inScience
through time and space

Жамият ва инновациялар –
Общество и инновации –
Society and innovations
Journal home page:
https://inscience.uz/index.php/socinov/index

Change of pneumococcus priorities when studying smears from the back wall of the pharengal mucosa, based on retrospective data on Almaty

Mairash BAIMURATOVA[1], Aliya TUGULBAYEVA[2], Raushan TIESOVA-BERDALINA[3] Ulbossyn JUMATOVA [4], Zahida ABDUSALLAMOVA [5]

Kazakh Medical University of Continuing Education

ARTICLE INFO

Article history:
Received September 2020
Received in revised form
15 September 2020
Accepted 15 October 2020
Available online
30 October 2020

Keywords:
Pneumococcus
Pneumococcal infection
Pharyngeal smear
Microbial landscape
Bacteriological method
Identification.

ABSTRACT

Due to the relevance of questions to clarify the involvement etiopathogenic microorganisms in causing diseases of the respiratory system, we carried out a retrospective study for the period 2001-2007 and on determining the priority positions of causative agents of microbial landscape of smears taken from the posterior pharyngeal wall in patients with diseases of the upper respiratory tract. The frequency analysis of the occurrence of certain microorganisms in the 7–year and 29–year time interval in Almaty is described. The role of pneumococci today in dynamics is presented, which substantiated the urgency of studying the problem, with an emphasis on the identification stage.

2181-1415/© 2020 in Science LLC.
This is an open access article under the Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru)

[1] Candidate of Medical Sciences, professor, Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Kazakhstan
mairash@list.ru
[2] Lecture, Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Kazakhstan
a_allergo_immun@mail.ru
[3] Candidate of Medical Sciences, ass. professor, Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Kazakhstan
rau_tesova@mail.ru
[4] Candidate of Medical Sciences, ass. professor, Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Kazakhstan
ujumatova@mail.ru
[5] Teacher, Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Kazakhstan
zahida_abdusalamova@mail.ru

SUMMARY

Thus, summing up our own data for the second half of the 1980s of the last century and the results obtained for 2001-2007 [1, 2, 3, 7, 8], in relation to the above-mentioned (four) main types of microorganisms, a change in the microbial composition of the posterior pharyngeal mucosa of patients with respiratory system pathology in Almaty was detected.

Priorities have changed over the 29-year period, they are not used, the still "aggressive" pneumococcus (a sharp decrease in the level of its etiological involvement), the increased importance of Staphylococcus aureus with the parallel appearance of representatives of the genus Enterococcus in the microbial landscape is obvious. In fact, the leading value of pneumococcus has fallen to 2% of cases, and the incidence of S. aureus has increased by 4.8 times, amounting to 35.8% of cases in recent years. At the same time, dynamic analysis showed activation of representatives of the microorganisms of the Enterobacteriaceae family by 4.1 times. Episodes of isolation of Enterococcus bacteria (7.5%) from an untypical ecological niche were regarded as the result of endogenous infection of the patient's organism.

According to the results of the study, it is clear that there is a need to conduct a dynamic study of the work of bacteriological laboratories in relation to the isolation of clinical isolates of pneumococci in practice to correct the probably existing problems on the issues of their cultivation and serotyping in the Republic of Kazakhstan.

Смена приоритетов пневмококка при исследовании мазков с задней стенки слизистой глотки, основанной на ретроспективных данных по г. Алматы.

Ключевые слова:
Пневмококк
Пневмококковая инфекция
Мазок из зева
Микробный пейзаж
Бактериологический метод
Идентификация

АННОТАЦИЯ

Ввиду актуальности вопросов по выяснению причастности этиопатогенных микроорганизмов в возникновении заболеваний дыхательной системы, нами проведено ретроспективное исследование в период с 2001 по 2007гг. и по определению приоритетных положений возбудителей микробного пейзажа мазков с задней стенки глотки пациентов с заболеваниями ВДП. Описан частотный анализ встречаемости тех или иных микроорганизмов за 7–и летний и 29–и летний временной интервал по г. Алматы. Представлена роль пневмококков на сегодняшний день в динамике, что обосновало насущность изучения проблемы, с акцентом на этап идентификации.

