043) (рисунок 5).

Соответствие серотиповому составу пневмококковых вакцин в до- и поствакцинальный периоды составило: при вакцине 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% (рисунок 5). Распространенность невакцинных серотипов также существенно не различалась, составив 36 и 25,1% соответственно.

Как известно, замена «вакцинных» серотипов пневмококка «невакцинными» во многом зависит от длительности применения и антигенного состава вакцин, используемых в той или иной стране или регионе [18]. В Российской Федерации до настоящего времени большая часть циркулирующих серотипов пневмо-

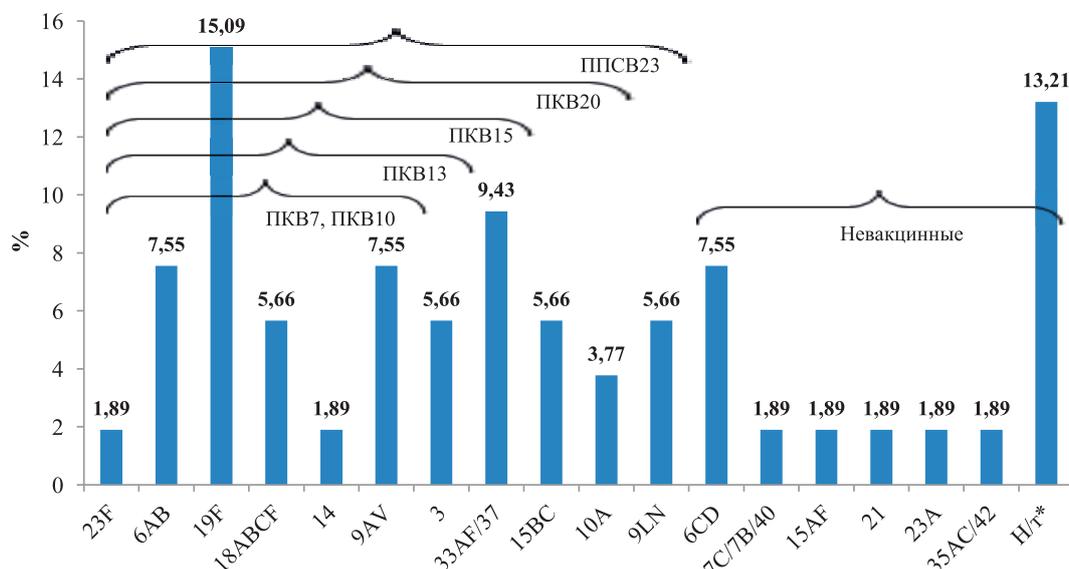


Рисунок 4.

Распределение серотипов *Streptococcus pneumoniae* в до- и поствакцинальном периодах у здоровых детей в возрасте до 5 лет (n = 199 и n = 147, соответственно); * – различия статистически достоверны.

Figure 4.

