

Динамика серотипового пейзажа *Streptococcus pneumoniae* у детей за период 2016–2022 годов

И.Н. Протасова¹, И.В. Фельдблюм², Н.В. Бахарева³, Л.В. Зиновьева⁴, С.В. Сидоренко⁵

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

² Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия;

³ Красноярский краевой Центр профилактики и борьбы со СПИД, Красноярск, Россия;

⁴ Красноярская городская детская больница № 8, Красноярск, Россия;

⁵ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Изменения серотипового пейзажа пневмококков, происходящие на фоне рутинной иммунизации детей пневмококковыми вакцинами, обуславливают необходимость проведения микробиологического мониторинга.

Цель исследования — охарактеризовать изменения серотиповой структуры пневмококков, полученных от здоровых детей дошкольного возраста, в период с 2016 по 2022 год.

Материалы и методы. В ходе многоцентровых исследований (2016–2018 и 2020–2022 годы) обследовано 1250 здоровых детей в возрасте до 6 лет, посещающих детские сады. Назофарингеальные изоляты пневмококка ($n=265$) получены с использованием бактериологического метода. Определение серотипа *Streptococcus pneumoniae* проводилось с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. В течение 2016–2018 годов распространённость носительства пневмококка снизилась с 27,3 до 17,3%, а к 2022 году вновь возросла (25,6%). При этом соответствие серотипов *S. pneumoniae* антигенному составу 13-валентной пневмококковой вакцины снизилось с 48,8 до 9,4%; составу 20-валентной вакцины — с 75,6 до 39,1%. Удельный вес «невакцинных» типов пневмококка, соответственно, возрос с 22% в 2016 году до 61% в 2022 году. Среди «невакцинных» серотипов / серогрупп преобладали 15AF, 6CD, 23A и 35F/47F; также обнаруживались новые, не встречавшиеся ранее варианты — 23B и 35B. Серотипы, входящие в состав 13-валентной конъюгированной вакцины, выявлялись, как правило, среди непривитых детей и были представлены вариантами 19F, 6A и 6B, 23F. На протяжении всего периода наблюдения с высокой частотой обнаруживались пневмококки серотипов / серогрупп 15BC, 11AD и 10A.

Заключение. В течение 2016–2022 годов вследствие элиминации значительной части «вакцинных» серотипов *S. pneumoniae* произошло существенное снижение соответствия циркулирующих вариантов возбудителя антигенному составу применяемых конъюгированных вакцин. При этом новые, выявляющиеся с высокой частотой сероварианты не входят в состав существующих пневмококковых вакцин, что обуславливает необходимость создания новых иммунобиологических препаратов.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*; серотипы; носительство; дети.

Как цитировать

Протасова И.Н., Фельдблюм И.В., Бахарева Н.В., Зиновьева Л.В., Сидоренко С.В. Динамика серотипового пейзажа *Streptococcus pneumoniae* у детей за период 2016–2022 годов // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2024. Т. 29, № 2. С. 00-00-. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID627518>

Статья поступила: 27.02.2024

Статья одобрена: 04.04.2024

Опубликована online: 16.04.2024

Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* serotype structure in children for the period 2016–2022

Irina N. Protasova¹, Irina V. Feldblum², Natalia V. Bakhareva³, Ludmila V. Zinovieva⁴, Sergey V. Sidorenko⁵

¹ Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

² Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia;

³ Krasnoyarsk Regional Center for AIDS Prevention and Control, Krasnoyarsk, Russia;

⁴ Krasnoyarsk City Children's Hospital No. 8, Krasnoyarsk, Russia;

⁵ Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The need for microbiological monitoring of the distribution of pneumococcal serotypes is associated with changes that occur during routine immunization of children with pneumococcal vaccines.

AIM: To characterize the changes in the serotype structure of *Streptococcus pneumoniae* obtained from healthy preschool children from 2016 to 2022.

MATERIALS AND METHODS: 1250 healthy children under 6 years of age attending kindergartens were examined in multicenter studies (2016–2018 and 2020–2022). Nasopharyngeal pneumococcal isolates (n=265) were obtained using the culture method. Determination of *S. pneumoniae* serotype was carried out using PCR.

RESULTS: During 2016–2018, the prevalence of pneumococcal carriage was decreased from 27.3 to 17.3%, and by 2022 it was increased again to 25.6%. At the same time, the correspondence of *S. pneumoniae* serotypes to the antigenic composition of the 13-valent pneumococcal vaccine was decreased from 48.8 to 9.4%, and to the composition of the 20-valent vaccine – from 75.6 to 39.1%. The proportion of “non-vaccine” types of pneumococcus, accordingly, increased from 22% in 2016 to 61% in 2022. Among the “non-vaccine” serotypes/groups, 15AF, 6CD, 23A and 35F/47F were predominated, and new variants were also discovered: 23B and 35B. The serotypes included in the 13-valent conjugate vaccine were detected, as a rule, among unvaccinated children and were represented by variants 19F, 6A and 6B, 23F. Throughout the observation period, pneumococci of serotypes/groups 15BC, 11AD and 10A were detected with high frequency.

