

Г.Н.Холодок, В.К.Козлов

ФЕНОТИПЫ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ В ПОПУЛЯЦИИ ДЕТЕЙ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ*Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН – НИИ охраны материнства и детства***РЕЗЮМЕ**

Изучены фенотипические признаки 274 клинических и 41 носоглоточного штаммов *S. pneumoniae*, изолированных из бронхиального секрета и носоглотки у детей в период 2006-2009 гг. Фенотип резистентности к оптохину выявлен 9,5% случаев у клинических штаммов, в 15% - у носоглоточных. Установлена циркуляция 14 серологических вариантов *S. pneumoniae*, с преобладанием в популяции серогрупп 1, 19 и 6. Частота выявления этих серогрупп составляет, соответственно 29, 30,5 и 17%. Показана высокая адгезивная активность носоглоточных штаммов *S. pneumoniae* и отсутствие или слабая активность - клинических. Суммарная резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину составляет 25% и превышает российский показатель в 2,2 раза. Устойчивость пневмококка к макролидам установлена в 13-15% случаев. Сохраняют антимикробную активность амоксициллин, цефалоспорины, карбапенемы, линезолид, хлорамфеникол и ванкомицин. Мало активны – тетрациклин и ко-тримоксазол.

Ключевые слова: *S. pneumoniae*, фенотип, дети, пневмония, носоглоточное носительство.

SUMMARY

G.N.Kholodok, V.K.Kozlov

***STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* PHENOTYPES CIRCULATING IN CHILDREN POPULATION OF KHABAROVSK KRAY**

Phenotypic features of 274 clinical and 41 nasopharyngeal *S. pneumoniae* strains isolated from bronchial secretions and nasopharynx in children in 2006-2009 were studied. Optochin resistance phenotype was identified in 9.5% of clinical strain cases and in 15% of nasopharyngeal strain cases. The circulation of fourteen (14) *S. pneumoniae* serovars was found, with serogroups 1, 19 and 6 prevailing in the population. Serogroup detection rate was found to make 29, 30.5 and 17%, respectively. *S. pneumoniae* nasopharyngeal strains demonstrated high adhesive activity, while clinical strains had a low activity or none at all. The total *S. pneumoniae* resistance to penicillin makes 25%, which is 2.2 times higher than Russia's average level. Pneumococcal resistance to macrolides was identified in 13-15% of cases. Amoxicillin, Cephalosporins, Carbapenems, Linezolid, Chloramphenicol and Vancomycin maintain their antimicrobial activity. Tetracycline and Co-trimoxazole exhibit a low activity.

Key words: *S. pneumoniae*, phenotype, children, pneumonia, nasopharyngeal carriage.

Согласно данным литературы последнего десятилетия, основным возбудителем внебольничной пневмонии у детей и взрослых является *Streptococcus pneumoniae*, частота выделения которого в среднем составляет 40-47% [1, 3, 4, 5, 6, 7, 10]. Пневмококковые пневмонии регистрируют в России до 1200 случаев на 100000 детей в год (38960 случаев в год) [9]. Важным фактором заболеваемости пневмококковыми инфекциями считают носоглоточное носительство *S. pneumoniae*, уровень которого колеблется от 20 до 50% случаев в зависимости от сезона и организованности популяции [2, 6, 7]. Адгезивная активность, обусловленная взаимодействием пневмококковых поверхностных адгезинов и рецепторов эпителиальных клеток, отражает процесс колонизации и носоглоточного носительства *S. pneumoniae* [6]. Фенотипы *S. pneumoniae* определяют патогенность, вирулентность, колонизацию, характер формирующегося воспалительного процесса и эффективность антимикробной терапии [8].