Во всем мире заболевания, вызываемые Streptococcus pneumoniae (или пневмококками), и относящиеся к пневмотропным инфекциям, представляют собой одну из серьезнейших проблем для общественного здравоохранения [23, 24, 21, 22]. Общемировая распространенность инвазивных форм пневмококковой инфекции (ИПИ) составляет от 10 до 100 случаев на 100 тыс. населения [10]. Вариабельность показателя находится в зависимости от возрастного критерия, ранжирования серотипов возбудителя, определяется социально-экономическими и генетическими особенностями, а также серьезными различиями статистического учета уровня заболеваемости и эффективности диагностической базы в разных странах [16]. Пневмококки остаются распространенными возбудителями острых инфекций у детей [13]. Наиболее уязвимыми, относящимися к группе повышенного риска развития ИПИ относятся дети раннего возраста, безусловно, являясь основным резервуаром этого возбудителя [3, 19], вместе с тем, к группе риска следует отнести и категорию пожилых людей, со сниженным иммунитетом (наличие соматической патологии). В этой связи зарубежными исследователями установлено наличие связи распространенности клинических форм инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ) с возрастом [25].

Особенность S. pneumoniae, вызывающих инфекцию как возбудителя, заключается в том, что он будучи комменсалом, колонизирует носоглотку человека и распространяется воздушно-капельным путем. Уровень пневмококковой колонизации носоглотки детей, по данным Сомовой А.В. с соавторами (2018), колеблется от 27% в экономически развитых странах и до 85% в развивающихся странах. [19]. Важно, в этой связи отметить феномен персистенции пневмококков, который рассматривался как фактор их распространения в популяции и является предиктором развития пневмококковой инфекции (ПИ) [18].

В настоящее время, наряду с внедрением новых технологий, экспресс-методов диагностики и мониторинга состояния микрофлоры человека [15], бактериологические исследования (классические) приобретают актуальность и требуют адаптации лабораторного процесса, особенно по вопросам идентификации культур, в частности пневмококков, ввиду их прихотливости к культивированию. Процесс мониторирования ИПИ способен оказать существенную помощь эпидемиологу в его деятельности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

проанализировать динамику частоты идентификации пневмококков, выделенных из клинических образцов (мазок с задней стенки глотки) пациентов с заболеваниями нижних дыхательных путей, в помощь эпидемиологу, с последующим определением их происхождения (экзогенного или эндогенного).

МЕТОДЫ

Нами за период с 2001-2007 гг. было проведено ретроспективное исследование среди детей до 5 лет и взрослых от 18 до 40 лет с клинически установленным диагнозами заболеваний дыхательной системы (ЗДС): хронический тонзиллит, ларингит и фарингит. Исследования проводились на базе кафедры микробиологии АГИУВ/КазМУНО МЗ РК (г.Алматы). Отдельные фрагменты были основаны на анализе результатов бактериологического

обследования больных, проведенных в профильных лабораториях г. Алматы: ГКБ № 1 и 7 (стационары), ТОО «Лабораторная диагностика ЭКМИ» (амбулаторные пациенты).

Бактериологическим методом исследовано 510 мазков со слизистой задней стенки глотки. Забор и транспортировка мокроты, мочи, мазков с задней стенки глотки осуществлялся в соответствии с приказом Минздрава СССР № 535 от 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» [17], а также публикацией Зубкова М.Н. [11]. Выделение, культивирование и дифференциацию микроорганизмов осуществляли с использованием следующих сред: Columbia Blood Agar Base M144, Bifidobacterium Broth M 1395, Pepton Water M 028, Nutrient Broth M 002, SS- Agar M 108, Anaerobic Agar M 228, , Hottinger Broth M 1425, Nutrient Agar M 001, Selenite Broth M 052A, Bismuth Sulphite Agar M 027, Endo Agar M 029R, Aside Blood Agar Base M 158, Baird Parker Agar Base M 043, Potato Decstrose Agar M 096, Phenylalanine Agar M 281, MR VP Medium (Buffered Glucose Broth) M 070, Urea Agar Base (Christensen) M 112, Motility Test Medium M 260, M I O Medium M 378, Triple Sugar Iron Agar M 021, Malonate Broth M 382, Citrate Agar M 099 и др. Методом микроскопии исследовано 1096 образцов мазков.