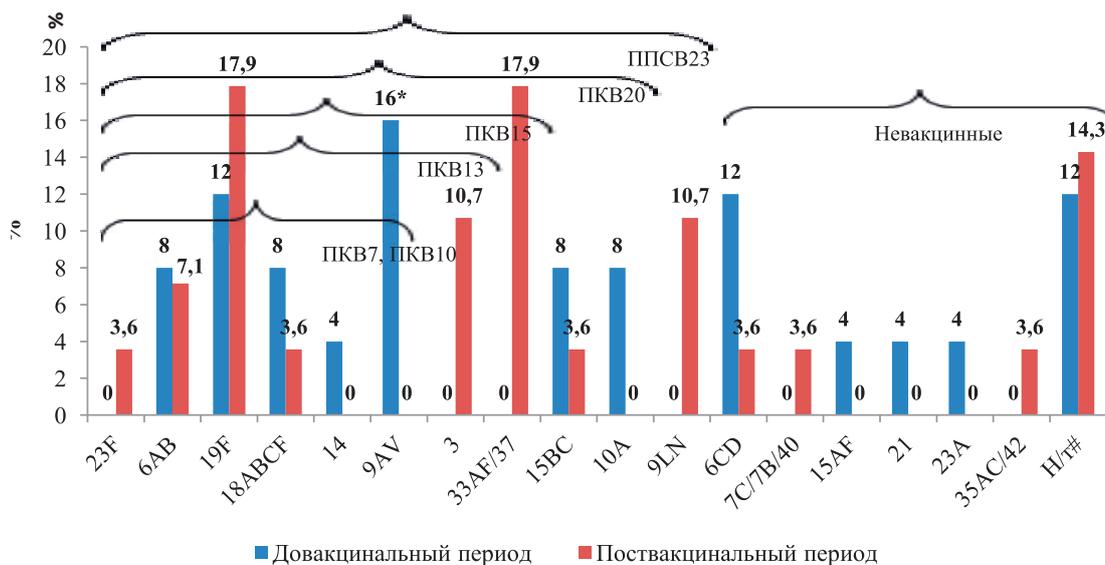
Distribution of pneumococcal serotypes in children aged 6-17 years (n = 53). N/t are for undefined isolates.

Рисунок 5.

Распределение серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей в возрасте от 6 до 17 лет в довакцинальный (n = 25) и поствакцинальный (n = 28) периоды; * – различия статистически достоверны. #Н/т – нетипируемые изоляты.

Figure 5.

Distribution of pneumococcal serotypes in children aged 6-17 years (n = 53) before (n = 25) and after (n = 28) the pneumococcal vaccination. *statistically significant differences. N/t are for undefined isolates.



кокка относится к «вакциным» [17]. 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 [19, 20]. В странах, использующих ПКВ10, велика этиологическая роль серотипов 3 и 19А [21].

За 2011–2019 гг. на фоне массовой иммунизации детей раннего возраста против ПИ в рамках Национального календаря профилактических прививок произошло существенное снижение уровня носительства *Streptococcus pneumoniae* среди детей до 5 лет, в значительно большей степени наблюдаемое среди привитых детей ($\chi^2 = 21,005$; $p = 0,005^{-7}$), **рисунок 6.**

Распространенность носительства пневмококка среди детей в возрасте 6–17 лет была значительно ниже, чем в группе до 5 лет, как до начала массовой иммунизации, так и на фоне ее проведения ($\chi^2 = 32,876$; $p = 0,001^{-10}$), **рисунок 7.**

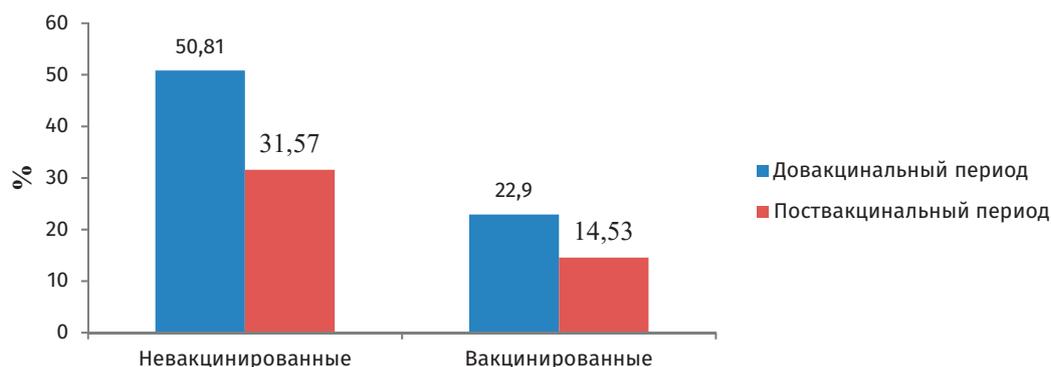
Достоверного снижения уровня носительства среди старших детей на фоне иммунизации не выявлено.

