

Н.А. Ильенкова, И.Н. Протасова, Е.С. Соколовская

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

Внебольничная пневмония у детей, вызванная пневмококками MLSB- и М-фенотипа: клинические случаи

Контактная информация:

Соколовская Елена Сергеевна, соискатель кафедры детских болезней с курсом последипломного образования КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, e-mail: selenasergsokol@mail.ru

Статья поступила: 23.11.2016 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Залогом эффективного лечения бактериальной инфекции является быстрый и правильный подбор антимикробной терапии. ВОЗ и ЮНИСЕФ был разработан Глобальный план действий по профилактике и контролю пневмонии (GAPPD), целью которого является ликвидация предотвратимых причин детской смертности к 2025 г. путем оптимизации диагностики и лечения. Основные возбудители пневмонии являются «прихотливыми» микроорганизмами, требующими специальных питательных сред и условий культивирования, отсутствующих во многих лабораториях. В связи с низкой результативностью этиологической диагностики выбор антибактериальной терапии при пневмонии в практике врача-педиатра, как правило, эмпирический. В статье приводится описание клинических случаев внебольничных пневмоний у детей, вызванных штаммами *Streptococcus pneumoniae* с множественной устойчивостью к антибиотикам. Приведенный опыт может быть использован врачами-педиатрами в повседневной практике.

Ключевые слова: дети, пневмония, пневмококк, антибиотикорезистентность, антибактериальная терапия.

(Для цитирования: Ильенкова Н. А., Протасова И. Н., Соколовская Е. С. Внебольничная пневмония у детей, вызванная пневмококками MLSB- и М-фенотипа: клинические случаи. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (2): 175–179. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1720)

ВВЕДЕНИЕ

Проблема острых пневмоний у детей привлекает пристальное внимание педиатров. Это связано как с высокой распространенностью инфекций респираторного тракта, так и с серьезностью прогноза пневмоний у детей [1]. В настоящее время известно, что пневмония как причина детской заболеваемости и смертности является управляемой [2].

В ведении пациентов с пневмонией важна своевременная антибактериальная терапия, которая определяет исход заболевания. В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представления об этиологии пневмонии у детей

существенно разнятся. Микробиологическое подтверждение диагноза пневмонии связано с трудностями получения материала из очага инфекции, низкой чувствительностью традиционных методов диагностики [3]. Спектр возбудителей респираторных инфекций, к которым относятся и внебольничные пневмонии, весьма разнообразен. Самым частым бактериальным возбудителем внебольничной пневмонии у детей является пневмококк [4]. Широкое распространение пневмококковой инфекции среди детей раннего возраста обусловлено наличием большого числа серотипов и возрастными особенностями иммунного ответа [5]. Также существенную роль в возникновении пневмонии

Natalya A. Ilenkova, Irina N. Protasova, Elena S. Sokolovskaya

Krasnoyarsk State Medical University n.a. Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

Community-Acquired Pneumonia in Children Caused by Pneumococci of MLSB- and M-Phenotype: Clinical Cases

The key to effective treatment of a bacterial infection is a rapid and proper selection of antimicrobial therapy. WHO and UNICEF developed the Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD) aimed to elimination of the preventable causes of child death by 2025 by optimizing diagnosis and treatment. The main pneumonia agents are fastidious microorganisms that require special nutrient media and cultivation conditions that are absent in many laboratories. Due to low effectiveness of the etiological diagnosis, the choice of antibiotic therapy for pneumonia in the practice of a pediatrician is usually empirical. The article describes clinical cases of community-acquired pneumonia in children caused by strains of *Streptococcus pneumoniae* with a multiple antibiotic resistance. The above experience can be used by pediatricians in everyday practice.

Key words: children, pneumonia, pneumococcus, antibiotic resistance, antibiotic therapy.

