

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616.24-002:616.94-022.7-036.22-053.2

Алябьева Н.М., Комягина Т.М., Тряпочкина А.С., Лазарева А.В.

Характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19А, выделенных от детей в Москве в поствакцинальный период (2015–2022 гг.)

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Введение. Внебольничная пневмония (ВП) является ведущей причиной детской смертности и заболеваемости во всём мире. Введение 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13), несомненно, хорошо повлияло на заболеваемость ВП. Однако серотип 19А остаётся основной причиной тяжёлых пневмококковых заболеваний как вакцинированных, так и невакцинированных детей.

Цель работы: провести анализ клональной эпидемиологии и чувствительности к антибактериальным препаратам штаммов пневмококка серотипа 19А в поствакцинальный период для мониторинга и контроля вакцинации.

Материалы и методы. В исследование включены 26 изолятов пневмококка серотипа 19А, выделенных в 2015–2022 гг. от детей, получавших стационарную и амбулаторную помощь. Серотипирование проводили с помощью антисывороток и реакции набухания капсулы по Нейфельду. Чувствительность определяли при помощи метода микроразведений. Определяли гены резистентности и проводили мультилокусное сиквенс-типирование методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. К 2019–2022 гг. уровень выявления серотипа 19А уменьшился с 61,5% до 38,5%. Всего было обнаружено 12 различных сиквенс-типов. Большинство изолятов относилось к 2 клональным комплексам: CC230 ($n = 15$), CC320 ($n = 6$). Шестнадцать изолятов (61,5%) демонстрировали фенотип множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Преобладал фенотип экстремальной лекарственной устойчивости в комбинации с устойчивостью β /Эри/Кли/ТМП/Тет (43,8%). Основная доля МЛУ-изолятов пневмококков серотипа 19А принадлежала к клональным комплексам CC230 (8/16, 50%), CC320 (6/16, 37,5%) и синглтону 16988 (12,5%).

Заключение. После внедрения ПКВ13 в динамике наблюдалось уменьшение распространённости серотипа 19А, но доля МЛУ-изолятов этого серотипа продолжала увеличиваться. Эти закономерности подчёркивают необходимость продолжения мониторинга за пневмококковой популяцией в целом и за серотипами, демонстрирующими высокую устойчивость, чтобы снизить риск тяжёлых заболеваний, вызываемых этим микроорганизмом.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*; серотип 19А; вакцинация; полисахаридные конъюгированные вакцины

Для цитирования: Алябьева Н.М., Комягина Т.М., Тряпочкина А.С., Лазарева А.В. Характеристика штаммов

Streptococcus pneumoniae серотипа 19А, выделенных от детей в Москве в поствакцинальный период (2015–2022 гг.).

Российский педиатрический журнал. 2023; 26(6): 408–413. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-6-408-413> <https://elibrary.ru/lhwonb>

Для корреспонденции: Алябьева Наталья Михайловна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр., лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, alabyeva.nm@mail.ru

Участие авторов: Алябьева Н.М., Лазарева А.В. — концепция и дизайн исследования; Алябьева Н.М., Комягина Т.М., Тряпочкина А.С., Лазарева А.В. — сбор и обработка материала; Алябьева Н.М. — статистическая обработка, написание текста; Алябьева Н.М., Лазарева А.В. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.11.2023
Принята к печати 28.11.2023
Опубликована 27.12.2023

Nataliya M. Alyabyeva, Tatiana M. Komyagina, Anastasiya S. Tryapochkina, Anna V. Lazareva

Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* strains serotype 19A isolated from children in Moscow during the post-vaccination period (2015–2022)

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. Community-acquired pneumonia (CAP) is a leading cause of children mortality and morbidity worldwide. The introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) had a very good effect on the CAP prevalence. However, serotype 19A remains the leading cause of severe pneumococcal disease in both vaccinated and unvaccinated children.