CONCLUSIONS: due to the elimination of a significant part of *S. pneumoniae* “vaccine” serotypes in 2016–2022, there was a significant decrease in the compliance of circulating variants with the antigenic composition of pneumococcal conjugate vaccines. At the same time, new types that are detected with high frequency are not included in existing pneumococcal vaccines which necessitates the creation of new immunobiological drugs for pneumococcal infection prevention.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*; serotypes; carriage; children.

To cite this article

Protasova IN, Feldblum IV, Bakhareva NV, Zinovieva LV, Sidorenko SV. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* serotype structure in children for the period 2016–2022. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2024;29(2):??-??. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID627518>

Received: 27.02.2024

Accepted: 04.04.2024

Published online: 16.04.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Пневмококковая инфекция представляет собой группу повсеместно распространённых антропонозных заболеваний с аэрозольным механизмом передачи возбудителя (*Streptococcus pneumoniae*), характеризующихся многообразием клинических проявлений от асимптомного (носительство) до инвазивных генерализованных форм инфекции, обуславливающих высокую летальность (менингит, бактериемия) [1].

В настоящее время описано более 100 серовариантов *S. pneumoniae*, различающихся по химической структуре полисахаридного капсульного антигена, при этом спектр эпидемиологически актуальных серотипов характеризуется изменчивостью [2]. Значимым фактором, влияющим на распространённость и этиологическую значимость тех или иных серотипов, является проводимая в рамках национального календаря профилактических прививок иммунизация детей с применением конъюгированных вакцин, содержащих полисахариды капсулы *S. pneumoniae*, играющие важную роль в колонизации, проявлении вирулентности и индукции серотип-специфического иммунного ответа в организме человека [3–6]. Применяемая с 2015 года в Российской Федерации в рамках национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям 13-валентная конъюгированная вакцина (ПКВ13) содержит капсульные полисахариды пневмококков 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F серотипов, индивидуально конъюгированных с белком-носителем CRM197 [7]. Учитывая длительность применения ПКВ13 (с 2014 года по настоящее время) для рутинной иммунизации детей, а также взрослых, относящихся к группам риска, можно предположить наличие значительных изменений серотипового состава пневмококков, произошедших за истекший период.

Цель исследования — изучить распространённость носительства и серотиповой пейзаж изолятов *S. pneumoniae*, полученных от детей дошкольного возраста (основного резервуара возбудителя), в динамике, с 2016 по 2022 годы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках международного многоцентрового проспективного исследования «SAPIENS» [8] обследовано 1250 здоровых детей из организованных коллективов г. Красноярска (детских садов) в возрасте до 6 лет, отобранных методом случайной выборки (ошибка выборки составила 2,75% при доверительном уровне 95%).

У обследуемых однократно забирались назофарингеальные мазки с помощью зонд-тампонов с жидкой транспортной средой Эймса. Культивирование *S. pneumoniae* проводилось на колумбийском агаре с добавлением крови барана (5%), налидиксовой кислоты и колистина (готовый агар производства ООО «Средофф») в капнофильных условиях с использованием газогенераторных пакетов «Кампилогаз». Идентификация пневмококков осуществлялась на основании культуральных свойств, тестов с оптохином и желчью, а также ПЦР-детекции генов *crpA* и *lytA* [9]. Определение серотипа проводилось с помощью мультиплексной ПЦР [10].

КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

Критериями включения: постоянное посещение ребёнком детского организованного коллектива (детского сада); возраст от 0 до 6 лет включительно; наличие информированного согласия, подписанного родителем или законным представителем; отсутствие признаков инфекционных заболеваний на момент обследования.

Критерии невключения: несоответствие возрастным критериям, указанным выше; отказ от подписания информированного согласия родителями или опекунами.

Критерии исключения: наличие признаков острого инфекционного заболевания на момент обследования.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первая часть исследования проведена в течение 2020–2022 годов, вторая часть — в 2022 году.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Исследование одобрено этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 69/2016 от 28.04.2016) и Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований (протокол № 1 от 17.01.2020).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи пакета программ STATISTICA10.0.1011. Качественные признаки рассчитывались в виде долей (%), количественные — в виде средних значений и стандартных отклонений. Характер распределения признаков оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. В случае подтверждения нормальности распределения для сравнения групп использовался *t*-критерий Стьюдента, при отсутствии нормальности — критерий Манна–Уитни (при сравнении количественных признаков) или хи-квадрат (χ^2) (при сравнении качественных признаков). Уровнем статистической значимости различий считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ОБЪЕКТЫ (УЧАСТНИКИ) ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст обследуемых составил $4,12 \pm 0,97$ года. При разделении обследуемых на группы в соответствии с периодами исследования (годы) выявлено, что дети, обследованные в 2022 году, были младше обследованных ранее (табл. 1). При оценке состояния привитости в анализируемый период отмечался рост числа и удельного веса детей, привитых в соответствии со схемой, при одновременном снижении доли непривитых и привитых однократно. Таким образом, в 2022 году большая часть детей (68,8%) была привита против пневмококковой инфекции 3-кратно, согласно национальному календарю, а удельный вес непривитых детей составил лишь 4,8% (см. табл. 1).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространённость носительства пневмококка, снизившись на 10% к 2018 году, возросла к 2022 году на 8,3%, составив 25,6% (см. табл. 1).

