

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ПЕНИЦИЛЛИНУСТОЙЧИВЫХ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Т.А. Савинова¹, О.Ю. Филимонова², С.А. Грудинина³, С.В. Сидоренко⁴

¹ Федеральное государственное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Москва

² Кафедра микробиологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

³ Государственный научный центр по антибиотикам, Москва

⁴ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург,

Genetic diversity of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

T.A. Savinova¹, O.Y. Filimonova², S.A. Grudinina³, S.V. Sidorenko⁴

¹ Research Center of Medical Agents Evaluation, Moscow

² Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

³ Federal Antibiotic Research Center, Moscow

⁴ Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg

Резюме. Методом мультилокусного сиквенс-типирования (MLST) были изучены 55 штаммов *Streptococcus pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину, полученных от пациентов с инфекциями дыхательных путей в 2003–2007 гг., в различных регионах России. Десять штаммов были идентифицированы методом MLST как *Streptococcus «viridians» group*. Среди оставшихся 45 штаммов 33,3% (n=15) относились к глобально распространенному клональному комплексу 81 (CC81) и проявляли ассоциированную устойчивость к макролидам, тетрациклину, а также хлорамфениколу, три штамма были дополнительно устойчивы к левофлоксацину. К клональному комплексу 271 относились 5 (11,1%) штаммов, к 315 – 4 (8,9%), к 414 – 3 (6,7%), к клональным комплексам 156, 280, 1012 – по 2 (4,4%). Штаммы клональных комплексов 271 и 315 характеризовались высокой частотой ассоциированной устойчивости к макролидам. Двенадцать клональных комплексов были представлены единственными изолятами. Таким образом, более 50% пневмококков, проявляющих сниженную чувствительность к пенициллину, относились к трем глобально распространенным клональным комплексам. Наиболее вероятным представляется импорт этих клонов из других регионов мира и их распространение на территории России.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, мультилокусное сиквенс-типирование.

Введение

Основу этиотропной терапии пневмококковых инфекций как легких и склонных к спонтанному разрешению (отит, синусит), так и тяжелых и жизнеугрожающих (менингит) составляют бета-лактамы антибиотиков. Внедрение в медицинскую

Abstract. Fifty five *Streptococcus pneumoniae* isolates with reduced susceptibility to penicillin, obtained from patients with respiratory tract infections during 2003 – 2007, were analyzed by MLST. Ten isolates were identified by MLST as *Streptococcus «viridians» group*. Among the remaining isolates 33,3% (n=15) belonged to global clonal complex CC81 and demonstrated reduced susceptibility to macrolides, tetracyclines and chloramphenicol, three isolates were additionally resistant to levofloxacin. Clonal complex CC271 was represented by 5 isolated (11,1%), CC315 – by 4 (8,9%), CC315 – by 3 (6,7%), CC156, CC280 and CC1012 were represented by 2 (4,4%) isolates each. Isolates of clonal complexes 271 and 315 demonstrated high level of associated resistance to macrolides. Twelve clonal complexes were represented by single isolates. More than 50% of isolates with reduced susceptibility to penicillin belonged to three global clonal complexes. Probably these clonal complexes were imported to Russia from other geographical regions.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, multilocus sequence typing.

практику пенициллина позволило снизить летальность от пневмококковых пневмоний с 35% – 30% до 8% – 5% [1], а при бактериемических формах пневмококковых инфекций – с 85% до 15% [2].

Вместе с тем, распространение среди *S. pneumoniae* устойчивости к бета-лактамам

антибиотикам вызывает реальное беспокойство. Первые пенициллин-резистентные пневмококки были выделены в Австралии в 1967 г. [3]. В последующие годы началось быстрое распространение резистентности в различных регионах мира, но к настоящему времени ее уровень в большинстве регионов, вероятно, стабилизировался [4]. В XXI веке на замедление распространения резистентности, скорее всего, начали влиять массовая антипневмококковая вакцинация [5] и мероприятия, направленные на снижение потребления антибиотиков [6]. В московском регионе в период с 1998 по 2003 гг. частота распространения штаммов, не чувствительных к пенициллину, колебалась в пределах 10,9% – 23,8%, без четко выраженной тенденции к росту или снижению резистентности [7].