The purpose of the work. To analyze the clonal epidemiology and sensitivity to antibacterial drugs of pneumococcus serotype 19A strains in the post-vaccination period for monitoring and control of vaccination.

Materials and methods. The study included twenty six isolates of pneumococci serotype 19A isolated in children in Moscow between 2015 and 2022. Serotyping was carried out using the Neufeld capsule swelling test. Sensitivity was determined using the microdilution method. Resistance genes and multilocus sequence typing was performed using the PCR method.

Results. By 2019–2022 the detection rate of serotype 19A decreased from 61.5% to 38.5%. A total of 12 different sequence types were identified. Most isolates belonged to 2 clonal complexes: CC230 ($n = 15$), CC320 ($n = 6$). Sixteen isolates exhibited a multidrug resistance phenotype (MDR). The dominant phenotype was extremely drug-resistant in the combination of β /Eri/Cli/TMP/Tet (43.8%). The most of MDR isolates belonged to clonal complexes: CC230 (8/16), CC320 (6/16) and Singleton 16988 (12.5%).

Conclusion. After the introduction of PCV13, the prevalence of serotype 19A decreased, but MDR isolates of this serotype continued to increase. These results highlight the need for continued monitoring of the pneumococcal population exhibiting high resistance to reduce the risk of severe disease caused by this organism.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*; serotype 19A; vaccination; polysaccharide conjugate vaccines

For citation: Alyabyeva N.M., Komyagina T.M., Tryapochkina A.S., Lazareva A.V. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* strains serotype 19A isolated from children in Moscow during the post-vaccination period (2015–2022). *Rossiyskiy Pediatricheskii Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2023; 26(6): 408–413. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-6-408-413> <https://elibrary.ru/lhwonb>

For correspondence: *Natalia M. Alyabyeva*, M.D., Ph.D., leading researcher of the Experimental immunology and virology laboratory of National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, aliabeva.nm@mail.ru

Contribution: Alyabyeva N.M., Lazareva A.V. — research concept and design of the study; Alyabyeva N.M., Komyagina T.M., Tryapochkina A.S., Lazareva A.V. — collection and processing of material; Alyabyeva N.M. — statistical processing, writing the text; Alyabyeva N.M., Lazareva A.V. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Alyabyeva N.M., <https://orcid.org/0000-0001-9365-9143>

Komyagina T.M., <https://orcid.org/0000-0002-5444-9722>

Tryapochkina A.S., <https://orcid.org/0000-0002-5507-2429>

Lazareva A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3896-2590>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: November 14, 2023

Accepted: November 28, 2023

Published: December 27, 2023

Введение

Streptococcus pneumoniae (пневмококк) является обычным микроорганизмом-колонизатором верхних дыхательных путей, вызывающим частые инфекции: бронхит, отит, синусит [1]. Пневмококк признан важным патогеном во всём мире, поскольку является основной причиной бактериальной пневмонии, менингита и сепсиса у детей. Внебольничная пневмония (ВП) — основная причина детской смертности и заболеваемости [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, пневмококк является четвертой по частоте микробной причиной смертельных исходов [3]. Несмотря на обширные программы вакцинации, эта бактерия по-прежнему вызывает до 20 случаев инвазивных пневмококковых заболеваний на 100 тыс. человек в Европе [4]. В России в 2019 г. заболеваемость ВП составила 518,9 на 100 тыс. населения, доля детского населения в заболеваемости ВП — 38%. Максимальный показатель заболеваемости ВП наблюдался в возрастной группе 1–2 года (1622 на 100 тыс.) [5].

Внедрение пневмококковой конъюгированной вакцины у детей значительно уменьшило общую заболеваемость пневмококковой инфекцией как у вакцинированных детей, так и у непривитого населения. Однако неэффективность вакцинации в педиатрических случаях в основном связана с увеличением случаев инфицирования невакцированными серотипами *S. pneumoniae*, а также серотипом 19A, который стал преобладающим серотипом в мире из-за случаев переключения серотипа, появления новых клонов или расширения существующих клонов с разнообразной устойчивостью к антибиотикам [6–8]. Возможные факторы, способствующие распространению серотипа 19A, включают замену серотипа, появление клонов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) из-за неправильного или избирательного использования антибиотиков.