Идентификация клинических изолятов осуществлялась общепринятыми методами, предлагаемыми в Приказе Минздрава СССР № 535 от 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» [17]. Наряду с вышесказанным, в нашей работе применялись собственные схемы-«ключи» идентификации, защищенные предварительными патентами: №19106 от 2008г. «Способ идентификации стрептококков», № 18874 от 2007г. «Способ идентификации энтеробактерий» и №22776 от 2010г. «Способ идентификации грамположительных кокков», разработанные на основе 9-го Определителя Берджи (1997) [5, 4, 6, 20].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего нами было выделено 656 культур, представленных 52 видами микроорганизмов, принадлежащих к 32 родам. Этиологическая причастность микрофлоры доказана в 87,8±1,28% случаев, или 488 культуры. Установлено достоверное превалирование встречаемости моновариантов обнаруженных этиопатогенов на фоне резидентных представителей слизистой оболочки полости рта (СОПР), что составило 91,8±1,24% случаев. Кроме того, наши исследования показали, что из числа изолированных 40 микстов ассоциаций, 25% составили бактериально-грибковые ассоциации.

В дальнейшем более пристальное изучение проводилось лишь 488 культур и последующий анализ проводился в нескольких аспектах. Во–первых, провели частотный анализ встречаемости того или иного микроорганизма в микробном составе зева обследованных лиц. Во–вторых, провели сравнительный анализ частоты встречаемости этиопатогенов в 7–ми летнем и 29–и летнем временном интервале на материале одного и того же мегаполиса. В–третьих, определен этиологически значимый пороговый уровень оценки высеваемости этиопатогенов.

Суммируя результаты *изучения микробного состава мазков из зева* у пациентов, очевидной особенностью является разнообразие его видового состава, представленного аэробно–анаэробными микроорганизмами. Этиопатогены допустимо объединить по генетическому родству в рода (Staphylococcus, Enterococcus, Corynebacterium, Actinomyces), семейства (Enterobacteriaceae), группы («оральные» стрептококки, НГОБ) и отдельные клинически значимые виды (S. pyogenes, S.agalactiae, C. albicans, B.cereus).

Первые места по частоте выделения бактерии распределились между микробами рода Staphylococcus – 35,8% с преимуществом золотистого стафилококка и бактерии рода Streptococcus – 14,3% с лидерством S.pyogenes – 5,6%. К тому же обнаружены два вида бета гемолитических стрептококков: S.pyogenes, S.agalactiae, составившие - 7,1% случаев, что чревато тяжелым клиническим течением заболевания (Табл. 1). Далее места поделили бактерии рода Enterococcus – 7,5% с превалированием E.faecalis (4,1%) и E.faecium (3,4%), бактерии семейства Enterobacteriaceae – 7% с лидерством E.coli – в 3,2% и дрожжеподобные грибы рода Candida – 7%.На долю НГОБ пришлось 4,3%, а среди которых в большинстве оказались Acinetobacter – 1,5%. Corynebacterium выделелялись в - 2.1%, представленные C.diphtheriae, поиск их предусмотрен непременно [14]. Примененный метод – двойной диффузии в геле по признаку патогенности этих микроорганизмов - токсинообразование, позволял пересмотреть клинический диагноз. Биохимическое типирование в 3 случаях определило тип mitis, а в 1 случае – gravis. Зарегистрированы единичные эпизоды случаи выделения актиномицетов в качестве этиопатогенов – в 0,5% случаев, причем с высокими показателями степени обсемененности и изоляции их в монокультуре. Выделение из клинического материала в монокультурах сапрофитных микроорганизмов рода Bacillus в 3,7% случаев с преобладанием B.cereus.

Таб. 1.

Структура выделенных микроорганизмов со слизистой задней стенке глотки у пациентов с патологией верхних дыхательных путей (ВДП).