S. pneumoniae – грамположительный диплококк, имеющий полисахаридную капсулу, являющуюся главным фактором вирулентности. По ее строению различают более 90 групп и серотипов пневмококка. В развитии пневмококковой инфекции существенная роль отводится некоторым серологическим вариантам. Инвазивная пневмококковая инфекция в Японии (1998-2005 гг.) ассоциировалась с выделением штаммов 6B, 23F, 6A и 19F серотипов [14]. Исследования в Израиле показали ассоциацию инвазивной инфекции с серотипами 1, 5 и 12F [15]. В России пневмококки серогрупп 6 и 19 в 60% случаев встречаются среди детей-носителей и в 21 и 12% случаев выделяются при неосложненных и осложненных формах пневмонии, соответственно. Другие наиболее часто выделяемые серотипы – 1, 3, 5, 12, 14 и 23 [9]. В Приморье установлена циркуляция нетипируемых штаммов пневмококков, выделенных у больных (22,5%) и носителей (20%). Было показано, что инвазивные инфекции вызываются штаммами пневмококков 6A, 9V, 19F, 23F – серотипами. В группе неинвазивных инфекций доминируют серотипы 6A, 6B и 23F, у носителей – 9V, 19F [8].

Верификация *S. pneumoniae* бывает затруднена в силу появления штаммов с измененными фенотипическими характеристиками, например, проявляющих устойчивость к оптохину [8]. Селекция устойчивости пневмококка к оптохину – ключевому тесту в идентификации пневмококка, расценивается как один из механизмов формирования защитных факторов его выживания [12, 16]. В разных регионах мира [12], в том числе и в России [8] такие штаммы регистрируют с частотой до 20% случаев. Таким образом, с помощью

ПЦР методик выделены гены, детерминирующие резистентность к оптохину, антибиотикам [11, 17]. Тем не менее, проблема идентификации штаммов пневмококка, устойчивых к оптохину, остается актуальной.

Одним из важнейших фенотипических признаков *S. pneumoniae* является его резистентность к антимикробным препаратам. Уровни резистентности пневмококка к пенициллину в мире широко варьируют: от 3-6% в Швеции, Австрии, Германии и Финляндии и до 34% в США, до 47,6% во Франции, до 60% в Венгрии и Испании [6]. Описаны случаи резистентности пневмококка к макролидам [8, 13] и выявления мультирезистентности [17].

Следовательно, изучение фенотипических свойств пневмококка является актуальным в диагностике пневмококковых инфекций, что и определило цель нашего исследования – оценка фенотипических свойств и роли в респираторной патологии штаммов *S. pneumoniae*, циркулирующих в популяции детей Хабаровского края.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования служили мокрота, трахеальный аспират и/или бронхоальвеолярный лаваж у 1385 детей с патологией органов дыхания в группах внебольничной пневмонии (n=811), хронических неспецифических воспалительных заболеваний легких в период обострения (n=235), острого бронхита (n=339), госпитализированных в клинику НИИ в период с 2001 по 2009 гг., и мазки из носоглотки у 365 здоровых детей из детских коллективов.

Изучены фенотипические признаки 274 клинических (выделенных из материала больных с патологией органов дыхания) штаммов и 41 носоглоточных (полученных из отделяемого задней стенки глотки) изолятов *S. pneumoniae*. Из мокроты были изолированы 230 (84±2,2%) клинических штаммов, из бронхоальвеолярной жидкости – 44 (16±2,2%). Клинические штаммы в 54,1±3,0% случаев выделены от больных внебольничной пневмонией, в 32,8±2,8% – хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания и в 11,7±1,9% – острыми бронхитами.