Цель работы: провести анализ клональной эпидемиологии и чувствительности к антибактериальным препаратам штаммов пневмококка серотипа 19A в поствакцинальный период для мониторинга и контроля вакцинации.

Материалы и методы

Изоляты *S. pneumoniae* были получены от детей, находящихся на лечении в НМИЦ здоровья детей Минздрава России в период с 2015 по 2022 г. Сведения о вакцинальном статусе отсутствуют. Всего было собрано 26 изолятов пневмококка серотипа 19A. Видовую идентификацию *S. pneumoniae* проводили на основании морфологических и культуральных свойств, положительного теста с оптохином («Bio-Rad») и латекс-агглютинации с использованием диагностического набора «Slidex pneumo-kit» («BioMérieux»). Выделенные изоляты после идентификации хранили при –70°C.

Серотипирование проводили с помощью специфических пневмококковых антисывороток («Statens Serum Institut») в реакции латекс-агглютинации и реакции набухания капсулы по Нейфельду. Чувствительность пневмококков серотипа 19A определяли при помощи метода микроразведений (ММР) антибиотиков в бульоне в планшетах «Sensititre» («Thermo Fisher Scientific»). Данные планшеты включали 15 антибиотиков, относящихся к 10 группам (Перечень антибиотиков приведён в табл. 1). У эритромицин- и клиндамицин-резистентных пневмококков дополнительно определяли минимальную подавляющую концентрацию (МПК) с использованием градиентных полосок (Е-тест; «BioMérieux»).

Результаты определения чувствительности к антибиотикам интерпретировали согласно рекомендациям EUCAST [9] и в соответствии с методическими указаниями [10]. Для осуществления контроля качества тестирования чувствительности использовали контрольный изолят *S. pneumoniae* ATCC 49619.

Методом мультитеплексной ПЦР все изоляты пневмококка были протестированы на выявление неизменённых генов пенициллин-связывающих белков (*pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x*), отвечающих за резистентность к пенициллину [11]. Детекцию продуктов амплификации проводили в 2% агарозном геле. Гены *ermB* и *mef*, обуславливающие резистентность к макролидам, и ген *tetM*, определяющий устойчивость к тетрациклину, исследовали с применением наборов реагентов «РЕЗИСТОМ MLSB-Streptococcus» и «РЕЗИСТОМ TetM» («Литех»).

Таблица 1 / Table 1

Чувствительность *S. pneumoniae* серотипа 19А к антимикробным препаратам, *n* (%)
Antimicrobial sensitivity of *S. pneumoniae* serotype 19A, *n* (%)

Антибиотик Antibiotic	Группа Group	Чувствительный Sensitive	Промежуточный; чувствительный при повышенной экспозиции антибиотика Intermediate; sensitive with increased antibiotic exposure	Резистентный Resistant
Пенициллин Penicillin		3 (11,5%)	18 (69,2%)	5 (19,5%)
Ампициллин Ampicillin		15 (57,7%)	2 (7,7%)	9 (34,6%)
Цефтриаксон Ceftriaxone	β-Лактамы β-Lactams	15 (57,7%)	6 (23,1%)	5 (19,2%)
Цефтаролин Ceftaroline		24 (92,3%)	—	2 (7,7%)
Эртапенем Ertapenem		19 (73,1%)	—	7 (26,9%)
Эритромицин Erythromycin	Макролиды Macrolides	9 (34,6%)	—	17 (65,4%)
Клиндамицин Clindamycin	Линкозамиды Lincosamides	15 (57,7%)	—	11 (42,3%)
Хлорамфеникол Chloramphenicol	Амфениколы Amphenicols	22 (84,6%)	—	4 (15,4%)
Триметоприм, сульфаметоксазол Trimethoprim, sulfamethoxazole	Сульфаниламиды Sulfonamides	4 (15,4%)	—	22 (84,6%)
Тетрациклин Tetracyclin	Тетрациклины Tetracyclines	7 (26,9%)	—	19 (73,1%)
Левифлоксацин Levofloxacin	Респираторные фторхинолоны Respiratory fluoroquinolones	40 (100%)	—	—
Моксифлоксацин Moxifloxacin		40 (100%)	—	—
Линезолид Linezolid	Оксазолидиноны Oxazolidinones	40 (100%)	—	—
Рифампицин Rifampicin	Рифампицины Rifampicins	40 (100%)	—	—
Ванкомицин Vancomycin	Гликопептиды Glycopeptides	40 (100%)	—	—