(For citation: Ilenkova Natalya A., Protasova Irina N., Sokolovskaya Elena S. Community-Acquired Pneumonia in Children Caused by Pneumococci of MLSB- and M-Phenotype: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (2): 175–179. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1720)

играют *Haemophilus influenzae* тип b (до 10% случаев, преимущественно у детей в возрасте до 2 лет жизни) [6, 7] и пневмонии, вызванные атипичными возбудителями (*Legionella spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) [8].

В настоящее время возбудители внебольничной пневмонии у детей часто характеризуются резистентностью к антибактериальным препаратам. В связи с этим в идеальном варианте выбор схемы антибактериальной терапии должен проводиться индивидуально с учетом возможной резистентности возбудителя, тяжести и характера течения заболевания [9]. По нашему мнению, подбор антибактериальной терапии проводится эмпирически с учетом места возникновения заболевания, фонового состояния и возраста ребенка.

Описание клинических случаев, вызванных пневмококками с множественной устойчивостью к антибиотикам, поможет повысить бдительность практикующих врачей в отношении антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей. Объектами наблюдения были два пациента в возрасте 2 и 7 лет, поступившие в стационар в 2015–2016 гг. с диагнозом внебольничной пневмонии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бактериологическое исследование

Для бактериологического исследования использовали индуцированную мокроту, мазки из носоглотки. Для выделения чистых культур пневмококков использовали кровяной агар на основе *Columbia Agar* (Bio-Rad, Франция) с добавлением 5% эритроцитарной массы, а также *Chocolate Agar Base* без селективной добавки (HiMedia, Индия). Инкубация проводилась в эксикаторе при температуре 35°C в течение 24 ч. Идентификация пневмококков проводилась на основании морфотипических, культуральных, антигенных свойств (Slidex pneumo-Kit, bioMerieux, Франция), чувствительности к желчи и оптохину.

Серотипирование

Серотипирование *Streptococcus pneumoniae* проводили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР), используя 40 пар праймеров [10]. Фрагменты *cps*-генов, имеющих у всех капсульных штаммов *S. pneumoniae*, амплифицировали по следующему температурному профилю: 94°C — 2 мин; 94°C — 15 сек, 56°C — 10 сек, 72°C — 15 сек, 35 циклов; 72°C — 10 мин, хранение при 4°C. Данная реакция использовалась в качестве теста, подтверждающего принадлежность к пневмококкам. Праймеры (39 пар), используемые для амплификации фрагментов *cps*-генов, кодирующих серогруппы/серотипы 1, 2, 3, 4, 5, 6A/6B/6C, 7F/7A, 7C/(7B/40), 8, 9L/9N, 9V/9A, 10A, 10F/(10C/33C), 11A/11D, 12F/(12A/44/46), 13, 14, 15A/15F, 15B/15C, 16F, 17F, 18A/18B/18C/18F, 19A, 19F, 20, 21, 22A/22F, 23A, 23B, 23F, 24A/24B/24F, 31, 33F/(33A/37), 34, 35A/(35C/42), 35B, 35F/47F, 38F/25F, 39F, были сгруппированы в 10 мультиплексных реакций, проводимых последовательно. Амплификация проводилась на приборе Applied Biosystems по следующему температурному профилю: 94°C — 2 мин; 94°C — 15 сек, 56°C — 10 сек, 72°C — 15 сек, 35 циклов; 72°C — 10 мин; 4°C — хранение. Продукты амплификации детектировали в 1,5% агарозном геле (Sigma, США) с последующей визуализацией бромистым этидием (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора) при ультрафиолетовом излучении

($\lambda = 310$ нм) в трансиллюминаторе Molecular Imager Gel Doc XR System (Bio-Rad, США). Размеры ПЦР-продуктов определяли сравнением с маркером молекулярного веса ДНК (100 bp DNA Ladder; Евроген, Россия).

Генотипирование

Мультилокусное сиквенс-типирование (Multilocus sequence typing, MLST) штаммов *S. pneumoniae* проводили в соответствии с международными стандартами [11]. MLST основано на изучении 7 генов «домашнего хозяйства» и определении аллельного профиля (сиквенс-типа) с использованием базы данных, размещенной на веб-сайте <http://www.mlst.net/>. Полученные данные были проанализированы с помощью программного обеспечения eBURST [12] для определения принадлежности сиквенс-типов к определенному клональному комплексу. Секвенирование проводилось компанией «Синтол» (Россия).