Посевы проводили стандартным бактериологическим методом. Применяли питательные среды производства фирм «БиоМерье», «БиоРад» (Франция), «ХайМедиа» (Индия), с добавлением инактивированной лошадиной сыворотки, ростовых факторов. Идентификацию *S. pneumoniae* производили общепринятыми методами с использованием дисков с оптохином фирмы «БиоМерье». Для реидентификации резистентных к оптохину штаммов определяли ДНК *S. pneumoniae* с применением диагностических наборов GenePac Spn (ИзоГен, Москва). Серологический спектр выявляли у 121 клинического и 20 носоглоточных штаммов *S. pneumoniae* методами латекс-агглютинации (Slidex meningo-kit, БиоМерье) и агглютинации на стекле антипневмококковыми поливалентными и моновалентными сыворотками фирмы «Биомед» (Россия). Чувствительность носоглоточных штаммов пневмококка (n=41) к антибиотикам исследовали

диско-диффузионным методом, регламентированным МУК 4.2.1890-04. Использовали агар Мюллера Хинтона и диски, нагруженные антибиотиками. Интерпретацию размеров зоны ингибиции роста (мм) оценивали согласно международному стандарту CLSI. Методом серийных разведений тестировано 68 клинических штаммов *S. pneumoniae* к 22 антимикробным препаратам с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК): МПК50, МПК90 и диапазона МПК. Исследования осуществляли в рамках многоцентрового проспективного исследования ПеГАС I-III в лаборатории микробиологии НИИ антимикробной химиотерапии г. Смоленска (директор – д.м.н., профессор Р.С.Козлов, заведующая лабораторией – к.м.н. О.Н.Кречикова). Адгезивную активность *S. pneumoniae* определяли по методу В.И.Брилис и соавт. (1986). Индекс адгезивной активности микроорганизмов оценивали согласно рекомендациям В.И.Брилис (1980): 4,1 и более – высокая; 4,0-2,31 – средняя; 2,3-1,76 – низкая; менее 1,75 – нулевая адгезивная активность. Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Фенотипические характеристики имели отличия у клинических и носоглоточных штаммов *S. pneumoniae*. Ключевым признаком в идентификации пневмококка является тест определения чувствительности к оптохину, способному селективно подавлять рост пневмококка, в отличие от воздействия на другие зеленящие стрептококки, проявляющие устойчивость.

Клинические штаммы в 26 из 274 случаев (9,5±1,7%) принадлежали к оптохин-резистентному (optR) фенотипу пневмококка. Из них только в 2 случаях вид был подтвержден в реакции латекс-агглютинации с пневмококковым реагентом (БиоРад), другие были не агглютинабельны. Метод ПЦР в 100% случаев подтвердил принадлежность испытуемых штаммов к виду *S. pneumoniae*. Не исключено, что в рутинной практике часть штаммов с атипичными характеристиками «теряется» и идентифицируется как зеленящие стрептококки, принадлежащие к нормальной микрофлоре человека. Было установлено достоверное различие в частоте циркуляции optR-фенотипа *S. pneumoniae* у детей с острой и хронической бронхолегочной патологией. Штаммы пневмококков, изолированных из бронхоальвеолярного лаважа у детей с пороками развития легких в период обострения заболевания, в 8 из 44 случаев (18,2±5,8%) принадлежали к optR-фенотипу, а изолированные из мокроты при острой пневмонии – в 17 случаях из 230 (7,4±1,7%), различие достоверно (p=0,023). Полученные данные, свидетельствуют о том, что у больных хроническими заболеваниями легких преобладает выделение optR-фенотипов пневмококка, формирующих его резистентность. У носителей optR-фенотип пневмококка был выявлен в 3 из 17 случаев (15±8,6%), статистически достоверного различия по частоте обнаружения с клиническими штаммами не установлено (p=0,179).