При оценке соответствия циркулирующих серотипов *S. pneumoniae* антигенному составу пневмококковых вакцин установлено, что в 2022 году лишь 9,4% выделенных культур относились к серотипам, входящим в состав ПКВ13, применяемой для рутинной иммунизации детей грудного и раннего возраста (табл. 2). Также отмечалось прогрессирующее снижение перекрытия серотипов ПКВ20 и ППСВ23 (23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины, рекомендуемой к применению у детей старше 2 лет и взрослых) с одновременным ростом удельного веса вариантов *S. pneumoniae*, не входящих в состав существующих вакцин, — так называемых «невакцинных» (см. табл. 2).

Детальный анализ серотипового пейзажа *S. pneumoniae* показал, что в период с 2016 по 2018 год преобладающими вариантами являлись «вакцинные» 19F, 6A и 6B, 23F, а в 2022 году данные серотипы обнаруживались лишь в единичных случаях (рис. 1). Циркуляция пневмококков 11-й и 15-й серогрупп (11AD и 15BC), а также серотипа 10A сохранялась на протяжении всего анализируемого периода. Обращает внимание значительное увеличение в 2022 году доли «невакцинных» серотипов/серогрупп 15AF, 6CD, 23A, 35F/47F и появление новых, не встречавшихся ранее вариантов — 23B и 35B (см. рис. 1).

При анализе серотипового пейзажа *S. pneumoniae* в зависимости от состояния привитости было выявлено, что у детей, привитых 3-кратно, в 5,8% случаев обнаруживались серотипы, входящие в состав ПКВ13 (ПКВ13-серотипы). Наиболее часто выявлялись серотипы 6A, 6B и 19A (табл. 3). Установлено, что почти в половине случаев (45,5%) у носителей ПКВ13-серотипов имело место несоблюдение сроков проведения вакцинирующих и ревакцинирующих прививок (позднее начало вакцинации, несоблюдение интервалов между прививками). Серотипы, входящие в состав ПКВ15 и ПКВ20, а также «невакцинные» выявлялись, в основном у обследованных в 2022 году (см. табл. 3); общая частота их выявления у 3-кратно привитых детей составила 22,5%.

У детей, привитых 2-кратно, ПКВ13-серотипы не выявлялись. В 13,5% случаев обнаруживались ПКВ20-серотипы, а также «невакцинные» (см. табл. 3).

В группе детей, привитых однократно, частота выявления ПКВ13-серотипов составила 3% с преобладанием *S. pneumoniae* 6A, 6B и 19F, при этом дополнительные типы, входящие в состав ПКВ15 и ПКВ20, а также «невакцинные» выявлялись в 12% случаев (см. табл. 3).

Максимальная частота выявления ПКВ13-серотипов (11,3%) наблюдалась в группе непривитых детей, при этом в отличие от других групп отмечалось их значительное разнообразие. Дополнительные и «невакцинные» типы пневмококка выявлялись в 12,4%, но их разнообразие, в сравнении с другими группами, также было максимальным (см. табл. 3).

Необходимо отметить, что 4 из 13 серотипов, входящих в состав ПКВ13, — 1, 4, 5 и 7F — не выявлялись у обследуемых детей. Крайне редко обнаруживались серотипы / серогруппы, дополнительно входящие в состав ПКВ15 (22AF и 33AF/37), а также ППСВ23 (9LN и 17F). Вместе с тем отмечалась высокая частота выявления «невакцинных» серовариантов *S. pneumoniae*, таких как 15AF, 23A, 34, 35F/47F и 6CD.

ОБСУЖДЕНИЕ

РЕЗЮМЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

В течение 2016–2022 годов среди здоровых организованных бактерионосителей в возрасте до 6 лет произошли изменения серотипового пейзажа *S. pneumoniae*: значительное снижение удельного веса серовариантов, входящих в состав существующих пневмококковых вакцин (ПКВ13, ПКВ15, ПКВ20, ППСВ23), с одновременным увеличением доли «невакцинных» изолятов. Распространённость носительства пневмококка, снизившись в период 2016–2018 годов с 27,3 до 17,3%, возросла к 2022 году до 25,6%.

ОБСУЖДЕНИЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Микробиологический мониторинг распространённости и спектра серотипов циркулирующих штаммов *S. pneumoniae* необходим как для прогнозирования эффективности иммунизации, так и для контроля происходящего «замещения серотипов» [11]. Типичным примером «замещения серотипов» может служить рост заболеваемости инвазивными формами пневмококковой инфекции, вызванными серотипом 19A, у детей, вакцинированных ПКВ7 и ПКВ10 [12]. Внедрение ПКВ13 также привело к распространению во всем мире серовариантов пневмококка, не входящих в состав ПКВ13: 22F, 12F, 33F, 24F, 15C, 15B, 23B, 10A и 38 [13]. Исследования, проведённые в последние годы в странах Азии, выявили преобладание не-ПКВ13 и «невакцинных» типов *S. pneumoniae* при инвазивных (22F, 11A, 10A; 34, 23A, 35B) [14] и неинвазивных (15BC, 11AD, 10A; 23A, 34, 15AF, 21, 35B, 31, 33FA/37) [4, 15] клинических формах пневмококковой инфекции.

По данным исследований, проведённых в различных регионах Российской Федерации, преобладающими серотипами / серогруппами *S. pneumoniae* при назофарингеальном носительстве у детей в последние годы являлись 15AF, 6, 11AD, 23A, 9LN и 16F [16, 17]. Охват выявленных серотипов ПКВ13 снизился с 59,2% в 2016–2018 годах до 24,8% в 2020–2023 годах, а ПКВ20 — с 73,7 до 46,4% соответственно [16].

По нашим данным соответствие выявляемых серотипов *S. pneumoniae* антигенному составу ПКВ13 критически снизилось: с 48,8% в 2016 году [15] до 9,4% в 2022 году. При этом преобладающими не-ПКВ13 серотипами / серогруппами, циркулирующими среди здоровых организованных детей г. Красноярска, явились 15BC, 11AD и 10A. Среди «невакцинных» лидировали 15AF, 6CD, 23A, 35F/47F. Вместе с тем основным резервуаром не-ПКВ13 и «невакцинных» типов выступали дети, привитые 3-кратно в соответствии с национальным календарем.

Снижение серотипового соответствия выявленных изолятов *S. pneumoniae* составу ПКВ20 составило 36,5% (с 75,6% в 2016 году до 39,1% в 2022 году).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно данным, представленным в нашей работе, и данным о серотиповом пейзаже пневмококков у детей-бактерионосителей в Российской Федерации в целом, существующие в настоящее время пневмококковые конъюгированные вакцины не покрывают большую часть циркулирующих серотипов *S. pneumoniae*. Данное обстоятельство, с одной стороны, диктует необходимость создания вакцин для профилактики пневмококковой инфекции с учётом имеющихся антигенных особенностей популяции возбудителя, а с другой стороны, позволяет прогнозировать рост заболеваемости различными клиническими формами инфекции, вызванными «невакцинными» серовариантами пневмококка.

Вариант заключения от 31.03.2024, исправленный по замечанию рецензента:

Таким образом, согласно полученным нами данным, циркулирующие серотипы *S. pneumoniae* в большинстве своем не соответствуют антигенному составу существующих в настоящее время пневмококковых конъюгированных вакцин. Данное обстоятельство позволяет прогнозировать рост заболеваемости различными клиническими формами

инфекции, вызванными «невакцинными» серовариантами пневмококка. Для получения более полной информации необходим динамический контроль серотипов и эпидемических клонов *S. pneumoniae* как на региональном, так и общероссийском уровне.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа проводилась в рамках многоцентрового международного проспективного эпидемиологического исследования особенностей пневмококковой инфекции «SAPIENS» (2016–2018 и 2020–2022 годы), спонсором которого являлся благотворительный фонд Ростроповича–Вишневецкой «Во имя здоровья и будущего детей».

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: И.Н. Протасова — проведение микробиологических исследований, статистический анализ данных, написание текста; И.В. Фельдблюм — концепция статьи, редактирование; Н.В. Бахарева — организация сбора материала, анализ данных, редактирование; Л.В. Зиновьева — сбор материала; С.В. Сидоренко — концепция и дизайн исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The research was carried out as part of a multicenter international prospective epidemiological study of the characteristics of pneumococcal infection “SAPIENS” (2016–2018 and 2020–2022), sponsored by the Rostropovich–Vishnevskaya foundation “For the health of children”.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors’ contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the article, acquisition, analysis, interpretation of the research data, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. I.N. Protasova — microbiological research, data analysis, writing the text; I.V. Feldblum — concept of the study, editing; N.V. Bakhareva — organizing the collection material, data analysis, editing; L.V. Zinovieva — data collection; S.V. Sidorenko — study concept and design.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Адыева М.Х., Баранов А.А., и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых. Методические рекомендации // Профилактическая медицина. 2023. Т. 26, № 9-2. С. 3–23. doi: 10.17116/profmed2023260923
2. Ganaie F., Maruhn K., Li C., et al. Structural, genetic, and serological elucidation of *Streptococcus pneumoniae* serogroup 24 serotypes: discovery of a new serotype, 24C, with a variable capsule structure // J Clin Microbiol. 2021. Vol. 59, N 7. P. e0054021. doi: 10.1128/JCM.00540-21
3. Huang H., Lin C.-Y., Chiu N.-C., et al. Antimicrobial susceptibility and serotype replacement of *Streptococcus pneumoniae* in children before and after PCV13 introduction in Taiwan // J Microbiol Immunol Infect. 2023. Vol. 56, N 2. P. 299–310. doi: 10.1016/j.jmii.2022.08.018
4. Yokota S.-I., Tsukamoto N., Sato T., et al. Serotype replacement and an increase in non-encapsulated isolates among community-acquired infections of *Streptococcus pneumoniae* during post-vaccine era in Japan // IJID Reg. 2023. Vol. 8. P. 105–110. doi: 10.1016/j.ijregi.2023.07.002
5. Janssens E., Flamaing J., Vandermeulen C., et al. The 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20): expected added value // Acta Clin Belg. 2023. Vol. 78, N 1. P. 78–86. doi: 10.1080/17843286.2022.2039865
6. Abdul Rahman N.A., Mohd Desa M.N., Masri S.N., et al. The molecular approaches and challenges of *Streptococcus pneumoniae* serotyping for epidemiological surveillance in the Vaccine Era // Pol J Microbiol. 2023. Vol. 72, N 2. P. 103–115. doi: 10.33073/pjm-2023-023
7. Превенар 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная) (Prevenar) // Регистр лекарственных средств России