Исследование чувствительности к антимикробным препаратам

Исследование чувствительности к антимикробным препаратам проводили диско-диффузионным методом и методом микроразведений в бульоне Мюллера–Хинтона с добавлением 2,5% крови лошади [13]. Для приготовления инокулюма использовали суточную чистую культуру *S. pneumoniae*, которую суспендировали в 0,9% стерильном растворе хлорида натрия до мутности, эквивалентной 0,5 по стандарту McFarland. Интерпретацию результатов проводили согласно российским клиническим рекомендациям [14] и европейским критериям EUCAST [15]. В качестве контроля использовался штамм *S. pneumoniae* ATCC 49619. Гены резистентности к макролидам/линкозамидам *ermB* и *mefE*, а также гены тетрациклинрезистентности *tetO* и *tetM* выявляли с помощью традиционной ПЦР с электрофоретической детекцией (см. выше).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1

Больная В., возраст 2 года, доставлена бригадой скорой медицинской помощи в педиатрическое отделение с жалобами на сухой приступообразный кашель, повышение температуры тела до 40°C, заложенность носа.

Заболевание началось 3 нед назад с сухого кашля, заложенности носа. Наблюдалась участковым педиатром с диагнозом острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), на амбулаторном этапе получала муколитическую и противовирусную терапию. В ночь перед госпитализацией отмечались повышение температуры тела до 40°C, сухой приступообразный кашель, заложенность носа, вялость, недомогание. Известно, что девочка посещала детский сад; ОРВИ болеет до 3 раз в год.

При объективном осмотре отмечалось состояние средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации, снижения аппетита; ребенок вялый, капризный. Температура тела после приема парацетамола (был дан при транспортировке) снизилась до 36,8°C. Кожный покров бледно-розовый, умеренно влажный. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, влажные. Миндалины не увеличены. Лимфатические узлы не пальпируются. Грудная клетка цилиндрической формы. Дыхание через нос затруднено за счет густого слизистого отделяемого. При пальпации легких болезненности в межреберных промежутках нет. При перкуссии отмечается притупление перкутор-

ного звука в верхней доле справа. При аускультации — дыхание жесткое, выслушиваются единичные крепитирующие хрипы справа в проекции 3–4-х сегментов. Частота дыхательных движений 26/мин. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 110/мин, артериальное давление 80/50 мм рт. ст. Язык чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1 см из-под края реберной дуги. Стул однородный, 1 раз/сут. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В клиническом анализе крови: гемоглобин 136 г/л (105–135 г/л), эритроциты $5,3 \times 10^{12}$ /л ($4,1-5,3 \times 10^{12}$ /л), тромбоциты 270×10^9 /л ($150-400 \times 10^9$ /л), лейкоциты $21,3 \times 10^9$ /л ($5,0-13,0 \times 10^9$ /л): палочкоядерные 8% (0,5–5%), сегментоядерные 47% (25–60%), эозинофилы 2% (0,5–7%), лимфоциты 39×10^3 /л ($2-8 \times 10^3$ /л), моноциты 4×10^3 /л ($0-0,8 \times 10^3$ /л); скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 32 мм/ч (5–11 мм/ч). В биохимическом анализе крови отмечалось увеличение белков острой фазы: С-реактивный белок (СРБ) 110 мг/л (0–5 мг/л), прокальцитонин 5,7 нг/мл (0,01–0,045 нг/мл). Иммуноферментный анализ (ИФА) показал, что антитела к *M. pneumoniae* (IgA, IgG) отсутствуют, к *S. pneumoniae* (IgM, IgG) отсутствуют.

На рентгенограмме грудной клетки определялось снижение пневматизации в верхней доле правого легкого (S3), усиление легочного рисунка в верхней доле справа, корни не смещены, расширены, структурные. Тень сердца соответствовала норме.