Рисунок 6.

Распространенность носительства *Streptococcus pneumoniae* среди здоровых детей в возрасте до 5 лет.

Figure 6.

Prevalence of nasopharyngeal pneumococcal carriage in children ≤ 5 years of age before and after the pneumococcal vaccination.



Структура серотипов пневмококков у детей до 5 лет и у детей 6–17 лет также различалась (**рисунок 8**). В старшей возрастной группе чаще встречались «мукоидные» серотипы – 3 ($p = 0,018$) и 33AF/37 ($p = 0,0006$). Также с более высокой частотой встречались представители 9 серогруппы – 9AV ($p = 0,001$) и 9LN ($p = 0,033$), и «нетипируемые» ($\chi^2 = 4,492$; $p = 0,034$). Серотип 23F был более распространен среди детей в возрасте до 5 лет ($p = 0,001$).

Представленная структура серотипов пневмококков, выделенных от детей Красноярского края, была сходна с таковой в других регионах Российской Федерации в части преобладания 6-й, 19-й и 23-й серогрупп [17, 22–24]. Значительно меньшей по сравнению с другими регионами была доля серотипов 3, 14, 9VA, отсутствовали типы 1, 12F, 13, 16F, 20 [17, 22–24]. В то же время значительной являлась доля пневмококков 11-й и 15-й серогрупп; также обращает на себя внимание увеличение количества «нетипируемых» штаммов (**рисунок 8**).

Анализируя соответствие серотипов *Streptococcus pneumoniae* детей в возрасте до

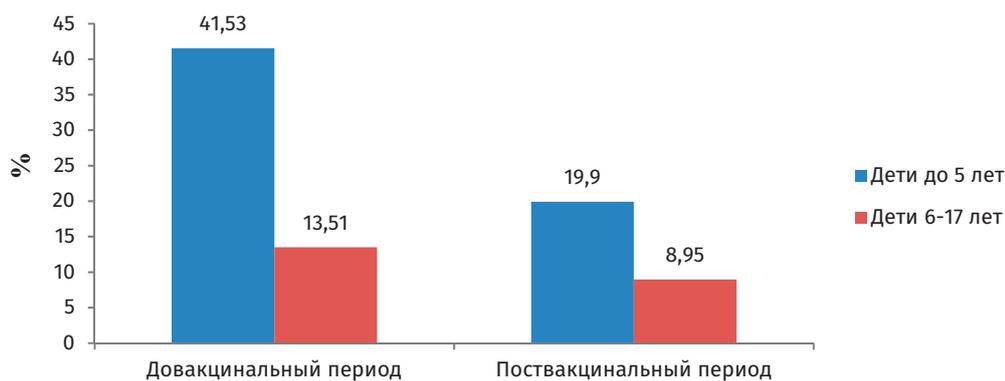


Рисунок 7.

Распространенность носительства *Streptococcus pneumoniae* среди детей в возрасте до 5 лет и 6–17 лет.

Figure 7.

Prevalence of nasopharyngeal pneumococcal carriage in children ≤ 5 and 6–17 years of age.