В результате серологического типирования *S.*

pneumoniae установлена циркуляция 14 серовариантов. Чаще других выявляли 1, 6 и 19 серогруппы. Серогруппе 1 принадлежали 41 из 141 случая (29±3,8%), серогруппа 19 установлена в 43 из 141 случая (30,5±3,8%), серогруппа 6 выявлена у 24 из 141 штамма (17±3,5%). Носоглоточные штаммы представлены только вышеперечисленными серогруппами – 1, 6 и 19, соответственно, в 15±7,9, 30±10,2 и 55±11,1% случаев. Этот же спектр вариантов среди клинических штаммов выделяли с частотой 31,4±4,2, 14,9±3,2 и 26,4±4,0% случаев, соответственно. Статистически значимое различие получено между частотой циркуляции клинических и носоглоточных штаммов пневмококка 19 серогруппы, достоверно чаще выявленной у носителей (p=0,005). Остальной спектр серовариантов принадлежал клиническим штаммам пневмококка и включал серогруппы 3 (5±1,8%), 8 (4,3±1,7%), 14 (3,5±1,5%), 23 (3,5±1,5%), 4 (2,1±1,2%), 5 (1,4±0,9%), в единичных случаях (0,7±0,7%) выявлены серогруппы 9, 15, 25 и 37.

У детей с острой и хронической патологией органов дыхания были установлены различия в спектре и частоте выявления серовариантов пневмококка. При внебольничной пневмонии спектр серовариантов включал 12 из 14 всех выявленных (85,7±9,3%). В группе острых бронхитов спектр был не таким широким и был представлен серогруппами 1, 3, 4, 6, 19 и 23.

В группе детей с пороками развития легких выявлено только 4 варианта – 1, 4, 8 и 19. При бронхиальной астме было определено всего 3 сероварианта – 1, 3 и 19.

Носоглоточные штаммы пневмококка в 19 из 20 случаев (95±4,8%) обладали высокой адгезивной активностью с показателями индекса адгезивности микроорганизма от 4,0 до 5,5. Адгезивная активность со средней и низкой степенью установлена в 8 из 20 штаммов (40±10,9%), различие с носоглоточными штаммами достоверно (p=0,007). Штаммы со средней степенью активности принадлежали к 6 и 19 серологическим группам, с низкой – к 6, 14 и 1 группам.

При анализе показателей МПК к пенициллину у клинических штаммов *S. pneumoniae* установлено, что уровень резистентности в Хабаровском крае в 2,2 раза превышает уровень в Российской Федерации (по данным многоцентрового исследования ПеГАС III, 2009 г). В среднем по России *S. pneumoniae* сохраняет чувствительность к препаратам группы пенициллина в 95-80% случаев, однако за последнее десятилетие появилось значимое увеличение резистентности к пенициллину [6]. По результатам наших исследований суммарная частота выявления резистентных (7,4±3,2%) и умеренно резистентных (17,6±4,6%) к пенициллину клинических штаммов *S. pneumoniae* составила 25,0±5,2% (табл.).

Таблица

Суммарная чувствительность к антибиотикам клинических штаммов *S. pneumoniae*

Антибиотик	Ч, %	УР, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	ДМПК, мг/л
Пенициллин	75,0	17,6	7,4	0,03	0,5	0,03-4
Амоксициллин	94,4	5,6	0	0,03	0,125	0,03-4
Цефтриаксон	97,0	0	3,0	0,016	0,25	0,008-4
Цефиксим	83,3	5,6	11,1	0,25	4	0,06-64
Цефтибутен	10,3	35,3	54,4	4	64	0,25-256
Эритромицин	86,8	0	13,2	0,03	2	0,03-128
Азитромицин	80,5	4,5	15,0	0,03	128	0,03-128
Кларитромицин	82,0	3,0	15,0	0,03	2	0,03-128
Спирамицин	80,9	1,5	17,6	0,125	32	0,06-256
Джозамицин	76,4	5,9	17,7	0,125	8	0,03-64
Клиндамицин	82,4	0	17,6	0,03	128	0,03-128
Мидекамицин	82,4	0	17,6	0,125	32	0,06-256
Ципрофлоксацин	100,0	0	0	0,5	1	0,25-2
Левифлоксацин	100,0	0	0	0,5	1	0,125-2
Эртапенем	100,0	0	0	0,015	0,125	0,015-1
Линезолид	100,0	0	0	0,5	0,5	0,06-1
Тетрациклин	60,3	2,9	36,8	0,125	32	0,125-64
Ко-тримоксазол	33,8	27,9	38,3	2	8	0,06-16
Хлорамфеникол	97,1	0	2,9	2	2	0,5-32
Ванкомицин	100,0	0	0	0,25	0,5	0,03-0,5

Примечание: Ч – чувствительные штаммы, УР – умеренно резистентные штаммы, Р – резистентные штаммы; МПК₅₀ – МПК в отношении 50% штаммов, МПК₉₀ – МПК в отношении 90% штаммов, ДМПК – диапазон МПК.