При микробиологическом исследовании выявлен сплошной рост *S. pneumoniae*, серотип 19A. Генотипирование: генотип (сиквенс-тип) 320 (ST 320), клональный комплекс 320 (CC 320), выявлены гены резистентности к макролидам/линкозамидам *ermB* и *mefE*, гены тетрациклинрезистентности *tetO* и *tetM*. При оценке результатов антибиотикограммы (диско-диффузионный метод) выявлена устойчивость к оксациллину, эритромицину, клиндамицину, тетрациклину, чувствительность к ципрофлоксацину. При определении минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибактериальных препаратов выявлена устойчивость к эритромицину (МПК 16), азитромицину (МПК 64), клиндамицину (МПК 32); умеренная устойчивость к тетрациклину (МПК 2), пенициллину (МПК 0,125); чувствительность к цефтриаксону (МПК 0,125), ципрофлоксацину (МПК 0,125).

С первого дня пребывания в стационаре ребенок получал следующее лечение: антибиотик группы пенициллинов широкого спектра действия с ингибитором бета-лактамаз амоксициллин/клавулановая кислота в дозировке 250 мг 3 раза/сут в течение 10 сут перорально; муколитическую терапию (амброксол по 7,5 мг 2 раза/сут, 8 сут). На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение состояния. На контрольной рентгенограмме очаговых, инфильтративных изменений не определялось.

Клинический пример 2

Больной С., возраст 7 лет, поступил в педиатрическое отделение с жалобами на влажный малопродуктивный кашель, повышение температуры тела до 38,5°C, заложенность носа, слабость, вялость.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болен в течение 1 нед. Заболевание началось с заложенности носа, сухого редкого кашля. Ребенок наблюдался участковым педиатром с диагнозом острой респираторной вирусной инфекции, получал препараты (Кагоцел, Нурофен, Аква Марис). За 2 сут до госпитализации

у ребенка отмечалось повышение температуры тела до 38,5°C, была назначена антибактериальная терапия (Флемоксин солютаб); учитывая отсутствие положительной динамики, был госпитализирован в педиатрическое отделение. Известно, что ребенок посещает школу, болен острыми респираторными инфекциями до 2 раз в год. При осмотре отмечалось состояние средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации, температура тела 37,2°C. Кожный покров бледный, умеренно влажный. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, влажные. Миндалины не увеличены. Лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка цилиндрической формы. Дыхание через нос затруднено за счет слизистого отделяемого. При пальпации легких болезненности в межреберных промежутках нет. При перкуссии притупление перкуторного звука в нижней доле слева. При аускультации дыхание ослаблено слева, выслушиваются разнокалиберные хрипы в проекции 9-го сегмента левого легкого. Частота дыхательных движений 22/мин. SpO₂ 96%. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 82/мин, артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Язык чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень +0,5 см из-под края реберной дуги. Стул однородный, 1 раз/сут. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В клиническом анализе крови: гемоглобин 117 г/л (105–135 г/л), эритроциты $4,1 \times 10^{12}$ /л ($4,1-5,3 \times 10^{12}$ /л), тромбоциты 354×10^9 /л ($150-400 \times 10^9$ /л), лейкоциты $8,4 \times 10^9$ /л ($5,0-13,0 \times 10^9$ /л): палочкоядерные 12% (0,5–5%), сегментоядерные 72% (25–60%), лимфоциты 12×10^3 /л ($2-8 \times 10^3$ /л), моноциты 4×10^3 /л ($0-0,8 \times 10^3$ /л); СОЭ 14 мм/ч (5–11 мм/ч). Экспресс-тест на пневмококковый антиген в моче отрицательный.

На рентгенограмме грудной клетки в прямой проекции S9 по типу инфильтрации легочной ткани. Корни не смещены, расширены, структурные. Тень сердца не смещена.