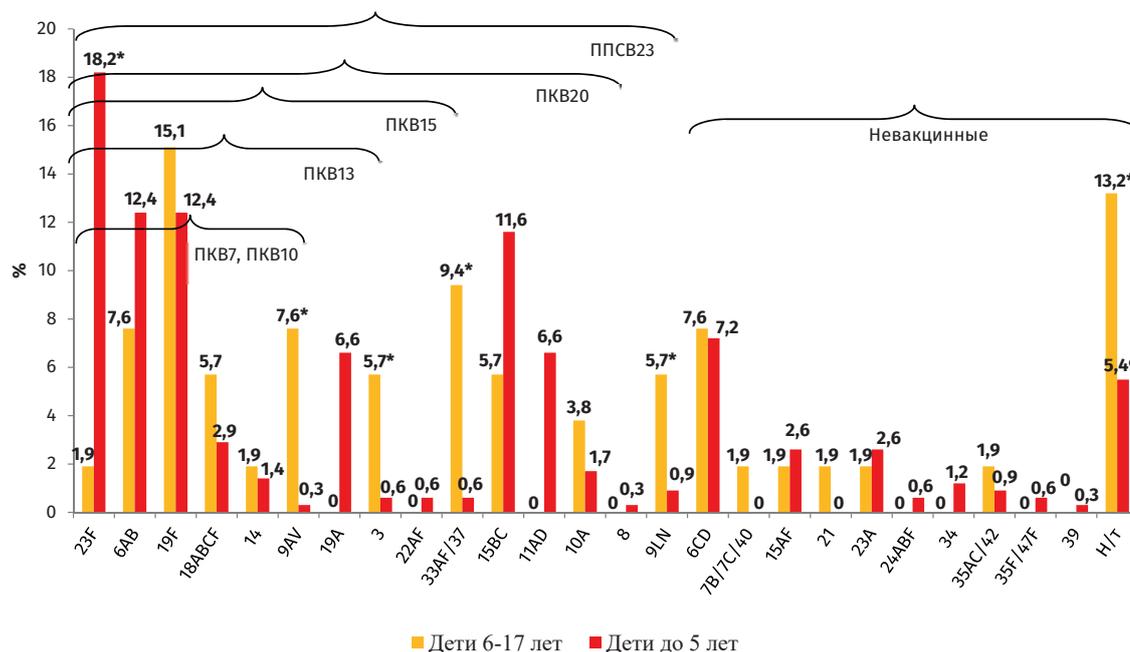


Рисунок 8.

Распределение серотипов *Streptococcus pneumoniae* у здоровых детей в возрасте 6–17 лет (n = 53) и детей до 5 лет (n = 346); * – различия статистически достоверны.

Figure 7.

Distribution of pneumococcal serotypes in healthy children 6–17 (n = 53) and ≤ 5 (n = 346) years of age. *statistically significant differences. ≤ 5 and 6–17 years of age.

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 9). 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 19A.

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 пневмококковой полисахаридной вакцины (ППСВ). Среди детей, привитых ПКВ13, серотиповое соответствие снизилось в 3–3,5 раза

для конъюгированных вакцин и в 1,8 раза для ППСВ (рисунок 9).

Полученные данные свидетельствуют о значительном изменении серотипового пейзажа пневмококков на фоне массовой иммунизации. В настоящее время лишь 1/2–1/3 серотипов, обнаруживаемых у бактерионосителей, соответствует составу пневмококковых конъюгированных вакцин, зарегистрированных в Российской Федерации – 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 8).