В России суммарная резистентность пневмококка к пенициллину составляет $11,2 \pm 1,2\%$, из них умеренно резистентных – $9,1 \pm 1,1\%$ и резистентных – $2,1 \pm 0,5\%$ [6]. Анализ распределения значений МПК пенициллина показал наличие циркуляции трех субпопуляций исследованных нами штаммов пневмококка. Мода МПК равна $0,03$ мг/л, что превышает показатели диких штаммов пневмококка ($0,015$ мг/л) в 2 раза. Значения $МПК_{50}$ ($0,03$ мг/л) находятся в зоне чувствительности, $МПК_{90}$ ($0,5$ мг/л) – в зоне умеренной чувствительности. Таким образом, преобладающая субпопуляция *S. pneumoniae* ($75 \pm 5,2\%$) находится в зоне чувствительности. Умеренно резистентные штаммы пневмококка представлены изолятами с МПК $0,125$, $0,25$, $0,5$ и 1 мг/л, составляющие, соответственно, $58,3$, $8,3$, $16,7$ и $16,7\%$ УР-штаммов, то есть, большая часть из них находится в зоне, пограничной с чувствительными штаммами. Высоко резистентная к пенициллину субпопуляция представлена изолятами пневмококка с МПК 2 и 4 мг/л, составляющих, соответственно, 60 и 40% .

Другие β -лактамы антибиотики проявляют более высокую активность в отношении пневмококка. Амоксициллин активен против $94,4 \pm 2,8\%$ штаммов. $МПК_{50}$ ($0,03$ мг/л) и $МПК_{90}$ ($0,125$ мг/л) находятся в зоне чувствительности и популяция имеет двухмодальное распределение по уровням резистентности. Цефалоспорины III поколения обладают различной активностью против пневмококка. К цефтриаксону чувствительны $97 \pm 2,1\%$ штаммов, к цефиксиму – $85,3 \pm 4,3\%$, к цефтибутену – только $10 \pm 3,6\%$. $МПК_{50}$ цефтриаксона составляет $0,015$ мг/л, $МПК_{90}$ – $0,25$ мг/л, соответствуя зоне чувствительности. Мода МПК ($0,015$ мг/л) соответствует значению «дикий» популяции и отражает высокую чувствительность пневмококка к цефалоспорином III и IV поколения. Распределение МПК имеет двухмодальный характер: отсутствуют умеренно устойчивые штаммы, резистентные изоляты составили 3% (единичные штаммы).

Активность цефтриаксона/цефотаксима против пневмококка сохраняется на протяжении последнего десятилетия, и ставит их в ряд препаратов выбора в алгоритмах лечения пневмококковой инфекции. Наличие высоко резистентных штаммов к цефиксиму не позволяет рекомендовать его использование для терапии пневмококковой пневмонии. Это в еще большей степени относится к цефтибутену.

Чувствительность пневмококка к 14-, 15- и 16-членным макролидам установлена у $82,0$ - $86,8\%$ изолятов, среди них наибольшая частота чувствительности выявлена к эритромицину – у $86,8 \pm 4,1\%$. $МПК_{50}$ у всех 14-членных макролидов составляет $0,03$ мг/л и является наименьшей среди других макролидов. $МПК_{90}$ эритромицина и кларитромицина составляют 2 мг/л, и находятся в диапазоне резистентности. $МПК_{50}$ азитромицина (15-членный макролид) соответствует показателям 14-членных макролидов ($0,03$), однако $МПК_{90}$ очень высока и составляет 128 мг/л, как и у представителя линкозамидов – клиндамицина.