соответственно. Полимеразную цепную реакцию осуществляли согласно инструкции производителя.

Мультилокусное сиквенс-типирование проводили с использованием международной базы данных PubMLST¹, кластеризацию *S. pneumoniae* — методом eBURST².

Статистический анализ осуществляли с использованием пакетов программ «IBM SPSS 25.0» («SPSS Statistics») и «MS Excel». Для выявления значимости различий частоты встречаемости серотипов использовали критерий χ^2 , для сравнения распределения серотипов — таблицы сопряженности, χ^2 или точный тест Фишера, для сравнения долей — z-критерий. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика

Всего за 2015–2022 гг. было выделено 26 изолятов пневмококка, принадлежавших серотипу 19А. Средний возраст детей составил 4 года (от 4 мес до 13 лет), преобладали дети в возрасте ≤ 5 лет ($n = 20$; 76,9%). Соотношение между мальчиками и девочками бы-

ло приблизительно одинаковое: 53,8 и 46,2%. Более 88,5% изолятов были выделены из носоглотки, 2 изолята — из нижних дыхательных путей, 1 изолят — из крови. Чтобы изучить динамику распространения серотипа 19А, результаты нашего наблюдения были разделены на 2 периода: с 2015 по 2018 г. и с 2019 по 2022 г. Таким образом, после введения в национальный календарь иммунизации 13-валентной пневмококковой вакцины (ПКВ13) в период с 2019 по 2022 г. мы наблюдали значительное снижение уровня выявления серотипа 19А — с 61,5% до 38,5%.

Чувствительность к антибиотикам и фенотипы резистентности

Чувствительность к антимикробным препаратам изолятов *S. pneumoniae* серотипа 19А представлена в табл. 1.

Изоляты *S. pneumoniae* серотипа 19А обладали широким спектром резистентности (табл. 2). Устойчивость к β-лактамам варьировала от 7,7 до 34,6%. К макролидам и линкозамидам были резистентны более 65,4 и 42,3% изолятов соответственно. Устойчивость к амфениколам (хлорамфеникол) составила 15,4%. К сульфаниламидам и тетрациклинам были нечувствительны 84,6 и 73,1% изолятов соответственно. Резистентностью

¹URL: <https://spneumoniae.mlst.net>

²URL: <https://eburst.mlst.net>

к пенициллину (МПК > 2 мг/л) обладали 5 (19,2%) изолятов. Однако настораживает, что у 18 (69,2%) пневмококков значения МПК пенициллина находились в диапазоне 0,12–2,00 мг/л, т. е. согласно новым критериям относились к категории увеличенной экспозиции антибиотика. Анализ при помощи Е-тестов показал для 12/17 (70,6%) эритромицин-резистентных и 11/11 (100%) клиндамицин-резистентных изолятов МПК антибиотика ≥ 256 мг/л. Все изоляты были чувствительны к линезолиду, рифампицину, ванкомицину и группе респираторных фторхинолонов. Шестнадцать (61,5%) изолятов демонстрировали фенотип МЛУ (устойчивость к ≥ 3 различным классам антибиотиков). У подавляющего большинства МЛУ-пневмококков ожидаемо наблюдалась резистентность к Эри, Кли, Тет и ТМП. Эри — эри-

тромицину, клиндамицину, тетрациклину, триметоприму/сульфаметоксазолу.