Таксономическое название клинических изолятов	
Семейство или род	**Виды**
Enterobacteriaceae – 7%	E.coli – 3,2%
	C.freundii – 0,9%
	E.cloacae – 1,2%
	E.aerogenes – 0,3%
	Hafnia alvei – 0,2%
	M.morgani – 0,8%
	P.vulgaris – 0,2%
	C.diversus – 0,2%
	S.mutans – 1,6%
	S.mitis – 1,4%
	S.pneumoniae– 2,7%

Streptococcus – 14,3%	S.pyogenes – 5,6%
	S.agalactiae – 1,5%
	S.salivarius – 0,8%
	S.anginosus – 0,2%
	S.sanguis – 0,5%
Stomatococcus – 4%	Stomatococcus spp. – 4%
Enterococcus – 7,5%	E.faecium – 3,4%
	E.faecalis – 4,1%
Staphylococcus – 35,8%	S.aureus – 22,7%
	S. aureus var.anaerobicus – 2,3%
	S.epidermidis – 9,1%
	S. saprophyticus– 0,8%
	S. hominis – 0,9%
НГОБ – 4,3%	P.cepaciae – 0,6%
	P. diminuta – 1,2%
	Acinetobacter – 1,5%
	Kingella – 0,5%
	Flavobacterium Actynomyces – 0,5%– 0,2%
	Alcaligenes faecalis – 0,3%
Corynebacterium – 2,1 %	C.diphtheriae – 2,1%
Candida – 7,0%	C albicans – 7,0%
Bacillus – 3,7%	B.cereus – 2,6%
	B.subtillis – 1,1%
анаэробные грам+ кокки – 2,6%	Peptostreptococcus spp. – 1,5%
	Peptococcus niger – 0,5%
	Sarcina spp. – 0,6%
Actynomyces – 0,5%	Actynomyces spp. – 0,5%

Анализ этиологической причастности к возникновению воспалительных процессов в ВДП показал неоднозначность клинической роли каждого из основных микробов и вариабельность частоты их высеваемости по годам. Основное место по частоте встречаемости, за весь обсуждаемый период, занимали золотистые стафилококки, в 2001 г. они насчитывали лишь 15,1±2,43 % случаев с ростом к 2003 г., достигнув пика - 58,7±2,97% случаев (Рис. 1). Наблюдался, правда, стабильный спад: в 2005 г. – 24,2±4,18% случаев, в 2007 г. - 5,6±2,99% случаев. Бактерии рода Enterococcus обнаруживались в образцах трех лет из четырех, но частота выявления была достаточно высокой в 2001 году - 24,8±2,93%, в 2007 году – 25,9±5,71% с последующим резким снижением процента встречаемости в 2005году составив - 6% случаев.

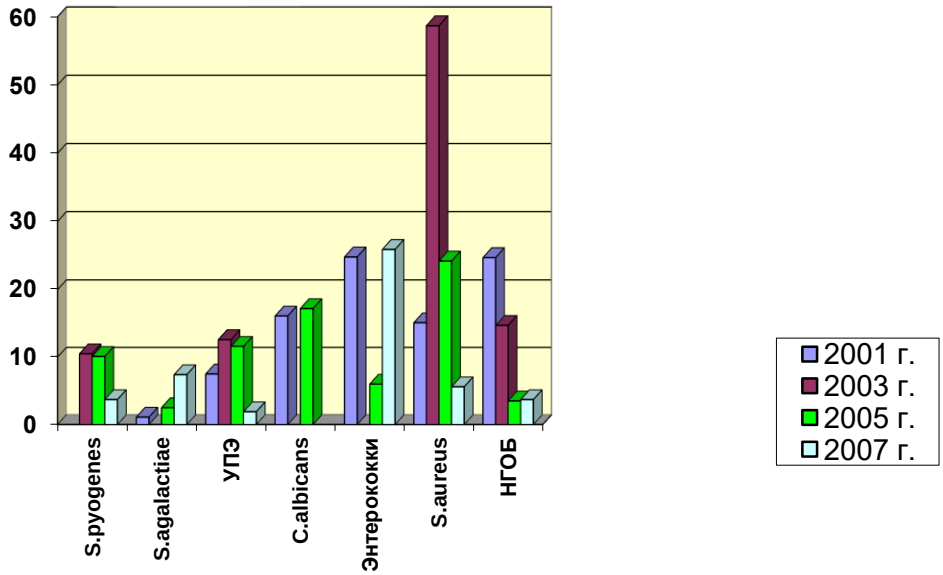

Рис. 1. Структура возбудителей воспалительного процесса верхних дыхательных путей