Представители 16-членных макролидов – спирамицин, джозамицин и мидекамицин показали наиболь-

шую частоту суммарной резистентности среди других макролидов: от $17,6$ до $23,6\%$, преимущественно за счет резистентных штаммов. $МПК_{50}$ спирамицина, джозамицина и мидекамицина составила $0,125$ мг/л, что соответствует зоне чувствительности, $МПК_{90}$, соответственно, составила $32,0$, $8,0$ и $32,0$ мг/л и находится в диапазоне резистентности. Таким образом, выявлена циркуляция высоко резистентных к макролидам клинических штаммов пневмококков с показателями МПК до 128 мг/л и 256 мг/л, с частотой от $4,4 \pm 2,4\%$ (мидекамицин) до $13,2 \pm 4,1\%$ (эритромицин).

Препараты группы фторхинолонов, линезолид в 100% активны против пневмококков. К хлорамфениколу чувствительны $97,1 \pm 2,0\%$ штаммов. Ванкомицин-резистентных штаммов мы не выявили, что соответствует общероссийским данным, не изменившимся с 1999 года. Наибольшие показатели резистентности в отношении *S. pneumoniae* установлены у тетрациклина ($36,8 \pm 5,8\%$) и ко-тримоксазола ($66,2 \pm 5,7\%$).

Суммарная резистентность носоглоточных штаммов *S. pneumoniae* к пенициллину отличается от показателей клинических штаммов меньшей частотой ($14,2 \pm 5,4\%$), но различие статистически недостоверно ($p=0,24$). Резистентность носоглоточных штаммов к эритромицину незначительно выше, чем у клинических ($16,4 \pm 5,8\%$). Уровень резистентности к тетрациклину сопоставим с показателем клинических штаммов и составляет $42,9 \pm 7,7\%$. Следовательно, основное различие в чувствительности клинических и носоглоточных штаммов заключается в том, что последние менее устойчивы к пенициллину.

Таким образом, фенотипы *S. pneumoniae*, циркулирующие в популяции детей Хабаровского края, имеют сходные характеристики с популяциями, описанными в Дальневосточном регионе, но отличаются по спектру серовариантов и по уровню резистентности к антимикробным препаратам.

Выводы

1. Клинические и носоглоточные штаммы *S. pneumoniae*, циркулирующие в популяции детей Хабаровского края, обладают фенотипом резистентности к оптохину, соответственно, в $9,5$ и 15% случаев. Для идентификации оптохин-резистентных штаммов оптимальным является исследование чистой культуры изучаемого штамма методом ПЦР.

2. У больных хроническими заболеваниями органов дыхания достоверно чаще, чем при внебольничной пневмонии, установлено выделение фенотипов пневмококка, устойчивых к оптохину, соответственно, в $18,2$ и $7,4\%$ случаев ($p=0,023$).

3. В популяции детей выявлена циркуляция 14 серологических вариантов *S. pneumoniae*. Диагностирован достоверно более широкий спектр серовариантов у детей с пневмонией, включающий $85,7\%$ установленных вариантов, в то время как у больных с хроническими бронхолегочными заболеваниями спектр в 2 раза уже и составляет $35,7\%$ ($p=0,012$).

4. Преобладающие серологические варианты *S.*

pneumoniae принадлежат серогруппам 1, 19, 6 в 29, 30,5 и 17% случаев. Все сероварианты входят в состав пневмококковой вакцины «Пневмо-23», а сероварианты 6 и 9 – в состав вакцины «Превенар», в связи с чем вакцинация может быть эффективной.