[интернет]. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/prevenar-13-vakcina-pnevmokokkovaya-polisaxaridnaya-konyugirovannaya-adsorbirovannaya-trinadcativalentnaya-42222>

8. 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 // *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020. Vol. 96, N 1. P. 114914. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114914

9. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии: Методические рекомендации. М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. 64 с.

10. Streptococcus Laboratory // Centers for Disease Control and Prevention [интернет]. Режим доступа: <https://www.cdc.gov/streplab/pneumococcus/resources.html>

11. John J. The remaining challenges to laboratory-based surveillance of invasive pneumococcal disease // *Indian Pediatr*. 2015. Vol. 52, N 3. P. 199–200. doi: 10.1007/s13312-015-0606-1

12. Beall B.W., Gertz R.E., Hulkower R.L., et al. Shifting genetic structure of invasive serotype 19A pneumococci in the United States // *J Infect Dis*. 2011. Vol. 203, N 10. P. 1360–1368. doi: 10.1093/infdis/jir052

13. Balsells E., Guillot L., Nair H., Kyaw M.H. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 5. P. e0177113. doi: 10.1371/journal.pone.0177113

14. Kim G.R., Kim E.-Y., Kim S.H., et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive pneumococcal disease in Korea between 2017 and 2019 after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine // *Ann Lab Med*. 2023. Vol. 43, N 1. P. 45–54. doi: 10.3343/alm.2023.43.1.45

15. 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*. 2022. Т. 6, № 4. С. 54–66. doi: 10.23946/2500-0764-2021-6-4-54-66

16. Сидоренко С.В., Лобзин Ю.В., Реннерт В., и др. Изменения в серотиповом составе *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих среди детей в Российской Федерации, после внедрения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины // *Журнал инфектологии*. 2023. Т. 15, № 2. С. 6–13. doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-2-6-13

17. Тюрин Ю.А., Баязитова Л.Т., Исаева Г.Ш. Молекулярно-генетическая идентификация и типирование пневмококков в биообразцах, полученных от организованных детей в Республике Татарстан // *Бактериология*. 2021. Т. 6, № 3. С. 71. EDN: AJQXAC

REFERENCES

1. Avdeev SN, Alyeva MH, Baranov AA, et al. Federal Clinical Guidelines on Vaccination of pneumococcal infection in children and adults. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(9-2):3–23. (In Russ). doi: 10.17116/profmed2023260923

2. Ganaie F, Maruhn K, Li C, et al. Structural, genetic, and serological elucidation of *Streptococcus pneumoniae* serogroup 24 serotypes: discovery of a new serotype, 24C, with a variable capsule structure. *J Clin Microbiol*. 2021;59(7):e0054021. doi: 10.1128/JCM.00540-21

3. Huang H, Lin CY, Chiu NC, et al. Antimicrobial susceptibility and serotype replacement of *Streptococcus pneumoniae* in children before and after PCV13 introduction in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023;56(2):299–310. doi: 10.1016/j.jmii.2022.08.018

4. Yokota SI, Tsukamoto N, Sato T, et al. Serotype replacement and an increase in non-encapsulated isolates among community-acquired infections of *Streptococcus pneumoniae* during post-vaccine era in Japan. *IJID Reg*. 2023;8:105–110. doi: 10.1016/j.ijregi.2023.07.002

5. Janssens E, Flamaing J, Vandermeulen C, et al. The 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20): expected added value. *Acta Clin Belg*. 2023;78(1):78–86. doi: 10.1080/17843286.2022.2039865

6. Abdul Rahman NA, Mohd Desa MN, Masri SN, et al. The molecular approaches and challenges of *Streptococcus pneumoniae* serotyping for epidemiological surveillance in the Vaccine Era. *Pol J Microbiol*. 2023;72(2):103–115. doi: 10.33073/pjm-2023-023

7. Prevenar 13 (pneumococcal polysaccharide conjugate adsorbed vaccine, thirteen-valent) (Prevenar). *Register of Medicines of Russia* [Internet]. (In Russ). Available at:

<https://www.rlsnet.ru/drugs/prevenar-13-vakcina-pnevmokokkovaya-polisaxaridnaya-konyugirovannaya-adsorbirovannaya-trinadcativalentnaya-42222>

8. 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. *Diag Microbiol Infect Dis*. 2020;96(1):114914. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114914

9. Laboratory diagnosis of community-acquired pneumonia of pneumococcal etiology: Guidelines. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 2017. 64 p. (In Russ).