Доля грибов рода Candida, типового представителя C.albicans, представлена двумя годами – 2001 и 2005гг, когда частота встречаемости была практически на одном уровне и составила по годам 16,1±2,49 % и 17,2±3,68 % случаев, соответственно. Интерес представляли факты выделения C.albicans в ассоциациях, составив одну четвертую часть всех микстов, что должно настораживать клиницистов, по определению. C.albicans изолирована в «союзе» с грамположительными кокками – со S.aureus в 15,0±1,39%,, S.epidermidis в 5,0±0,85% случаев и со S.pyogenes в 5,0±0,85% случаев. Особо заслуживали внимания облигатные представители кишечной флоры условно-патогенные энтеробактерии (УПЭ), присутствие которых недопустимо в настоящей эконише, на слизистой задней стенке глотки. Между тем, за изучаемый период, УПЭ продемонстрировали стабильные показатели присутствия, так, в 2003 году составляли 12,6±2,01% и в 2005 – 11,6±3,13% случаев, за исключением: 2001 и 2007гг.обнаружен был низкий уровень их этиологической причастности – 7,5±1,79% и 1,9±1,78% случаев, соответственно. Другая группа, известная как НГОБ, регистрировалась с пиком частоты встречаемости в 2001 г.- 24,7±2,93%, правда с последующим постепенным понижением до 14,7±2,14% случаев в 2003 году и до 3,5±1,79% – 3,7±2,46% случаев в 2005 и 2007 году, соответственно (Рис. 1). В отношении выделения инвазивного бета-гемолитического стрептококка группы А бюыли установлены достаточно ровные показатели, за исключением отсутствия в 2001г., так 2003 году S.pyogenes был определен в 10,5±2,09%, в 2005 – в 10,1±2,94% и в 2007 году регистрировалось снижение до 3,7±2,46% случаев.

Несколько иная ситуация складывалась в отношении S.agalactiae, когда обнаруживались лишь единичные эпизоды встречаемости в течении трех лет из четырех, в частности: 2001 году он определялся в 1,1±0,7%, в 2005 – в 2,5±1,52% и в 2007 – в 7,4±3,4% случаев.

Итак, сравнительный анализ микробного пейзажа каждого из изучаемых годов 21 столетия, по отдельности, выявил неоднозначность структуры пейзажа по

основным семи, изолированным нами этиопатогенам воспалительных процессов задней стенки глотки, в частности: S.aureus, S. pyogenes S.agalactiae, C. albicans, энтерококки, семейство Enterobacteriaceae и НГОБ. Смена микробного пейзажа очевидна, 2001 год отличало лидерство энтерококка и НГОБ, а грибы рода Candida занимали третье место, тогда как в 2003 году ориентиры поменялись и в подавляющем большинстве уже регистрировались золотистые стафилококки, стабильно лидирующие и в 2005 году, правда с более низкими показателями встречаемости. В 2007 году ротация была представлена обнаружением доминанты энтерококков.