Значительная часть МЛУ-пневмококков серотипа 19А (10; 58,8%) обладала резистентностью к 4 и более группам антибиотиков. Самым распространённым фенотипом МЛУ-пневмококков была комбинация устойчивости β/Эри/Кли/ТМП/Тет (43,8%), т.е. имела фенотип экстремальной лекарственной устойчивости (табл. 2).

Гены резистентности

Все 26 изолятов *S. pneumoniae* были протестированы на присутствие неизменённых генов пенициллин-связывающих белков. Все штаммы, чувствительные к пенициллину (МПК ≤ 0,06 мг/л), имели неизменённые гены *PBP*s. Мутации в генах *PBP*s были обнаружены у 23 (88,5%) штаммов. У большинства ($n = 13$; 56,5%) выявлены мутации в 2 генах: *pbp1a* и *pbp2x* ($n = 12$); *pbp1a* и *pbp2b* ($n = 1$). У 1 изолята обнаружена мутация в 1 гене: *pbp2x*. Мутации во всех 3 генах *PBP*s были обнаружены у 9 штаммов (табл. 3). Почти все резистентные к пенициллину (4/5) изоляты имели мутации в 3 генах *PBP*s и 1 изолят — в 2 генах (*pbp1a* и *pbp2*).

Все эритромицин-резистентные изоляты были протестированы на присутствие основных детерминант резистентности к макролидам (табл. 4). Доминирующим механизмом резистентности к макролидам стало метилирование мишени, опосредуемое присутствием гена *ermB*. Более половины изолятов (70,6%) были носителем гена *ermB* в сочетании с *mef* или без него. Ген *mef* был обнаружен у 5 (29,4%) изолятов. У всех тетрациклин-резистентных изолятов выявлен ген *tetM* (табл. 4).

Генотипирование

Для всех 26 изолятов было проведено мультилокусное сиквенс-типирование и выявлены 12 различных сиквенс-типов, три из которых (16988, 17175, 17445) были описаны впервые, т.к. имели новую комбинацию локусов. Большинство изолятов относилось к 2 клональным комплексам CC230 ($n = 15$) и CC320 ($n = 6$). Остальные сиквенс-типы были синглтонами: 416, 994, 1201 ($n = 1$ каждый) и 16988 ($n = 2$) (рисунк).

Два изолята были чувствительны ко всем антибиотикам и относились к сиквенс-типам ST994 и ST1201. Восемь изолятов (CC230 — $n = 7$, ST416 — $n = 1$) были

Таблица 2 / Table 2

Фенотипы резистентности пневмококков серотипа 19А с МЛУ
Resistance phenotypes of MDR pneumococci serotype 19A

Фенотип резистентности Resistance phenotypes	<i>n</i>	%	Серотип Serotype (<i>n</i>)	Клональный комплекс Clonal complex (<i>n</i>)
β/Эри/Кли/ТМП/Тет β/Ery/Cli/TMP/Tet	7	43,8	ST16988 (2), ST320 (4), ST4465 (1)	CC16988 (2), CC320 (5)
Эри/Хло/ТМП Ery/Chloe/TMP	4	25,0	ST10431 (4)	CC230 (4)
Эри/Кли/ТМП/Тет Ery/Cli/TMP/Tet	2	12,5	ST2013 (2)	CC230 (2)
β/Эри/Кли/ТМП β/Ery/Cli/TMP	1	6,3	ST320 (1)	CC320 (1)
Эри/Кли/Тет Ery/Cli/Tet	1	6,3	ST3772 (1)	CC230 (1)
Эри/ТМП/Тет Ery/TMP/Tet	1	6,3	ST17445 (1)	CC230 (1)
Всего Total	16	100		

Примечание. β — группа β-лактамов антибиотиков; Эри — эритромицин; Кли — клиндамицин; ТМП — триметоприм/сульфаметоксазол; Тет — тетрациклин; Хло — хлорамфеникол.