Закономерности распространения антибактериальной резистентности среди пневмококков во многом определяются особенностями структуры популяции этих бактерий. Данные об этой структуре удалось получить после разработки и внедрения метода – мультилокусного сиквенс-типирования (Multilocus Sequence Typing – MLST) [8].

Метод заключается в секвенировании определенного набора «генов домашнего хозяйства» (обычно 6 – 7 генов), имеющих достаточное число аллелей (более 10), характеризующихся медленным накоплением мутаций и селективно нейтральных. Каждой известной аллели присваивают номер. Штаммы бактерий, и в частности пневмококков, характеризуют уникальной комбинацией аллелей, которую определяют как сиквенс-тип. Важнейшим преимуществом метода мультилокусного сиквенс-типирования является наличие международной базы данных, позволяющей хранить информацию о всех известных сиквенс-типах, пополнять ее и в режиме on-line сравнивать собственные данные с накопленными ранее. База данных размещена на веб-сайте: www.mlst.net.

Для анализа данных, получаемых при MLST типировании, используется кластерный анализ, предложено несколько алгоритмов, наиболее популярный из них (eBURST) реализован в виде общедоступной программы на веб-сайте (www.mlst.net). Популярность этой программы во многом объясняется возможностью выявления эволюционных связей (предшественник – потомок) в бактериальных популяциях, а также выделения клональных комплексов – групп сиквенс-типов, объединенных общим происхождением.

Анализ результатов MLST выявил клональный состав популяции пневмококков, циркулирующих на Земле. Большинство изученных штаммов входит в состав клональных комплексов, некоторые из них отличаются глобальным распространением и большим количеством изолятов, другие представлены единичными изолятами, выделенными в ограниченных регионах.

Уровень резистентности пневмококков к бета-лактамам и другим препаратам определяется двумя процессами: формированием *de novo* и селекцией мутаций и распространением устойчивых клонов. Выявление преваляирования в конкретное время в определенном географическом регионе того или иного процесса имеет значение для оптимизации эмпирической терапии, прогнозирования динамики распространения резистентности и разработке мер по ее сдерживанию.

Цель исследования

Настоящее исследование посвящено оценке клонального родства пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину, циркулирующих в различных регионах России.

Задачи исследования. Для реализации указанной цели из выборки штаммов *S. pneumoniae*, полученных в ходе многоцентровых исследований, были отобраны изоляты со сниженной чувствительностью к пенициллину. Отобранные изоляты были изучены методом MLST.

Материалы и методы исследования

Штаммы. В исследование включены 55 штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину (МПК \geq 0,06 мкг/мл), выделенные в течение 2003–2007 гг. в лабораториях лечебных учреждений Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля, Томска, Иркутска и Владивостока от пациентов с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей (отит, синусит, тонзиллофарингит, обострение хронического бронхита и пневмония). Источниками выделения бактерий были: мокрота, аспираты из синуса и среднего уха, мазки из зева, кровь, спинно-мозговая и плевральная жидкости и др.

Серотипирование. Определение серотипов части пневмококков проводили в реакции набухания со специфическим антисыворотками производства Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark в соответствии с инструкцией изготовителя.