При микробиологическом исследовании выявлено: *S. pneumoniae* — умеренный рост, серотип 19A. Генотипирование: генотип 320 (ST 320), клональный комплекс 320 (CC 320); выявлены гены макролидрезистентности *ermB* и *mefE*, гены тетрациклинрезистентности *tetO* и *tetM*.

При оценке антибиотикограммы диско-диффузионным методом выявлена устойчивость к оксациллину, эритромицину, клиндамицину и тетрациклину. По антибиотикограмме методом серийных разведений в бульоне определена устойчивость к эритромицину, азитромицину, клиндамицину, тетрациклину со значениями МПК 16, 128, 32 и 4 соответственно; умеренная устойчивость к пенициллину (МПК 0,125), ципрофлоксацину (МПК 0,25); чувствительность к цефтриаксону (МПК 0,125).

С первого дня пребывания в стационаре ребенок получал амоксициллин/клавулановую кислоту по 470 мг 3 раза/сут в течение 10 сут перорально; муколитическую терапию (амброксол по 15 мг 3 раза/сут, 10 сут). На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение состояния. На контрольной рентгенограмме очаговых, инфильтративных изменений не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее десятилетие во всем мире отмечается рост антибиотикорезистентности микроорганизмов, в т.ч. бактерий-возбудителей внебольничной пневмонии. *S. pneumoniae* — основной возбудитель внебольничной

пневмонии — во всем мире демонстрирует рост устойчивости к макролидам и родственным антибиотикам (линкозамидам и стрептограмину) [16]. Резистентность к данным группам препаратов обусловлена двумя основными механизмами — модификацией мишени действия антибиотика (рибосом) и эффлюксом (активным выведением антибиотика из клетки) [17, 18]. Рибосомальные изменения обусловлены метилтрансферазой, кодируемой геном *ermB*, которая метилирует остаток A2058 домена V 23S-РНК; в результате формируется так называемый MLSB-фенотип (перекрестная устойчивость к макролидам, линкозамидам и стрептограмину B). Активный выброс антибиотика из клетки обусловлен геном *mefE*, кодирующим эффлюксный «насос», обуславливающий так называемый M-фенотип, устойчивый к 14- и 15-членным макролидам (эритромицину, азитромицину, кларитромицину и рокситромицину) [17].

Большинство макролидрезистентных штаммов также проявляют устойчивость к тетрациклину. Это связано с инсерцией (вставкой) гена *ermB* в конъюгативные и композитные транспозоны семейства Tn916, несущие ген *tetM*, кодирующий протеины «защиты рибосом» [18].

Во многих случаях резистентность *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам имеет клональную специфичность [19]. В последние годы отмечается возрастание роли пневмококков, относящихся к глобально распространенным клональным комплексам, в возникновении многих инфекционных заболеваний, включая и внебольничную пневмонию [20].

Особую роль играют представители мультирезистентного клона Taiwan^{19F}-14 (PMEN 14) [19], к которым относятся и пневмококки серотипа 19A (ST 320), выявленные у наших пациентов. Полученные данные свидетельствуют о наличии у обнаруженных нами пневмококков двух механизмов резистентности к макролидным антибиотикам, что не позволяет рекомендовать макролиды в качестве стартовой антибактериальной терапии.

В настоящее время, согласно российским рекомендациям, в качестве препаратов первого выбора при внебольничной пневмонии рекомендуется амоксициллин или амоксициллин/клавуланат [21]. При этом у штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у обследованных нами больных, наблюдается умеренная устойчивость к пенициллину. Это диктует необходимость дальнейшего постоянного изучения резистентности пневмококков к антибактериальным препаратам, а также анализа связи обнаруживаемых изменений с применением различных антимикробных препаратов и другими факторами, способными влиять на возникновение и распространение резистентных штаммов [8].