Заключение

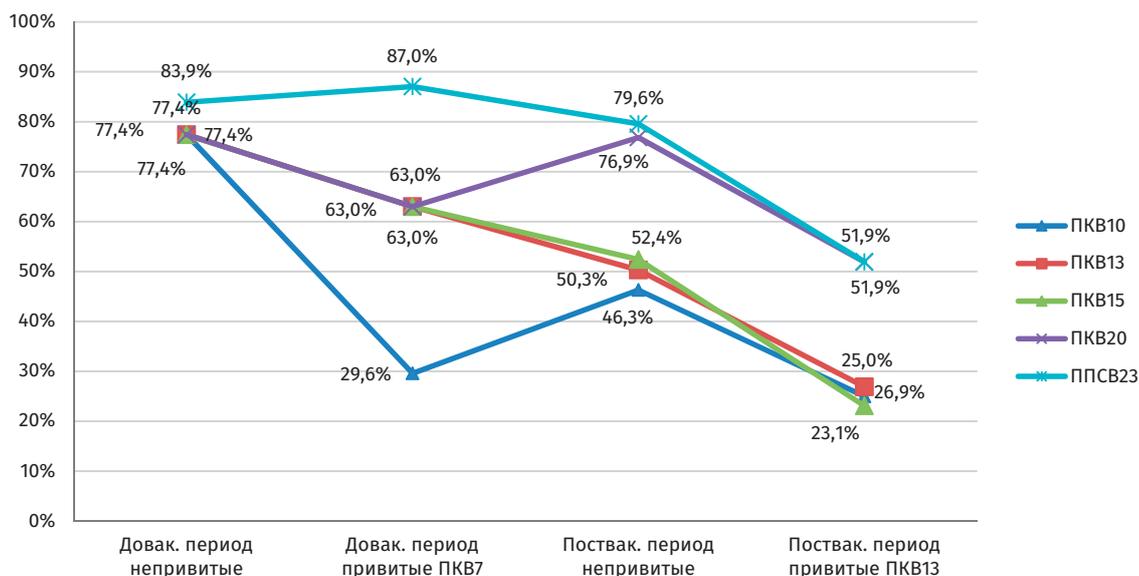
Вакцинация конъюгированными пневмококковыми вакцинами приводит к снижению распространенности носительства *Streptococcus*

Рисунок 9.

Динамика соответствия серотипов *Streptococcus pneumoniae* у здоровых детей в возрасте до 5 лет серотиповому составу пневмококковых вакцин в зависимости от периода наблюдения и вакцинального статуса.

Figure 9.

Correspondence between pneumococcal serotypes in healthy children ≤ 5 years of age and vaccinal serotypes.



pneumoniae в популяции с одновременным эффектом смены преобладающих серотипов возбудителя. «Замещение серотипов» более выражено среди привитых детей, нежели в старших возрастных группах.

Современная эпидемическая ситуация в отношении пневмококковой инфекции в Российской Федерации и неравнозначность серотипо-

вого пейзажа *Streptococcus pneumoniae* в различных субъектах и возрастных группах требуют внедрения в систему эпидемиологического надзора микробиологического мониторинга с целью своевременной коррекции существующих подходов к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций.

Литература :

- Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, Porat N, Shainberg B, Pinco E, Keller N, Rubinstein E. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis*. 2004;38(5):632-639. <https://doi.org/10.1086/381547>
- Kelly MS, Surette MG, Smieja M, Rossi L, Luinstra K, Steenhoff AP, Goldfarb DM, Pernica JM, Arscott-Mills T, Boiditswe S, Mazhani T, Rawls JF, Cunningham CK, Shah SS, Feemster KA, Seed PC. Pneumococcal Colonization and the Nasopharyngeal Microbiota of Children in Botswana. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(11):1176-1183. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002174>
- Streptococcus pneumoniae*. *Centers for Disease Control and Prevention*. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/streptococcus-pneumoniae.html>. Accessed : November 6, 2021.
- Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *The Lancet. Infectious diseases*. 2004;4(3):144-154. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)00938-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)00938-7)
- Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction : A systematic review of the literature. *Vaccine*. 2017;35(22):2882-2891. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.032>
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Козлов Р.С., Костинов М.П., Королёва И.С., Рудакова А.В., Сидоренко С.В., Таточенко В.К., Харит С.Р., Федосеенко М.В., Вишняева Е.А., Селимзянова Л.Р. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(3):200-211. <https://doi.org/10.15690/pf.v15i3.1899>
- File TM Jr. *Streptococcus pneumoniae* and community-acquired pneumonia: a cause for concern. *The American journal of medicine*. 2004;117(suppl 3A):39S-50S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.07.007>
- Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Бикмиева А.В., Авдеев С.Н., Драпкина О.М., Игнатова Г.Л., Демко И.В., Жестков А.В. Вакцинопрофилактика взрослого населения против пневмококковой инфекции. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2019;64(1-2):37-43. <https://doi.org/10.24411/0235W2990W2019W10007>
- Приказ Минздрава РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ от 21.03.2014 N 125Н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Ссылка активна на 11.11.2021. <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=379483>
- Костинов М.П., Елагина Т.Н., Филатов Н.Н., Костинова А.М. Ожидаемые эпидемиологический и клинический эффекты вакцинации против пневмококковой инфекции в России. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018;7(2):107-114. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-12013>
- Брико Н.И., Коршунов В.А., Ломоносов К.С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(1):28-42. <https://doi.org/10.15690/vramn1404>
- Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, Konradsen HB, Nahm MH. Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future. *Clinical microbiology reviews*. 2015;28(3):871-899. <https://doi.org/10.1128/CMR.00024-15>
- Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhon MA, Cherian T, Levine OS, Whitney CG, O'Brien KL, Moore MR. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Medicine*. 2013;10(9):e1001517. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001517>
- MP 4.2.0114-16. *Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии*. Москва : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии, 2016. Ссылка активна на 11.11.2021. <https://docs.cntd.ru/document/456092897> MR 4.2.0114-16