10. Streptococcus Laboratory. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/streplab/pneumococcus/resources.html>

11. John J. The remaining challenges to laboratory-based surveillance of invasive pneumococcal disease. *Indian Pediatr*. 2015;52(3):199–200. doi: 10.1007/s13312-015-0606-1

12. Beall BW, Gertz RE, Hulkower RL, et al. Shifting genetic structure of invasive serotype 19A pneumococci in the United States. *J Infect Dis*. 2011;203(10):1360–1368. doi: 10.1093/infdis/jir052

13. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177113. doi: 10.1371/journal.pone.0177113

14. Kim GR, Kim EY, Kim SH, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive pneumococcal disease in Korea between 2017 and 2019 after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Ann Lab Med*. 2023;43(1):45–54. doi: 10.3343/alm.2023.43.1.45

15. Protasova IN, Sidorenko SV, Feldblum IV, Bakhareva NV. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in children before and after pneumococcal vaccination. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;6(4):54–66. (In Russ). doi: 10.23946/2500-0764-2021-6-4-54-66

16. Sidorenko SV, Lobzin YuV, Rennert W, et al. Changes in serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* circulating among children in the Russian Federation after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction. *Journal Infectology*. 2023; 15(2): 6–13. (In Russ). doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-2-6-13

17. Tyurin YuA, Bayazitova LT, Isaeva GSh. Molecular genetic identification and typing of pneumococci in biosamples obtained from organized children in the Republic of Tatarstan. *Bacteriology*. 2021;6(3):71. (In Russ). EDN: AJQXAC

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Характеристика обследованных детей по возрастному-половому составу, состоянию привитости и распространённости носительства *Streptococcus pneumoniae*

Table 1. Characteristics of examined children by age, gender, vaccination status and prevalence of *Streptococcus pneumoniae* carriage

Показатель	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2022 г.	Значимость различий
Количество обследованных	150	450	400	250	–
Средний возраст	4,25±1,00	4,09±0,96	4,19±0,87	3,78±1,06	$p^{4,1}=0,0000$ $p^{4,2}=0,0000$ $p^{4,3}=0,0000$
Пол, n/%	м 84/56 ж 66/44	м 244/54,22 ж 206/45,78	м 215/53,75 ж 185/46,25	м 133/53,20 ж 117/46,80	Не выявлено
Привиты 3-кратно, n/%	1/0,67	6/1,33	12/3,00	172/68,80	$p^{4,1}=0,0000$ $p^{4,2}=0,0000$ $p^{4,3}=0,0000$
Привиты 2-кратно, n/%	2/1,33	26/5,78	25/6,25	51/20,40	$p^{2,1}=0,0250$ $p^{3,1}=0,0170$ $p^{4,1}=0,0000$ $p^{4,2}=0,0000$ $p^{4,3}=0,0000$
Привиты однократно, n/%	35/23,33	120/26,67	131/32,75	15/6,00	$p^{4,1}=0,0000$ $p^{4,2}=0,0000$ $p^{4,3}=0,0000$
Не привиты, n/%	112/74,67	298/66,22	232/58,00	12/4,80	$p^{3,1}=0,0003$

					$p^{4,1}=0,0000$ $p^{4,2}=0,0000$ $p^{4,3}=0,0000$
Выделена культура <i>S. pneumoniae</i> , n/%	41/27,33	91/20,22	69/17,25	64/25,60	$p^{3,1}=0,0080$ $p^{4,3}=0,0100$

Таблица 2. Соответствие серотиповой принадлежности выделенных культур *Streptococcus pneumoniae* серотиповому составу пневмококковых вакцин

Table 2. Correspondence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes to the serotype composition of pneumococcal vaccines

Серотипы	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2022 г.	Значимость различий
«Вакцинные» серотипы, n/%: ПКВ13	20/48,78	37/41,11	31/44,93	6/9,38	$p^{4,1}=0,0000$ $p^{4,2}=0,0000$ $p^{4,3}=0,0000$
ПКВ15	20/48,78	39/43,33	33/47,83	8/12,50	$p^{4,1}=0,0000$ $p^{4,2}=0,0000$ $p^{4,3}=0,0000$
ПКВ20	31/75,61	67/74,44	45/65,21	25/39,06	$p^{4,1}=0,0002$ $p^{4,2}=0,0000$ $p^{4,3}=0,0025$
ППСВ23	32/78,05	70/77,77	45/65,21	25/39,06	$p^{4,1}=0,0000$ $p^{4,2}=0,0000$ $p^{4,3}=0,0025$
«Невакцинные» серотипы, n/%	9/21,95	21/23,08	24/34,78	39/60,94	$p^{4,1}=0,0000$ $p^{4,2}=0,0000$ $p^{4,3}=0,0025$