Диагностика внебольничной пневмонии на основании клинических симптомов сопряжена с существенными трудностями, в диагностике имеет значение сочетание клинических проявлений [3]. Эксперты ВОЗ считают, что в типичных случаях для пневмонии характерны лихорадка с ознобом, потеря аппетита, кашель, тахипное, боль в грудной клетке, при физикальном обследовании — локальное укорочение перкуторного звука при перкуссии легких, при аускультации возможны ослабленное или бронхиальное дыхание, крепитация или мелкопузырчатые хрипы, бронхофония [2, 22]. В приведенных клинических случаях диагноз внебольничной пневмонии подтвержден клиническими проявлениями. В свою очередь, вышеописанные физикальные симптомы наблюдаются только у 50–70% детей с пневмонией,

в то время как их отсутствие не исключает пневмонии [8, 22]. В связи с этим российские эксперты считают целесообразным проведение рентгенографии грудной клетки у всех детей с подозрением на пневмонию [8]. При диагностике пневмонии важным и обязательным является проведение рентгенологического исследования легких [23], которое позволяет оценить размеры инфильтрации легких и их распространенность, наличие или отсутствие плеврального выпота, наличие или отсутствие деструкции легочной паренхимы. У наблюдаемых пациентов диагноз был подтвержден именно рентгенологическим исследованием легких.

В общепринятый стандарт диагностики внебольничной пневмонии включен подсчет количества лейкоцитов и их формулы. Лейкоцитоз более $10-12 \times 10^9/\text{л}$ и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускоренное СОЭ указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции, что мы отмечали у пациентки в первом клиническом случае. В целом изменения в общем анализе крови при внебольничной пневмонии обладают низкой диагностической ценностью как для постановки диагноза, так и для уточнения этиологии заболевания [3]. Поэтому во втором клиническом случае данные анализа крови не отрицают диагноз пневмонии у ребенка. Значительное повышение СРБ и прокальцитонина в первом клиническом случае характерно для пневмонии, вызванной бактериальными возбудителями. В свою очередь определение СРБ в динамике может быть использовано для оценки эффективности терапии [22]. Чтобы определить необходимый объем медицинской помощи, нашим пациентам в зависимости от возраста была проведена оценка тяжести внебольничной пневмонии на основании ключевых критериев, предлагаемых в монографии Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) [4], и в приведенных случаях подтверждена средняя степень тяжести пневмонии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи позволяют обратить внимание практических врачей на постановку диагноза внебольничной пневмонии, выбор и дозировку препаратов, назначаемых для стартовой антибактериальной терапии, и последующий мониторинг состояния ребенка. Учитывая возрастание этиологической роли антибиотикорезистентных пневмококков, следует в обязательном порядке проводить этиологическое подтверждение диагноза.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н. А. Ильенкова <http://orcid.org/0000-0001-8058-7806>