MLST типирование. Включенные в исследование штаммы *S. pneumoniae* проверяли на чистоту культуры и правильность идентификации, на основании культуральных, тинкториальных свойств, чувствительности к оптохину и желчи. Микроорганизмы культивировали на агаре «Columbia» (BioMerieux, Франция) с добавлением 5% дефибрированной бараньей крови. Инкубация проводилась в течение 24-х часов в атмосфере с содержанием CO₂ 3-7% при температуре +37°C. Полученные в процессе культивирования клетки *S. pneumoniae* использовали для выделения ДНК при помощи набора «ДНК – экспресс» (ООО НПФ «Литех», Россия), в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Для MLST типирования (амплифицировали внутренние фрагменты генов «домашнего хо-

зайства»: *aroE* (шикимат дегидрогеназа), *gdh* (глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа), *gki* (глюкокиназа), *recP* (транскетолаза), *spi* (сигнальная пептидаза I), *xpt* (ксантин фосфорибозил трансфераза), *ddl* (D-аланин-D-аланин лигаза). Использовали праймеры и условия амплификации, приведенные на веб-сайте: www.mlst.net.

Для дефосфорилирования 5'-концевых фосфатных групп ДНТФ, не израсходованных в процессе амплификации, ПЦР-продукты обрабатывали щелочной фосфатазой арктических креветок (Fermentas, Литва). Для этого ампликоны инкубировали с добавлением смеси (5 мкл), содержащей 66 мМ Tris-HCl (pH 9,0), 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄, 2 мМ MgCl₂ и 0,5 ед. щелочной фосфатазы, при 37°C в течение 20 минут с последующей инактивацией фермента прогреванием в течение 10 минут при 85°C.

Определение нуклеотидной последовательности продуктов амплификации проводили модифицированным методом Сенгера с использованием прибора ABI Prism® 3100 Genetic Analyzer («Applied Biosystems», США; «Hitachi» Япония) в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Полученные нуклеотидные последовательности внутренних фрагментов генов, («генов домашнего хозяйства»), сравнивали с базой аллелей (www.mlst.net). При полном совпадении нуклеотидной последовательности исследуемого изолята с последовательностью, имеющейся в базе данных, аллели присваивали соответствующий номер. На основании комбинации номеров аллелей изоляту присваивали номер сиквенс-типа (sequence type – ST). Номера для новых аллелей и сиквенс-типов после анализа экспериментальных данных присваивал куратор базы данных.

Для визуализации клональных связей в изученной коллекции штаммов *S. pneumoniae* использовали программу eBURST (<http://eburst.mlst.net>). Группы изолятов, обладающих шестью одинаковыми из семи аллелей, объединяли в клональные комплексы (clonal complexes – CC).

Результаты и их обсуждение

Нуклеотидные последовательности фрагментов семи генов «домашнего хозяйства» были получены для 55 штаммов, все они были идентифицированы классическими микробиологическими методами как *S. pneumoniae*, однако при MLST типировании 10 из них были отнесены к стрептококкам группы «viridians» и исключены из дальнейшего анализа. Среди оставшихся 45 штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину было выявлено 22 различных сиквенс-типа (ST) и 16 клональных комплексов (CC). Семь сиквенс-типов были представлены более чем одним изолятом. Фенотипические характеристики этих штаммов представлены в таблице 1.

Все серологически типированные штаммы CC18 относились к серотипу 23F, из них 12 обладали одинаковым профилем резистентности: были устойчивыми/промежуточными к пенициллину, эритромицину, тетрациклину и хлорамфениколу. Три изолята дополнительно имели устойчивость к левофлоксацину. Генотипические характеристики проанализированных штаммов также показали высокую степень однородности выборки: все изоляты имели детерминанты резистентности к макролидным антибиотикам – гены *mefE* и *ermB* (что согласуется с фенотипическими данными).

Вторым по количеству изолятов был CC271, включающий в себя ST236 (n=3), ST651 (n=1) и ST271 (n=1). Несмотря на небольшую выборку, CC271 оказался фенотипически неоднородным: три изолята обладали ассоциированной устойчивостью к эритромицину и тетрациклину, один был устойчив к тетрациклину. Интересно, что устойчивость к эритромицину у двух изолятов была обусловлена наличием обеих детерминант резистентности – генов *ermB* и *mefE*, а у третьего – присутствием только *mefE*.