Note. β — β-lactam antibiotics group; Ery — erythromycin; Cli — clindamycin; TMP — trimethoprim/sulfamethoxazole; Tet — tetracycline; Chloe — chloramphenicol.

Профиль чувствительности к пенициллину пневмококков серотипа 19А
Penicillin sensitivity profile to pneumococci serotype 19A

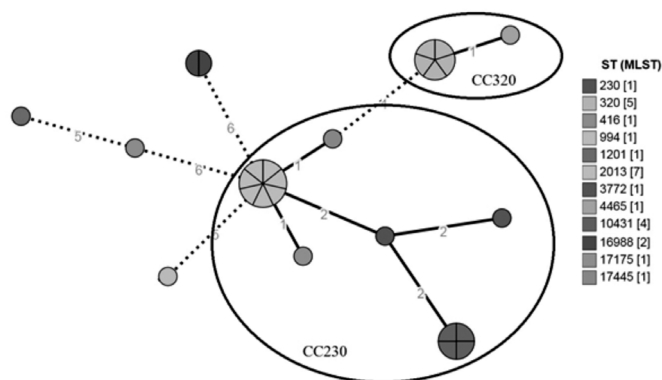
Неизменённые гены <i>pbp</i> Unchanged <i>pbp</i> genes	≤ 0,06 (чувствительный sensitive)	0,12–2,00 (промежуточный; чувствительный при повышенной экспозиции антибиотика intermediate; sensitive under increased antibiotic exposure)	> 2 (резистентный resistant)	Число изолятов Number of isolates	
				<i>n</i>	%
2b+2x+1a	3			3	11,5
1a+2b		1		1	3,9
2b		12		12	46,1
2x			1	1	3,9
Нет ни одного No		5	4	9	34,6
Всего Total	3	18	5	26	100

Таблица 3 / Table 3

Таблица 4 / Table 4

Молекулярные механизмы устойчивости к эритромицину и тетрациклину
Molecular mechanisms of resistance to Ery, Tet

Фенотип Phenotype	N	Генотип Genotype	n	%
Эритромицин-резистентные Erythromycin-resistant	23	erm(B) ⁺	6	35,3
		erm(B) ⁺ /mef ⁺	6	35,3
		mef ⁺	5	29,4
Тетрациклин-резистентные Tetracycline-resistant	26	tet(M) ⁺	19	100



Генотиповое разнообразие *S. pneumoniae* серотипа 19А.
Genotype diversity of *S. pneumoniae* serotype 19A.

устойчивы к двум различным классам антибиотиков и 16 имели фенотипы МЛУ. Основная доля МЛУ-изолятов пневмококков серотипа 19А принадлежала к клональным комплексам CC230 (8/16; 50%), CC320 (6/16; 37,5%) и синглтону 16988 (2/16; 12,5%). Устойчивые к 5 классам антимикробных препаратов изоляты относились к ST16988 ($n = 2$) и CC320 ($n = 5$; табл. 2).

Все 4 изолята ST10431 имели фенотип МЛУ, были резистентны к эритромицину, хлорамфениколу, триметоприму/сульфаметоксазолу и несли гены *ermB*. К данному сиквенс-типу относился и изолят, выделенный из крови.

Необходимо отметить, что в 2019–2022 гг. выявленные изоляты принадлежали только к клональным комплексам CC230 ($n = 7$), CC320 ($n = 3$), вытеснив все другие, в том числе чувствительные сиквенс-типы.