Таблица 3. Распределение серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей в зависимости от состояния привитости, %

Table 3. Distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in children depending on vaccination status (%)

Серотип <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Привитые 3-кратно				Привитые 2-кратно				Привитые однократно				Непривитые			
	2016 г. n=1	2017 г. n=6	2018 г. n=12	2022 г. n=172	2016 г. n=2	2017 г. n=26	2018 г. n=25	2022 г. n=51	2016 г. n=35	2017 г. n=120	2018 г. n=131	2022 г. n=15	2016 г. n=112	2017 г. n=298	2018 г. n=232	2022 г. n=12
ПКВ13-серотипы																
23F	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,8	–	3,6	1,7	2,6	–
6AB	–	16,7	16,7	1,7	–	–	–	–	–	1,6	0,8	–	2,7	2,7	4,3	–
19F	–	–	–	0,6	–	–	–	–	5,7	–	0,8	–	8,9	4,0	2,2	–
18ABCF	–	16,7	–	–	–	–	–	–	–	–	1,5	–	–	0,7	0,4	–
14	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,4	–
9AV	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,3	–	–
19A	–	16,7	–	1,2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1,3	–	–
3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,9	–	0,4	–
Итого	0,0	50,1	16,7	3,5	0,0	0,0	0,0	0,0	5,7	1,6	3,9	0,0	16,1	10,7	10,3	0,0
Дополнительные ПКВ15-серотипы																
22AF	–	–	–	0,6	–	–	–	–	–	0,8	–	–	–	–	0,4	–
33AF/37	–	–	–	0,6	–	–	–	–	–	0,8	–	–	–	–	0,4	–
Итого	0,0	0,0	0,0	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0
Дополнительные ПКВ20-серотипы																
15BC	–	–	–	1,7	–	–	4,0	2,0	–	4,2	2,3	–	3,6	3,0	1,3	–
11AD	–	–	–	4,7	–	–	4,0	–	5,7	1,6	0,8	–	0,9	3,0	1,3	8,3
8	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,3	–	–
10A	–	–	–	0,6	–	–	–	3,9	–	–	–	–	3,6	0,7	–	8,3
Итого	0,0	0,0	0,0	7,0	0,0	0,0	8,0	5,9	5,7	5,8	3,1	0,0	8,1	7,0	2,6	16,6
Дополнительные ППСВ23-серотипы																
9LN	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
17F	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,9	1,0	–	–
Итого	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	1,0	0,0	0,0
«Невакцинные» серотипы																
15AF	–	–	–	4,7	–	3,8	–	5,9	–	0,8	–	–	–	0,3	0,4	16,6
23A	–	–	–	3,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,3	1,3	–
24ABF	–	–	–	–	–	–	–	–	2,9	–	–	–	0,9	–	–	–
34	–	–	–	–	–	–	–	–	–	3,3	–	6,7	–	–	–	–
35AC/42	–	–	–	–	–	–	–	–	2,9	–	0,8	–	0,9	–	–	–
35F/47F	–	–	–	2,3	–	3,8	–	2,0	–	0,8	–	6,7	–	–	–	–
39	–	16,7	–	–	–	–	–	3,9	–	–	–	–	–	–	–	–
23B	–	–	–	0,6	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
6CD	–	–	–	0,6	–	–	–	–	2,9	1,6	0,8	–	1,8	0,7	2,2	–
35B	–	–	–	1,7	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
«Нетипируемые»	–	–	8,3	2,3	–	–	–	2,0	–	–	3,8	6,7	1,8	2,0	3,0	–
Итого	0,0	16,7	8,3	15,7	0,0	7,6	0,0	13,8	8,7	6,7	5,4	20,1	5,4	3,3	6,9	16,6