Все четыре изолята CC315 обладали сходным профилем резистентности (были высокоустойчивы к эритромицину, тетрациклину и умеренноустойчивы к пенициллину). Резистентность к эритромицину обуславливалась наличием гена *ermB* (во всех случаях *mef*-ген отсутствовал). Таким образом, 315 ST в целом был однороден как по фенотипическим признакам, так и по генотипу.

Изоляты, относящиеся к клональному комплексу 41,4 были представлены одним сиквенс-типом (ST1500), обладали фенотипической и генотипической однородностью.

Изоляты, относящиеся к клональным комплексам CC156 (ST143 и ST790), CC156 (ST239) и CC1012 (ST1012), имели различающиеся в пределах каждого сиквенс-типа профили резистентности, несмотря на небольшое количество представителей (по 2 изолята каждый).

Еще 12 известных клональных комплексов (и соответствующих сиквенс-типов) были представлены единственными штаммами, они отличались невысоким уровнем устойчивости к пенициллину и низкой частотой ассоциированной устойчивости к антибактериальным препаратам других групп.

MLST в настоящее время рассматривается как наиболее точный метод дифференцировки стрептококков и идентификации *S. pneumoniae* [9]. Среди 55 штаммов, которые по классическим фенотипическим признакам следовало отнести к пневмококкам, 10 относились к группе «зеленящих» стрептококков. Ошибки в идентификации пневмококков могут привести к завышению данных о распространении пенициллин-резистентности среди этих микроорганизмов.

**Характеристика изолятов, относящихся
к наиболее распространенным клональным комплексам**

| СС | ST | n | Серотип | МПК антибиотиков, мкг/мл | | | | | Генотип устойчивости к макролидам | Регионы |
|--------------------------|------|---|---------|--------------------------|-------------|---------------|-------------|---------------|-----------------------------------|---|
| | | | | Пенициллин | Эритромицин | Левифлоксацин | Тетрациклин | Хлорамфеникол | | |
| 81 (n = 15, 33,3%) | 81 | 2 | 23F | 0,125–0,25 | >32 | 1 | 16 | 16 | ermB + mefE | Москва (n = 14), Владивосток (n = 1) |
| | | 7 | 23F | 2–8 | 32≥32 | 1–2 | 4≥32 | 16 | | |
| | | 3 | – | 2–8 | >32 | 2 | 16 | 32 | | |
| | | 1 | 23F | 4 | >32 | 4 | 8 | 16 | | |
| | | 2 | – | 4 | >32 | 8 | 16 | 32 | | |
| 271 (n = 5, 11,1%) | 236 | 1 | 19F | 4 | >32 | 0,5 | 16 | 2 | ermB + mefE | Москва (n = 2) Владивосток (n = 2) |
| | | 1 | – | 2 | 0,25 | 1 | 32 | 2 | | |
| | | 1 | – | 0,25 | <0,015 | 0,5 | 0,125 | 2 | | |
| | 271 | 1 | – | 1 | >32 | 1 | 32 | 4 | ermB + mefE | Иркутск (n = 1) |
| | 651 | 1 | 19F | 2 | 2 | 1 | 32 | 2 | mefE | |
| 315 (n = 4, 8,9%) | 315 | 2 | 6B | 0,125 | >32 | 1 | 32 | 4 | ermB | Москва (n = 2) Иркутск (n = 2) |
| | | 2 | – | 0,125 | >32 | 1 | 32 | 4 | | |
| 414 (n = 3, 6,7%) | 1500 | 1 | 23F | 0,125 | 0,03 | 1 | 0,125 | 2 | | Москва (n = 2) Иркутск (n = 1) |
| | | 2 | – | 0,125 | 0,03 | 1 | 0,06 | 2 | | |
| 156 (n = 2, 4,4%) | 790 | 1 | – | 2 | >32 | 1 | 0,25 | 4 | ermB | Москва (n = 1) Санкт-Петербург (n = 1) |
| | 143 | 1 | – | 4 | >32 | 1 | >32 | 2 | | |
| 280 (n = 2, 4,4%) | 239 | 1 | – | 1 | 0,125 | 1 | 16 | 2 | | Санкт-Петербург (n = 1) Томск (n = 1) |
| | 239 | 1 | – | 0,25 | 0,03 | 2 | 0,5 | 8 | | |
| 1012 (n = 2, 4,4%) | 1012 | 1 | – | 0,5 | ≤0,007 | 0,5 | 8 | 2 | | Москва (n = 1) Санкт-Петербург (n = 1) |
| | 1012 | 1 | – | 0,5 | 8 | 1 | 4 | 8 | | |