Далее, уместным считаем предложить *сравнительный анализ высеваемости* из мазков с задней стенки глотки больных с патологией дыхательной системы, с акцентом на роли пневмококков, за вторую половину 80-х годов прошлого столетия и 2001-2007 годы, используя материалы Баймуратовой М.А. (1991) [2]. Так, в 80-е годы посредством бактериологического метода, трех видов материала от больных с хронической патологией верхних и нижних дыхательных путей, был изучен их микробный состав. Установлено, что уровень успешных (положительных) находок из мокроты, бронхиального смыва и мазков с задней стенки глотки, оказался неоднозначным Наибольший процент высеваемости, в диагностически значимой концентрации микроорганизмов 10^7КОЕ/мл, выявлен из носоглоточных мазков – 86,2±2,6% (в основном среди детей), изолирование возбудителя из мокроты насчитывало – 76,8±3,9% и по результатам изучения микрофлоры бронхиальных смывов выявлено – в 45,9±8,1% случаев, что подчеркивало информативность проведенного исследования. Научной новизной работы, в те годы, являлась установленная доминирующая роль S.pneumoniae – 78,1±2,2%, причем с выявленной впервые региональной особенностью по серотиповой их специфичности. Следующим, по этиопатогенетической значимости после пневмококка, являлся S.aureus, выделение которого из мокроты составляло – 10,1±2,7% и из носоглоточных мазков – 7,4±1,9%, а изоляты, выделенные из бронхиальных смывов равнялись – 27,0±7,2% случаев. Параллельно в те годы энтеробактерии регистрировались из бронхиальных смывов в 16,2±6,0%, из мокроты – в 4,2±1,8% и носоглоточных мазков – в 1,7±0,9% случаев. Активизация условно-патогенных микроорганизмов и в те годы наблюдалась, правда не на первых позициях.

Приоритеты за 29-летний период поменялись – резко снизился уровень этиологической причастности пневмококка и, в противовес выросла значимость золотистого стафилококка с параллельным появлением в микробном пейзаже представителей рода Enterococcus (Рис.2). Установлено, что лидирующее положение пневмококка упало до 2% случаев, а встречаемость S.aureus возросла в 4,8 раз и составила в последние годы 35,8% случаев.

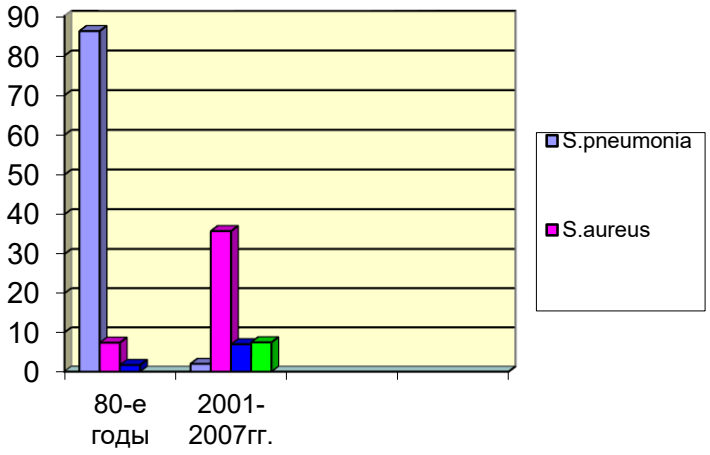

Рис. 2. Спектр микрофлоры задней стенки глотки пациентов с патологией верхних дыхательных путей

В итоге возникает ряд вопросов по снижению причастности пневмококков, учитывая ее инвазивность и тропность к слизистой СОПР, в первую очередь, вероятно, прихотливость пневмококка в культивировании и влечет за собой низкий уровень выделения классическим методом на практике, представляя несколько искаженную фактическую «картину» результатов лабораторной диагностики пневмокковой инфекции (ПИ). Зарегистрированный факты активизации представителей семейства Enterobacteriaceae - рост в 4,1 раза, обнаружение бактерий рода Enterococcus (7,5%), в этиологически значимой концентрации, из нехарактерной экологической ниши, на наш взгляд, допустимо трактовать как результат эндогенного распространения, крайне негативно обеспечивающего клиническое течение заболевания во всех возрастных группах пациентов с ВДП. Не желательно забывать и об адаптационном потенциале респираторных клинических изолятов, изучение которых в рамках биологической характеристики, соответственно, также требуют изучения их персистентного потенциала.