15. Coskun-Ari FF, Guldemir D, Durmaz R. One-step multiplex PCR assay for detecting *Streptococcus pneumoniae* serogroups/types covered by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). *PLoS One*. 2012;7(12):e50406. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050406>
16. Streptococcus Laboratory. *Conventional PCR serotype deduction protocols*. Centers for Disease Control and Prevention July 23, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/streplab/pneumococcus/resources.html>. Accessed : November 6, 2021.
17. Sidorenko S, Rennert W, Lobzin Y, Briko N, Kozlov R, Namazova-Baranova L, Tsvetkova I, Ageevets V, Nikitina E, Ardysheva A, Bikmieva A, Bolgarova E, Volkova M, Verentsova I, Girina A, Gordeeva N, Demko I, Dushchenko A, Evseeva G, Zharkova L, Yelistratova T, Zakharova J, Ivakhnishina N, Zubova E, Kalinogorskaya O, Klimashina A, Kozeeva T, Kraposhina A, Krechikova O, Mamaeva M, Nagovitsyna E, Protasova I, Semerikov V, Sokolova N, Soloveva I, Strelnikova N, Telepneva R, Feldblum I, Kholodok G, Chagaryan A, Sheglinkova N. 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(1):114914. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114914>
18. Levy C, Ouldali N, Caeymaex L., Angoulvant F, Varon E., Cohen R. Diversity of serotype replacement after pneumococcal conjugate vaccine implementation in Europe. *The Journal of paediatrics*. 2019;213:252-253.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.07.057>
19. *Invasive pneumococcal disease – Annual epidemiological report for 2017*. European Centre for Disease Prevention and Control. May 2019. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017>. Accessed : November 6, 2021.
20. Navarro-Torné A, Dias JG, Hruha F, Lopalco PL, Pastore-Celentano L, Gauci AJ; Invasive Pneumococcal Disease Study Group. Risk factors for death from invasive pneumococcal disease, Europe, 2010. *Emerging infectious diseases*. 2015;21(3):417-425. <https://doi.org/10.3201/eid2103.140634>
21. WHO. *SAGE evidence to recommendation framework*. Pneumococcal conjugate vaccine PICO 2: product choice impact. Available at: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/recommendation_table_PCV_product_choice_impact.pdf?ua=1. Accessed : November 6, 2021.
22. Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010-2013 гг. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2015;60(1-2):10-18.
23. Романенко В.В., Бейкин Я.Б., Сомова А.В., Сбитнева Н.Н., Рожкова Т.В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(3):33-38. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-3-33-38>
24. Mayanskiy N, Kulichenko T, Alyabieva N, Brzhozovskaya E, Ponomarenko O, Savinova T, Lazareva A. Changing serotype distribution and resistance patterns among pediatric nasopharyngeal pneumococci collected in Moscow, 2010-2017. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;94(4):385-390. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.02.010>

References:

1. Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, Porat N, Shainberg B, Pinco E, Keller N, Rubinstein E. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis*. 2004;38(5):632-639. <https://doi.org/10.1086/381547>
2. Kelly MS, Surette MG, Smieja M, Rossi L, Luinstra K, Steenhoff AP, Goldfarb DM, Pernica JM, Arscott-Mills T, Boiditswe S, Mazhani T, Rawls JF, Cunningham CK, Shah SS, Feemster KA, Seed PC. Pneumococcal Colonization and the Nasopharyngeal Microbiota of Children in Botswana. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(11):1176-1183. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002174>
3. *Streptococcus pneumoniae*. *Centers for Disease Control and Prevention*. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/streptococcus-pneumoniae.html>. Accessed : November 6, 2021.
4. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet. Infect Dis*. 2004;4(3):144-154. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)00938-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)00938-7)
5. Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction : A systematic review of the literature. *Vaccine*. 2017;35(22):2882-2891. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.032>
6. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Briko NI, Lobzin YuV, Kozlov RS, Kostinov MP, Koroleva IS, Rudakova AV, Sidorenko SV, Tatchenko VK, Kharit SM, Fedoseenko MV, Vishneva EA, Selimzyanova LR. Vaccine Prevention of pneumococcal infection in children. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(3):200-211. (In Russ). <https://doi.org/10.15690/pf.v15i3.1899>
7. File TM Jr. *Streptococcus pneumoniae* and community-acquired pneumo-nia: a cause for concern. *Am J Med*. 2004;117 Suppl 3A(3):39S-50S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.07.007>
8. Briko NI, Feldblum IV, Bikmieva AV, Avdeev SN, Drapkina OM, Ignatova GL, Demko IV, Gestkov AV. Vaccine prophylaxis of the adult population against pneumococcal infection. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(1-2):37-43. (In Russ). <https://doi.org/10.2441/10235W2990W2019W10007>
9. Prikaz Minzdrava RF ot 21.03.2014 N 125N «Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidem-icheskim pokazaniyam». (In Russ.) Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=379483>. Accessed: November 10, 2020.
10. Kostinov MP, Elagina TN, Filatov NN, Kostinova AM. Expected epidemiologi-cal and clinical effects of vaccination against pneumococcal infection in Russia. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018;7(2):107-114. (In Russ). <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-12013>
11. Briko NI, Korshunov VA, Lomonosov KS. Pneumococcal infection in Russia: state of the issue. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021;76(1):28-42. (In Russ). <https://doi.org/10.15690/vramn1404>
12. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, Konradsen HB, Nahm MH. Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future. *Clin microbiol rev*. 2015;28(3):871-899. <https://doi.org/10.1128/CMR.00024-15>
13. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhon MA, Cherian T, Levine OS, Whitney CG, O'Brien KL, Moore MR. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001517. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001517>
14. *Laboratornaya diagnostika vnebol'nichnoy pnevmonii pneumokokkovoy etiologii*. Moskva : Federal'nyy tsentr gigieny i epidemiologii, 2016. (In Russ). Available at: <https://docs.cntd.ru/document/456092897> MR 4.2.0114-16. Accessed : November 6, 2021.
15. Coskun-Ari FF, Guldemir D, Durmaz R. One-step multiplex PCR assay for detecting *Streptococcus pneumoniae* serogroups/types covered by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). *PLoS One*. 2012;7(12):e50406. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050406>
16. Streptococcus Laboratory. *Conventional PCR serotype deduction protocols*. Centers for Disease Control and Prevention July 23, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/streplab/pneumococcus/resources.html>. Accessed : November 6, 2021.
17. Sidorenko S, Rennert W, Lobzin Y, Briko N, Kozlov R, Namazova-Baranova L, Tsvetkova I, Ageevets V, Nikitina E, Ardysheva A, Bikmieva A, Bolgarova E, Volkova M, Verentsova I, Girina A, Gordeeva N, Demko I, Dushchenko A, Evseeva G, Zharkova L, Yelistratova T, Zakharova J, Ivakhnishina N, Zubova E, Kalinogorskaya O, Klimashina A, Kozeeva T, Kraposhina A, Krechikova O, Mamaeva M, Nagovitsyna E, Protasova I, Semerikov V, Sokolova N, Soloveva I, Strelnikova N, Telepneva R, Feldblum I, Kholodok G, Chagaryan A, Sheglinkova N. 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. *Diagn microbiol Infect Dis.* 2020;96(1):114914. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114914>
18. Levy C, Ouldali N, Caeuymaex L., Angoulvant F, Varon E., Cohen R. Diversity of serotype replacement after pneumococcal conjugate vaccine implementation in Europe. *J Paediatr.* 2019;213:252-253.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.07.057>
 19. *Invasive pneumococcal disease – Annual epidemiological report for 2017.* European Centre for Disease Prevention and Control. May 14, 2019. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017>. Accessed : November 6, 2021.
 20. Navarro-Torné A, Dias JG, Hruha F, Lopalco PL, Pastore-Celentano L, Gauci AJ; Invasive Pneumococcal Disease Study Group. Risk factors for death from invasive pneumococcal disease, Europe, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(3):417-425. <https://doi.org/10.3201/eid2103.140634>
 21. WHO. SAGE evidence to recommendation framework. Pneumococcal conjugate vaccine PICO 2: product choice impact. Available at: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/recommendation_table_PCv_product_choice_impact.pdf?ua=1. Accessed : November 6, 2021.
 22. Kalinogorskaya OS, Belanov SS, Volkova MO, Gostev VV, Sidorenko SV. Antibiotic resistance and serotype pattern of Streptococcus pneumoniae isolated from children in St. Petersburg in 2010-2013. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2015;60(1-2):10-18. (In Russ).
 23. Romanenko VV, Beikin YaB, Somova AV, Sbitneva NN, Rozhkova T.V. Serological characteristics of pneumococci isolated from children with acute otitis media in Sverdlovsk Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017;16(3):33-38. (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-3-33-38>
 24. Mayanskiy N, Kulichenko T, Alyabieva N, Brzhozovskaya E, Ponomarenko O, Savinova T, Lazareva A. Changing serotype distribution and resistance patterns among pediatric nasopharyngeal pneumococci collected in Moscow, 2010-2017. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;94(4):385-390. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.02.010>