РИСУНКИ

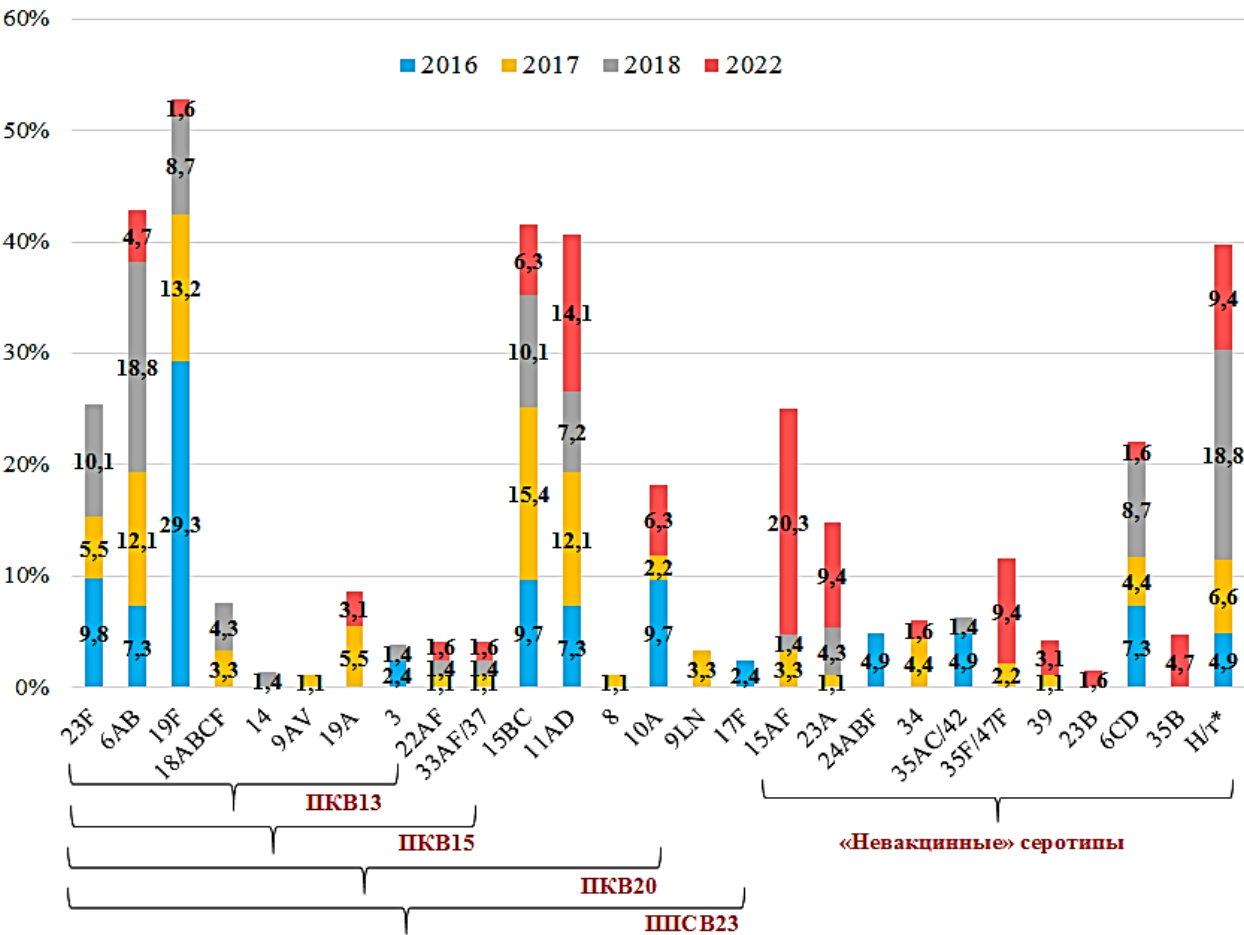


Рис. 1. Динамика серотипового пейзажа *Streptococcus pneumoniae* у здоровых детей дошкольного возраста в 2016–2022 годах.

*H/t — штаммы, серотип которых не определен (не входит в стандартную схему серотипирования).

Fig. 1. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in healthy preschool children in 2016–2022.

*H/t — strains which serotype has not been determined (not included in the standard serotyping scheme).

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS' INFO
* Протасова Ирина Николаевна, д-р мед. наук; адрес: Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID: 0000-0001-6521-8615; eLibrary SPIN: 4599-4410; e-mail: ovsyanka802@gmail.com.	* Irina N. Protasova, MD, Dr. Sci. (Medicine); address: 1 Partizana Zheleznyaka street, 660022 Krasnoyarsk, Russia; ORCID: 0000-0001-6521-8615; eLibrary SPIN: 4599-4410; e-mail: ovsyanka802@gmail.com.

Фельдблюм Ирина Викторовна , д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-4398-5703; eLibrary SPIN: 3394-9879; e-mail: irinablum@mail.ru	Irina V. Feldblum , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor]; ORCID: 0000-0003-4398-5703; eLibrary SPIN: 3394-9879; e-mail: irinablum@mail.ru
Бахарева Наталья Васильевна ; ORCID: 0000-0003-2868-1509; e-mail: bakhareva@kraszdrav.ru	Natalia V. Bakhareva ; ORCID: 0000-0003-2868-1509; e-mail: bakhareva@kraszdrav.ru
Зиновьева Людмила Васильевна ; ORCID: 0009-0005-5176-6190; e-mail: Lzinovieva@gdb8.ru	Ludmila V. Zinovieva ; ORCID: 0009-0005-5176-6190; e-mail: Lzinovieva@gdb8.ru
Сидоренко Сергей Владимирович ; ORCID: 0000-0003-3550-7875; eLibrary SPIN: 7738-7060; e-mail: sidorserg@yandex.ru	Sergey V. Sidorenko ; ORCID: 0000-0003-3550-7875; eLibrary SPIN: 7738-7060; e-mail: sidorserg@yandex.ru

*
А
В
Т
О
Р
,
О
Т
В
Е
Т
С
Т
В
Е
Н
Н
Ы
Й

за переписку / Corresponding author