Итак, проведен нами сравнительный анализ за 7–ми и 29–й летний временной интервал, на материале одного и того же мегаполиса, позволяют сделать вывод о снижении, на первый взгляд, роли пневмококка в возникновении ВДП, то есть в 21 веке в РК в этиологической структуре первое место занимают бактерии рода Staphylococcus – 35,8% с доминантой золотистого стафилококка и бактерии рода Streptococcus – 14,3% с лидерством S.pyogenes – 5,6%. Следующие места поделили бактерии рода Enterococcus – 7,5% с превалированием E.faecalis (4,1%), бактерии семейства Enterobacteriaceae – 7% с лидерством E.coli – в 3,2%, а также дрожжеподобные грибы рода Candida, составившие – 7%. Полученные нами результаты в отношении удельного веса бактерий родов: Enterococcus, S.pyogenes, коррелируют с данными РФ исследований ротоглотки, где в нормограмме с нулевым (0)-значением обозначены бактерии: Streptococcus pyogenes, Enterococcus [9]. Из монографии казахстанского профессора Котовой А.Л. (2008) известно, что в отделяемом зева допускались S. aureus, S.pneumoniae, S.pyogenes в случаях носительства [12], что означает лишь их «безобидное» присутствие, но не этиологическую роль.

Таким образом, суммируя собственные данные за вторую половину 80-х годов прошлого столетия и полученные результаты за 2001-2007 годы [1, 2, 3, 7, 8], в отношении упомянутых выше (четырех) основных видов микроорганизмов, обнаружена смена микробного состава слизистой задней стенки глотки больных г. Алматы с патологией дыхательной системы. Приоритеты за 29-летний период поменялись не в пользу, по-прежнему «агрессивного», пневмококка (резкое снижение уровня этиологической его причастности), очевидна возросшая значимость золотистого стафилококка с параллельным появлением в микробном пейзаже представителей рода Enterococcus. Фактически, лидирующее значение пневмококка упало до 2% случаев, а встречаемость S.aureus возросла в 4,8 раз, составив в последние годы 35,8% случаев. Вместе с тем, динамический анализ показал активизацию представителей семейства Enterobacteriaceae - рост в 4,1 раза. Эпизоды выделения бактерий рода Enterococcus (7,5%), из нехарактерной экологической ниши, нами расценивались как результат эндогенного инфицирования организма пациента.

Тем самым, хочется глубоко отметить, что назрела необходимость проведения динамического исследования работы бактериологических лабораторий в отношении выделения клинических изолятов пневмококков на практике для коррекции, вероятно, существующих проблем по вопросам: культивирования и серотипированию их в РК.

Библиографические ссылки.

1. Байжомартов М.С., Баймуратова М.А., Стеценко О.Г., Семенова В.А. и др., 1987г. Этиологическая структура острых пневмоний у детей и взрослых. // Ж. Микроб и эпидем. – 1987. – №7. – С.12-16.

2. Баймуратова М.А., 1991г. Микробиологическая диагностика и изучение некоторых вопросов морфогенеза неспецифических заболеваний легких. // Автореф. канд. дисс. – Алматы,– 29с.

3. Баймуратова М.А., 2017г. Мониторинг микрофлоры различных экологических ниш, Монография. – Алматы. – 2017. – С.178.

4. Баймуратова М.А., Воронина В.Э., Есенаманова Т.Б., Абишева Д.С., Тасмагамбетова А.Е. 2007г. Предварительный патент Республики Казахстан № 18874 «Способ идентификации энтеробактерий». // Бюллетень РК «Промышленная собственность». – 2007. – № 10. – С. 33.

5. Баймуратова М.А., Воронина В.Э., Кошжанова Р. Ж., Орынбаева Ж.У. 2008г. Предварительный патент Республики Казахстан № 19106 «Способ идентификации стрептококков». // Бюллетень РК «Промышленная собственность». – № 2. – С. 83,

6. Баймуратова М.А., Воронина В.Э., Крылова А.И., Азенова Г.Ж 1997г. Предварительный патент Республики Казахстан № 22776 «Способ идентификации грамположительных кокков». // Бюллетень РК «Промышленная собственность». – 2010. – № 8. – С. 83.

7. Баймуратова М.А., Тьесова-Бердалина Р.А., 2016г. Микробиоценоз респираторного тракта при хронических заболеваниях дыхательной системы- Журнал «Вестник АГИУВ» №4, С. 43-50.