Сведения об авторах

Протасова Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии имени доцента Б. М. Зельмановича, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи.

ORCID: 0000-0001-6521-8615

Сидоренко Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.

ORCID: 0000-0003-3550-7875

Фельдблюм Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи.

ORCID: 0000-0003-4398-5703

Бакhareва Наталья Васильевна, врач-эпидемиолог Красноярского краевого Центра профилактики и борьбы со СПИД; главный внештатный специалист-эпидемиолог министерства здравоохранения Красноярского края, (660049, Россия, г. Красноярск, ул. Карла Маркса, д. 45, стр. 1).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, сбор материала.

ORCID: 0000-0003-2868-1509

Статья поступила: 08.11.2021 г.

Принята в печать: 30.11.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Irina N. Protasova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-6521-8615

Prof. Sergey V. Sidorenko, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases (9, Professora Popova Street, St. Petersburg, 197022, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0003-3550-7875

Prof. Irina V. Feldblum, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology and Hygiene, Vagner Perm State Medical University (26, Petropavlovskaya Street, Perm, 614990, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4398-57030

Dr. Natalia V. Bakhareva, MD, Epidemiologist, Krasnoyarsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS; Expert, Ministry of Public Health of Krasnoyarsk Region (45/1, Karl Marx Street, Krasnoyarsk, 660049, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected the data.

ORCID: 0000-0003-2868-1509

Received: 08.11.2021

Accepted: 30.11.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.