Среди 45 изученных штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину 15 относились к СС81 (все ST81), серотипу 23F. Первый представитель этого клонального комплекса впервые был описан в Испании в 80-х годах прошлого века [10], типовым штаммом для этой генетической группы в международной коллекции является *S. pneumoniae*^{Spain23F}. В настоящее время клон рассматривают как пандемичный, в конце 90-х годов в США к нему относились до 40% штаммов, проявлявших сниженную чувствительность к пенициллину [11]. Для штаммов, относящихся к СС81, характерно наличие ассоциированной

устойчивости к тетрациклинам, хлорамфениколу, макролидам, описано также появление устойчивости к фторхинолонам [12–13]. Хотя большинство штаммов СС81 относятся к 23F серотипу, описаны случаи переключения на серотипы 14, 19А и 19F [14–16]. Штаммы СС81 отличаются незначительной вирулентностью и выделяются в основном при бессимптомном носительстве [17–18].

Особенностью штаммов ST81, распространенных в России, является наличие двух генов устойчивости к макролидным антибиотикам (*ermB + mefE*). Штаммы ST81 с таким генотипом ранее описывали в Юго-Восточной Азии и Южной Африке [19], для

штаммов этого сиквенс-типа, циркулирующих в Европе и Северной Америке, характерно сохранение чувствительности к макролидным антибиотикам.

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные позволяют предположить импорт множественно-устойчивого клона *S. pneumoniae* из Юго-Восточной Азии и его распространение на территории России. Независимое формирование указанного клона на территории России представляется маловероятным.

Клональный комплекс 271, представленный в России сиквенс-типами 236, 271 и 651, наиболее широко распространен в Юго-Восточной Азии (54,3%), однако достаточно часто он встречается и в других географических регионах. Причем, как в Европе, так и в Азии доминантным является мультирезистентный фенотип (пенициллин-, эритромицин-, тетрациклину-устойчивый). Три из пяти обнаруженных в ходе данного исследования штаммов относятся к этому фенотипу. Наиболее вероятным представляется не локальное формирование этого клона в России, а его импорт из других географических регионов.

По данным базы www.mlst.net, ST315 наиболее часто встречается на территории Европы (преимущественно в Польше) с преобладающим пенициллин-, эритромицин- и тетрациклин-резистентным фенотипом. Большинство штаммов из базы данных демонстрирует умеренную резистентность к пенициллину (МПК = 0,125–0,25 мкг/мл) при повышенных уровнях устойчивости к эритромицину (МПК > 2 мкг/мл). Все изоляты ST 315, проанализированные в ходе данной работы, обладают таким же фенотипом.

В Москве и Санкт-Петербурге было обнаружено по одному штамму CC156 (ST143, ST790). Первый штамм, относящийся к CC156 (предполагаемый предшественник всей группы – ST156), был обнаружен в Испании в 1988 г. [20]. К CC156 относится штамм *S. pneumoniae*, вызывающий острые отиты у детей в США и проявляющий устойчивость ко всем клинически значимым антипневмококковым препаратам (штамм Legacy, ST2722) [21]. Российские штаммы этого клонального комплекса отличаются от общего предшественника по двум и трем из семи локусов, используемых при MLST типировании, для них также не характерна множественная устойчивость.