8. Баймуратова М.А., Тьесова-Бердалина Р.А., Чуакова М.М., 2017г. Персистентный потенциал клинических изолятов, выделенных из различных органов и систем как результат микробной эволюции. Журнал «Вестник АГИУВ» №1 стр 38-46.

9. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., Хуснутдинова Л.М. 2000г. Некоторые особенности микрофлоры миндалин и межмикробного взаимодей-ствия (в норме ри патологии). // Ж. микробиология – № 4 - С. 82-85.

10. ВОЗ, Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 6 апреля 2012г. Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ. http://docplayer.ru/44973384 Ezhenedelnyyepidemiologicheskiybyulleten.html.

11. Зубков М.Н., 2004г. Сбор биологического материала для бактериологического исследования. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – № 2. – С. 144-148.

12. Котова А.Л 2008г. Нормофлора и дисбактериозы человека. Алматы, ТОО «Люкс Биндер Сервис».– 213с.

13. Маянский Н. А., Алябьева Н. М., Пономаренко О. А., Куличенко Т. В., Артемова И. В., Лазарева А. В., Бржозовская Е. А., Шамина О. В., Катосова Л. К., 2017. Динамика распространенности серотипов и антибиотикорезистентности носоглоточных пневмококков, выделенных у детей в 2010–2016 гг.: результаты ретроспективного когортного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 16 (5): 413–423.

14. Минаев В.И., Миронов А.Ю., Решедько Г.К. 2003г. Биоматериалы при инфекциях нижних дыхательных путей. // В кн.: Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. Под ред. Меньшикова В.В., М., Агат-Мед. – С. 13-14.

15. Морозова О.А, Нестерова М.В, Александров М.Т. и др., 2001г. Индикация микрофлоры человека в норме и патологии с помощью лазерной флюоресценции. // Ж. Микробиол. – № 3. – С. 57-60

16. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С., 2018. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире. *Педиатрическая фармакология*. 15 (1): 58–74.

17. Приказ № 535 МЗ СССР. 22.04.1985г. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. // Москва.

18. Рамазанова Б.А., Ералиева Л.Т., Мустафина К.К., Колоскова Е.А., 2017. Мультицентровое исследование распространенности назофарингиального носительства S. pneumoniae на отдельных территориях Республики Казахстан до и после начала пневмококковой вакцинации. – Ж. Антибиотики и химиотерапия. – 62. – 5-6.

19. Сомова А.В., Романенко В. В., Голубкова А. А., 2018г «Эпидемиология S. pneumoniae-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет» Ж-л Эпидемиология и вакцинопрофилактика №1 (98), 25стр.

20. Хоулт Дж., Криг Н., Смит П. и др. 1997г. Определитель бактерий Берджи. // 9-е изд. М., Мир. – 124с.

21. Cofré F., Cofré J. , 2014, Children with asplenia or hyposplenia: Preventing overwhelming post splenectomy infection//Revista Chilena De Infectología: Órgano Oficial De La Sociedad Chilena De Infectología.–2014. -№31.-P. 66-72;

22. Hirst C., Owusu-Ofori, S., 2014. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease//The Cochrane Database of Systematic Reviews. -№11. -P. CD003427

23. Hsu H.E., Shurt K.A., Moore M.R. et al 2009. Effect of pneumococcal conjugatevaccine on pmeumococcal meningitis // N. Engl. J. Med. V. 360. P. 244 – 256;

24. Picazo J., Ruiz-Contreras J., Casado-Flores J. et al., 2012. First impact data of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) on invasive pneumocococcal disease in children in Madrid, 2010–RACLES study). International symposium on pneumococci and pneumococcal diseases, ISPPD-8. 11–15 *Iguacu Falls, Brazil.* Poster 189. 2012;

25. Tan T. Q. , 2012. Pediatric Invasive Pneumococcal Disease in the United States in the Era of Pneumococcal Conjugate Vaccines// Clinical Microbiology Reviews.–№25(3).–P. 409-419.