5. Носоглоточные штаммы *S. pneumoniae* обладают высокой степенью адгезивной активности. У 60% клинических штаммов адгезивная активность не установлена. В 40% случаев установлены клинические штаммы со средней степенью активности, принадлежащие к 6 и 19 серологическим группам и с низкой степенью, относящиеся к 6, 14 и 1 группам. Регистрация активности у 6 и 19 серогрупп выявляет причастность этих серотипов к носоглоточному носительству

6. Преобладающая субпопуляция *S. pneumoniae* ($75 \pm 5,2\%$) находится в зоне чувствительности к пенициллину. Значения МПК₅₀ пенициллина (0,03 мг/л) находятся в зоне чувствительности, МПК₉₀ (0,5 мг/л) – в зоне умеренной чувствительности. Однако, высокий суммарный пороговый уровень резистентности изолятов *S. pneumoniae* к пенициллину (25%) и повышенный – к макролидам (13-15%) в г. Хабаровске свидетельствует о неблагоприятной тенденции, связанной с распространением резистентных штаммов в популяции детского населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева И.В., Стецюк О.У. Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. 2009. Т.11, №2. С.1–8.
2. Белобородов В.Б. Антибактериальная терапия инвазивной пневмококковой инфекции и проблема резистентности пневмококков // Инф. и антимикр. терапия. 2006. №6. С.168–172.
3. Казанцев В.А. Внебольничная пневмония у взрослых: старая или новая проблема? // Consilium medicum. 2008. Приложение. С.13–14.
4. Этиологическая диагностика острых пневмоний у детей / Катосова Л.К. [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. 2009. Т.1, №2. С.27–31.
5. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II / Козлов Р.С. [и др.] // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. 2006. Т.8, №1. С.33–47.
6. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ, 2010. 128 с.
7. Мартынова А.В. Анализ заболеваемости пневмококковыми инфекциями // Врач. 2008. №3. С.72–73.
8. Мартынова А.В. Проблемы идентификации *Streptococcus pneumoniae* при формировании устойчивых к оптохину штаммов возбудителя // Журн. микробиол. 2005. № 6. С.65–89.
9. Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция вошла в число управляемых // Журн. микробиол. 2010. №3. С.102–108.
10. Antao V.C., Hausdorff W.P. Global epidemiology of pneumococcal disease – new prospects for vaccine control // Adv. Exp. Med. Biol. 2009. №634. P.19–29.
11. Development and Evaluation of a Novel Multiplex PCR Technology for Molecular Differential Detection of Bacterial Respiratory Disease Pathogens / Benson R. [et al.] // J. Clin. Microbiol. 2008. Vol.46. P.2074–2077.
12. Characterization of In Vitro-Generated and Clinical Optochin-Resistant Strains of *Streptococcus pneumoniae* Isolated from Argentina / Cortes P. R. [et al.] // J. Clin. Microbiol. 2008. Vol.46. P.1930–1934.
13. A review of clinical failures associated with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* / Rzeszutek M.E. [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. 2004. Vol.24, №2. P. 95–104.
14. Sakata H., Ubukata K., Chiba N. Serotype distribution and penicillin-binding protein genes of *Streptococcus pneumoniae* in children with invasive pneumococcal infection // Kansenshogaku Zasshi. 2006. Vol.80, №2. P.91–96.
15. Site-specific disease potential of individual *Streptococcus pneumoniae* serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media and acute conjunctivitis / Shouval D.S. [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. 2006. Vol.25, №7. P.602–607.
16. Tsai H.Y., Hsueh P.R., Teng L.J. Bacteremic pneumonia caused by a single clone of *Streptococcus pneumoniae* with different optochin susceptibilities // J. Clin. Microbiol. 2000. Vol.38, №1. P.458–459.
17. Molecular characterization of Canadian paediatric multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* from 1998-2004 / Zhanel G.G. [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. 2006. Vol.28, №5. P.465–471.

Поступила 11.05.2011

Галина Николаевна Холодок, ведущий научный сотрудник,
680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49;
Galina N. Kholodok,
49 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022;
E-mail: hgn49@mail.ru