И. Н. Протасова <http://orcid.org/0000-0001-6521-8615>

Е. С. Соколовская <http://orcid.org/000-0002-5351-5433>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондарь Г.Н. Акустическая и клинико-рентгенологическая характеристика нарушений в легких у детей при внебольничной пневмонии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Воронеж; 2010. — 39 с. [Bondar' GN. Akusticheskaya i kliniko-rentgenologicheskaya kharakteristika narushenii v legkikh u detei pri vnebol'nichnoi pnevmonii. [dissertation abstract] Voronezh; 2010. 39 p. (In Russ).]
2. ВОЗ. Информационный бюллетень. [WHO. Fact Sheet. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>. Ссылка активна на 30.04.2016.
3. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. — М.: Оригинал-макет; 2015. — 64 с. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detei. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Original-maket; 2015. 64 p. (In Russ).]
4. Esposito S, Patria MF, Tagliabue C, et al. CAP in children. *European Respiratory Monograph*. 2014;63:130–139. doi: 10.1183/1025448x.10003913.
5. Острые респираторные заболевания у детей. Пособие для врачей. — М.; 2002. — 70 с. [Ostrye respiratornye zabolevaniya u detei. Posobie dlya vrachei. Moscow; 2002. 70 p. (In Russ).]
6. Самсыгина Г.А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. — М.: Миклош; 2006. — 279 с. [Samsygina GA. Infektsii respiratornogo trakta u detei rannego vozrasta. Moscow: Miklosh; 2006. 279 p. (In Russ).]
7. Горбунов С.Г., Горелов А.В., Демина А.А., и др. Клиническая характеристика пневмоний у детей, обусловленных *Haemophilus influenzae* типа b // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2002. — №4 — С. 30–34. [Gorbunov SG, Gorelov AV, Demina AA, et al. Clinical characteristic of pediatric pneumonia due to *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatrriia*. 2002;81(4):30–34. (In Russ).]
8. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. — М.: Оригинал-макет; 2010. — 64 с. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detei: rasprostranennost', diagnostika, lechenie, profilaktika. Nauchno-prakticheskaya programma. Moscow: Original-maket; 2010. 64 p. (In Russ).]
9. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. — М.: Оригинал-макет; 2015. — 33 с. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detei. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Original-maket; 2015. 33 p. (In Russ).]
10. cdc.gov [Internet]. CDC. Streptococcus Laboratory. PCR Deduction of Pneumococcal Serotypes [cited 2016 Apr 30]. Available from: <http://www.cdc.gov/streplab/pcr.html>.
11. mlst.net [Internet]. Multi Locus Sequence Typing home page [cited 2016 Apr 30]. Available from: <http://www.mlst.net/>.
12. mlst.net [Internet]. BURST algorithm [cited 2016 Apr 30]. Available from: <http://eburst.mlst.net/>.
13. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Ninth Edition. Vol. 32, No. 2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
14. Определение чувствительности микроорганизмов к анти-микробным препаратам. Клинические рекомендации. М.; 2015. [Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow; 2015. (In Russ).] Доступно по: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/clinical-recommendations/> Ссылка активна на 30.04.2016.
15. eucast.org [Internet]. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. AST of bacteria. Older versions of tables and documents [cited 2016 Apr 30]. Available from: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/.
16. Reinert RR, Filimonova OY, Al-Lahham A, et al. Mechanisms of macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from Russia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(6):2260–2262. doi: 10.1128/AAC.01270-07.
17. Cattoir V, Merabet L, Legrand P, et al. Emergence of a *Streptococcus pneumoniae* isolate resistant to streptogramins by mutation in ribosomal protein L22 during pristinamycin therapy of pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(5):1010–1012. doi: 10.1093/jac/dkm041.
18. Korona-Glowniak I, Siwiec R, Malm A. Resistance determinants and their association with different transposons in the antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Biomed Res Int*. 2015;2015:836496. doi: 10.1155/2015/836496.
19. Croucher NJ, Chewapreecha C, Hanage WP, et al. Evidence for soft selective sweeps in the evolution of pneumococcal multidrug resistance and vaccine escape. *Genome Biol Evol*. 2014;6(7):1589–1602. doi: 10.1093/gbe/evu120.
20. Shin J, Baek JY, Kim SH, et al. Predominance of ST320 among *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A isolates from 10 Asian countries. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(5):1001–1004. doi: 10.1093/jac/dkr048.
21. Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В., Спичак Т.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. — М.: Пре100 Принт; 2016. — 146 с. [Yakovlev SV, Sidorenko SV, Rafal'skii VV, Spichak TV. Strategiya i taktika ratsional'nogo primeneniya antimikrobnikh sredstv v ambulatornoi praktike: Evraziiskie klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Pre100 Print; 2016. 146 p. (In Russ).]
22. Клинические рекомендации. Педиатрия (Пневмония у детей) / Под ред. Баранова А.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. — 28 с. [Klinicheskie rekomendatsii. Pediatriya (Pnevmoniya u detei). Ed by Baranov A.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 28 p. (In Russ).]
23. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство / Под ред. Таточенко В.К. — М.: ПедиатрЪ; 2012. — 480 с. [Bolezni organov dykhaniya u detei. Prakticheskoe rukovodstvo. Ed by Tatochenko V.K. Moscow: Pediatr'"; 2012. 480 p. (In Russ).]