Обсуждение

Определена характеристика коллекции штаммов пневмококка серотипа 19А за 2015–2022 гг., после внедрения ПКВ13. В динамике наблюдалось уменьшение распространенности серотипа 19А, но доля изолятов МЛУ этого серотипа продолжала увеличиваться, в том числе экстремально-резистентных штаммов. Уменьшение циркуляции серотипа 19А на фоне вакцинации в России подтверждается и другими данными [12, 13]. Исследование генетической структуры изолятов 19А показало, что ST416 и ST994, которые преимущественно распространены в европейских странах после внедрения ПКВ, в нашей популяции встречались редко [14–16]. С 2019 г.

они были полностью вытеснены клональными линиями CC230 и CC320, родственными международным клоном Дания14-ST230 и Тайвань19F-ST236. Данные клональные комплексы также вытеснили ранее встречавшиеся в нашем регионе CC156 и CC663 [17]. Линия CC320 способствует росту серотипа 19А главным образом в США и Азии и, в меньшей степени, в Европе, где более распространённым клональным комплексом серотипа 19А является CC230 [18].

Профили чувствительности к противомикробным препаратам у клональных комплексов различались. Например, изоляты CC230 были либо полностью чувствительны к пенициллину, либо демонстрировали промежуточную чувствительность к этому антибиотику. Важно отметить, что ST10431, по данным базы pubMLST, встречается только в России, относится к CC230 и имеет отличный от всех профиль чувствительности к антибиотикам, т.к. нечувствителен в том числе к хлорамфениколу. Единственный инвазивный изолят в нашей коллекции относился именно к данному серотипу. Очень настораживает появление новой комбинации аллелей ST16988, которая вместе с CC320 была резистентной к бета-лактамам и демонстрировала фенотип экстремальной лекарственной устойчивости.

Причина появления и доминирования этих линий МЛУ в России не ясна. Возможно, внедрение ПКВ13 в сочетании с давлением селекции антибиотиков обеспечило преимущество выживания для этих клонов и способствовало их появлению и утверждению в нескольких географических регионах.

Таким образом, установленные нами закономерности имеют важное значение для борьбы с пневмококковой инфекцией. Непрерывные надзорные исследования необходимы для оценки эффективности ПКВ13, мониторинга профиля чувствительности к противомикробным препаратам изолятов *S. pneumoniae* и оценки структуры пневмококковой популяции, чтобы облегчить прогнозирование будущих тенденций серотипов и оптимизацию составов вакцин следующего поколения.

Литература

(п.п. 1–4; 6–9; 11; 14–16 см. References)

- Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году». М.; 2020.
- МУК 4.2. 1890–04. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. М.; 2004.
- Сидоренко С.В., Лобзин Ю.В., Реннерт В., Никитина Е.В., Цветкова И.А., Агеев В.А. и др. Изменения в серотиповом составе *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих среди детей в Российской Федерации, после внедрения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. *Журнал инфектологии*. 2023; 15(2): 6–13. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-6-13>
- Протасова И.Н. Резистентность пневмококка к антибактериальным препаратам на фоне вакцинопрофилактики. *Поликлиника*. 2021; (4): 22–8. <https://elibrary.ru/umvsiit>
- Маянский Н.А., Савинова Т.А., Алябьева Н.М., Пономаренко О.А., Бржозовская Е.А., Лазарева А.В. и др. Антибиотикорезистентность и клональная эволюция *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19А в России, 2002–2013 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19(2): 145–51. <https://elibrary.ru/zhxgww>