Другие сиквенс-типы, представленные среди изученных штаммов двумя изолятами (ST414, ST1012, ST239) или единственными находками, не относятся к глобально распространенным клонам.

Таким образом, более 50% штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину, циркулирующих в России, относились к трем глобальным клональным комплексам (CC81, CC271 и CC315). Независимое формирование перечисленных кло-

нальных комплексов на территории России маловероятно, скорее всего, произошел их импорт из других географических регионов. Конечно, следует отметить, что экстраполировать полученные данные на всю территорию России можно с крайней осторожностью, поскольку большинство штаммов было получено от пациентов из Москвы.

Полученные данные имеют определенное значение для оценки перспективности антипневмококковой вакцинации. Несмотря на то, что серологическое типирование было осуществлено не для всех штаммов, можно со значительной долей вероятности утверждать, что штаммы, входящие в наиболее распространенные клональные комплексы пенициллину-устойчивых пневмококков, будут перекрываться 7-валентной конъюгированной антипневмококковой вакциной, а также 23-валентной полисахаридной вакциной. Так, штаммы CC81 относятся к 23F серотипу, CC217 – к 19F серотипу, а cc315 – к 6B серотипу. Без сомнения вакцинацию следует рассматривать как перспективное и реальное направление деятельности по сдерживанию распространения антибактериальной резистентности.

Выводы

1. Устойчивость к пенициллину *S. pneumoniae*, циркулирующих на территории России, связана преимущественно с распространением глобальных, множественно-устойчивых клональных комплексов этих бактерий.

2. Поскольку большинство множественно-устойчивых штаммов *S. pneumoniae*, циркулирующих на территории России, относятся к «вакцинным», массовую антипневмококковую вакцинацию следует рассматривать как действенный и перспективный путь сдерживания распространения антибактериальной резистентности среди этих бактерий.

Литература

1. Austrian R. Pneumococcus and the Brooklyn connection / R. Austrian // Am. J. Med. - 1999. – V.107, № 1A. – P. 2S–6S.
2. Metlay J.P. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia / J.P. Metlay., J. Hofmann, M.S. Cetron, M.J. Fine, M.M. Farley, C. Whitney, R.F. Breiman // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol.30, № 3. – P.520–528.
3. Hansman D. A resistant pneumococcus / D. Hansman, M.M. Bullen // Lancet. – 1967. – Vol. 290, № 7509. – P. 264–265.
4. Low D.E. Changing trends in antimicrobial-resistant pneumococci: it's not all bad news / D.E. Low // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 41, Suppl 4. – P. S228–233.
5. Richter S.S. Changing epidemiology of antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States 2004–2005 / S.S. Richter, K.P. Heilmann, C.L. Dohrn, F. Riahi, S.E. Beekmann, G.V. Doern // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 48. № 3. – P. e23–e33.

6. Sabuncu E. Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002–2007 / E. Sabuncu, J. David, C. Bernede-Bauduin, S. Pepin, M. Leroy, P.-Y. Boelle, L. Watier, D. Guillemot // *PLoS. Med.* — 2009. — Vol. 6. — № 6. — P. 184
7. Грудина С.А. Динамика распространения антибиотикорезистентности среди *Streptococcus pneumoniae* в Москве в период с 1998 по 2003 гг. / С.А. Грудина, С.В. Сидоренко, В.В. Федорчук, Л.К. Катосова, Н.А. Фатова, Л.В. Еремина, Н.М. Фурлетова, Н.С. Югаонова // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2004. — Т. 49. — № 4. — С. 25–34.
8. Enright M.C. A multilocus sequence typing scheme for *Streptococcus pneumoniae*: identification of clones associated with serious invasive disease / M.C. Enright, B.G. Spratt // *Microbiology.* — 1998. — Vol. 144. — № 11. — P. 3049–3060.
9. Hanage W.P. Using multilocus sequence data to define the pneumococcus / W.P. Hanage, T. Kaijalainen, E. Herva, A. Saukkoriipi, R. Syrjanen, B.G. Spratt // *J. Bacteriol.* — 2005. — Vol. 187. — № 17. — P. 6223–6230.
10. Munoz R. Intercontinental spread of a multiresistant clone of serotype 23F *Streptococcus pneumoniae* / R. Munoz, T.J. Coffey, M. Daniels, C.G. Dowson, G. Laible, J. Casal, R. Hakenbeck, M. Jacobs, J.M. Musser, B.G. Spratt et al // *J. Infect. Dis.* — 1991. — Vol. 164. — № 2. — P.302–306.
11. Corso A. Molecular characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates causing respiratory disease in the United States / A. Corso, E.P. Severina, V.F. Petruk, Y.R. Mauriz, A. Tomasz // *Microb. Drug. Resist.* — 1998. — Vol. 4. — № 4. — P. 325–337.
12. Pletz M.W. Levofloxacin-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in the United States: evidence for clonal spread and the impact of conjugate pneumococcal vaccine / M.W. Pletz, L. McGee, J. Jorgensen, B. Beall, R.R. Facklam, C.G. Whitney, K.P. Klugman // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48. — № 9. — P. 3491–3497.
13. Reinert R.R. Molecular epidemiology of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates in Europe / R.R. Reinert, A. Ringelstein, M. van der Linden, M.Y. Cil, A. Al-Lahham, F.J. Schmitz // *J. Clin. Microbiol.* — 2005 — Vol. 43. — № 3. — P.1294–1300.
14. Klugman K.P. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines and their effect on carriage and antimicrobial resistance / K.P. Klugman // *Lancet Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 1. — № 2. — P.85–91.
15. Coffey T.J. Serotype 19A variants of the Spanish serotype 23F multiresistant clone of *Streptococcus pneumoniae* / T.J. Coffey, M.C. Enright, M. Daniels, P. Wilkinson, S. Berron, A. Fenoll, B.G. Spratt // *Microb. Drug Resist.* — 1998. — Vol. 4. — № 1. — P. 51–55.
16. Coffey T.J. Recombinational exchanges at the capsular polysaccharide biosynthetic locus lead to frequent serotype changes among natural isolates of *Streptococcus pneumoniae* / T.J. Coffey, M.C. Enright, M. Daniels, J.K. Morona, R. Morona, W. Hryniewicz, J.C. Paton, B.G. Spratt // *Mol. Microbiol.* — 1998. — Vol. 27. — № 1. — P.73–83.
17. Brueggemann A.B. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential / A.B. Brueggemann, D.T. Griffiths, E. Meats, T. Peto, D.W. Crook, B.G. Spratt // *J. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 187. — № 9. — P. 1424–1432.
18. Sjostrom K. Clonal and capsular types decide whether pneumococci will act as a primary or opportunistic pathogen / Sjostrom K, Spindler C, Ortqvist A, Kalin M, Sandgren A., Kuhlmann-Berenzon S, Henriques-Normark B // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 42. — №4. — P. 451–459.
19. Farrell D.J. Emergence and spread of *Streptococcus pneumoniae* with erm(B) and mef(A) resistance / D.J. Farrell, S.G. Jenkins, S.D. Brown, M. Patel, B.S. Lavin, K.P. Klugman // *Emerg. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 11. — № 6. — P. 851–858.
20. Zhou J. Identification of the major Spanish clones of penicillin-resistant pneumococci via the Internet using multilocus sequence typing / J. Zhou, M.C. Enright, B.G. Spratt: // *J. Clin. Microbiol.* — 2000. — Vol. 38. — № 3. — P. 977–986.
21. Pichichero M.E., Casey J.R. Emergence of a multi-resistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. / M.E. Pichichero, J.R. Casey // *JAMA.* — 2007. — Vol. 298. — № 15. — P. 1772–1778.

Контактная информация:

Сидоренко С.В. Тел.: 89633160808 E-mail: sidorserg@yandex.ru