References

1. Short K.R., Diavatopoulos D.A. Chapter 15 – *Nasopharyngeal colonization with Streptococcus pneumoniae*. In: Brown J., Hammer-schmidt S., Orihuela C., eds. *Streptococcus Pneumoniae. Molecular Mechanisms of Host-Pathogen Interactions*. London: Academic Press; 2015: 279–91. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410530-0.00015-6>
2. O'Brien K.L., Wolfson L.J., Watt J.P., Henkle E., Deloria-Knoll M., McCall N., et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009; 374(9693): 893–902. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61204-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61204-6)
3. Vinod A., Kaimal R.S. Study on acute respiratory infection in children aged 1 year to 5 years-A hospital-based cross-sectional study. *J Family Med Prim Care*. 2023; 12(4): 666–671. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_1748_22
4. Disease factsheet about pneumococcal disease. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2020.
5. State Report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2019». Moscow; 2020. (in Russian)
6. Moraga-Llop F., Garcia-Garcia J.J., Díaz-Conradi A., Ciruela P., Martínez-Osorio J., González-Peris S., et al. Vaccine failures in patients properly vaccinated with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Catalonia, a region with low vaccination coverage. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2016; 35(4): 460–3. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001041>
7. Kaplan S.L., Barson W.J., Lin P.L., Romero J.R., Bradley J.S., Tan T.Q., et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32(3): 203–07. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318275614b>
8. Isturiz R., Sings H.L., Hilton B., Arguedas A., Reinert R.R., Jodar L. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A: worldwide epidemiology. *Expert. Rev. Vaccines*. 2017; 16(10): 1007–27. <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1506207>
9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical breakpoints – Version 13.1. Available at: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
10. MUK 4.2. 1890–04. Guidelines for determining the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Moscow; 2004. (in Russian)
11. Nagai K., Shibasaki Y., Hasegawa K., Davies T.A., Jacobs M.R., Ubukata K., et al. Evaluation of PCR primers to screen for *Streptococcus pneumoniae* isolates and beta-lactam resistance, and to detect common macrolide resistance determinants. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 48(6): 915–8. <https://doi.org/10.1093/jac/48.6.915>
12. Sidorenko S.V., Lobzin Yu.V., Rennert V., Nikitina E.V., Tsvetkova I.A., Ageevets V.A. Changes in serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* circulating among children in the Russian Federation after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction. *Zhurnal infektologii*. 2023; 15(2): 6–13. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-6-13> (in Russian)
13. Protasova I.N. Pneumococcal resistance to antimicrobials in context of universal vaccination. *Poliklinika*. 2021; (4): 22–8. <https://elibrary.ru/umvsit> (in Russian)
14. Desmet S., Theeten H., Laenen L., Cuypers L., Maes P., Bossuyt W., et al. Characterization of emerging serotype 19A pneumococcal strains in invasive disease and carriage, Belgium. *Emerg. Infect. Dis.* 2022; 28(8): 1606–14. <https://doi.org/10.3201/eid2808.212440>
15. van der Linden M., Reinert R.R., Kern W.V., Imöhl M. Epidemiology of serotype 19A isolates from invasive pneumococcal disease in German children. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 70. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-70>
16. Del Grosso M., Camilli R., D'Ambrosio F., Petrucci G., Melchiorre S., Moschioni M., et al. Increase of pneumococcal serotype 19A in Italy is due to expansion of the pilated clone ST416/CC199. *J. Med. Microbiol.* 2013; 62(Pt. 8): 1220–5. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.061242-0>
17. Mayanskiy N.A., Savinova T.A., Alyab'eva N.M., Ponomarenko O.A., Brzhozovskaya E.A., Lazareva A.V., et al. Antimicrobial resistance and clonal evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in Russia during 2002–2013. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2017; 19(2): 145–51. <https://elibrary.ru/zhxgww> (in Russian)
18. Ruiz García Y., Nieto Guevara J., Izurieta P., Vojtek I., Ortega-Barria E., Guzman-Holst A. Circulating clonal complexes and sequence types of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19a worldwide: the importance of multidrug resistance: a systematic literature review. *Expert. Rev. Vaccines*. 2021; 20(1): 45–57. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1873136>

Сведения об авторах:

Комягина Татьяна Михайловна, мл. науч. сотр., лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, soledad92@mail.ru; **Тряпочкина Анастасия Станиславовна**, мл. науч. сотр., лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, nastya.tryapochkina@gmail.com; **Лазарева Анна Валерьевна**, доктор мед. наук, гл. науч. сотр., зав. лаб. микробиологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, lazarevaav@nczd.ru