

Н.А. Маянский, Н.М. Алябьева, А.В. Лазарева, Л.К. Катосова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Серотиповое разнообразие и резистентность ПНЕВМОКОККОВ

Пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) входит в число главных возбудителей острых бактериальных инфекций у детей, особенно в возрасте до 5 лет. Пневмококковые инфекции могут быть мукозальными (например, острый средний отит, синусит, неинвазивная пневмония) и инвазивными, которые включают тяжелые, нередко жизнеугрожающие заболевания (менингит, сепсис). Высокая заболеваемость пневмококковыми инфекциями сочетается с неуклонным ростом резистентности пневмококка к антибактериальным препаратам, наиболее широко используемым в клинической практике. В популяции резистентных пневмококков доминирует небольшое число клонов, которые имеют глобальное распространение, поэтому понимание молекулярных механизмов устойчивости к различным классам антибиотиков помогает прогнозировать вероятность экспансии резистентных генов на конкретной территории. Широкое использование пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) для профилактики пневмококковых инфекций оказало существенное влияние на сероэпидемиологию пневмококка в тех странах, где они включены в национальные календари иммунизации. Эти вакцины содержат полисахариды нескольких капсульных вариантов — серотипов — пневмококка (от 7 до 13), в ответ на которые вырабатываются серотипспецифические антитела. ПКВ показали свою высокую эффективность, резко снизив циркуляцию вакцинных пневмококков как среди пациентов с инвазивными инфекциями, так и у носителей. В 2014 г. вакцинация ПКВ была включена в российский календарь профилактических прививок, поэтому современные мировые и российские данные о распространенности серотипов, антибиотикорезистентности и влиянии вакцинации на эволюцию пневмококков, представленные в настоящем обзоре, приобретают особую актуальность.

Ключевые слова: пневмококк, серотип, сиквенс-тип, антибиотикорезистентность, полисахаридные конъюгированные вакцины. (Вестник РАМН. 2014; 7–8: 38–45)

38

История изучения и общая характеристика пневмококков

Впервые пневмококк наблюдал Л. Пастер, который обнаружил бактерию в слюне больного бешенством, что натолкнуло его на предположение о причастности пневмококка к данному заболеванию. Однако от этой гипотезы пришлось отказаться, поскольку идентичные бактерии определялись и у здоровых людей. Этиологическая роль пневмококка при пневмонии была впервые показана в 1886 г. немецким врачом А. Френкелем. Это произошло на заре развития иммунологии, когда многие инфекции пытались лечить

антисыворотками, полученными путем иммунизации животных соответствующими бактериальными продуктами. «Диплококк Френкеля» (бактериальные клетки этого возбудителя в большинстве случаев располагаются парами) получил название *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) и стал одним из главных объектов подобных экспериментов, поскольку пневмония в то время являлась одной из основных причин смерти населения. Было обнаружено, что животные, которым вводили мокроту больных пневмонией, приобретали устойчивость к последующему заражению, а сыворотка больных пневмонией предотвращала развитие пневмококковой инфекции [1].

N.A. Mayanskiy, N.M. Alyabieva, A.V. Lazareva, L.K. Katosova

Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

Serotype Diversity and Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae*

The pneumococcus (*Streptococcus pneumoniae*) is a common bacterial pathogen responsible for various infections, especially in children below 5 years of age. The severity of pneumococcal infections varies from self-limiting mucosal infections, including acute otitis media, sinusitis, and noninvasive pneumonia, to life-threatening invasive disease like bacteremia and meningitis. A high incidence of pneumococcal infections is combined with a constantly growing antibiotic resistance of this pathogen. The growing resistance is thought to be associated with misuse of antibiotics and emerging of resistant clones that may spread throughout the entire population. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccines (PCV) contain an assortment of pneumococcal capsular polysaccharides (from 7 to 13) that produce serotype-specific protective antibodies. Since early 2000's, the introduction of PCV into national immunization programs has been shown to substantially decrease the incidence of invasive pneumococcal disease and pneumococcal carriage associated with vaccine-type pneumococci in many countries. In 2014, PCV vaccination was included in the Russian national calendar of prophylactic vaccination. The present article reviews the current literature on serotype prevalence, antibiotic susceptibility, and PCV effect on the evolution of pneumococcus.

Key words: pneumococcus, serotype, sequence type, antimicrobial resistance, polysaccharide conjugate vaccines.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 7–8: 38–45)

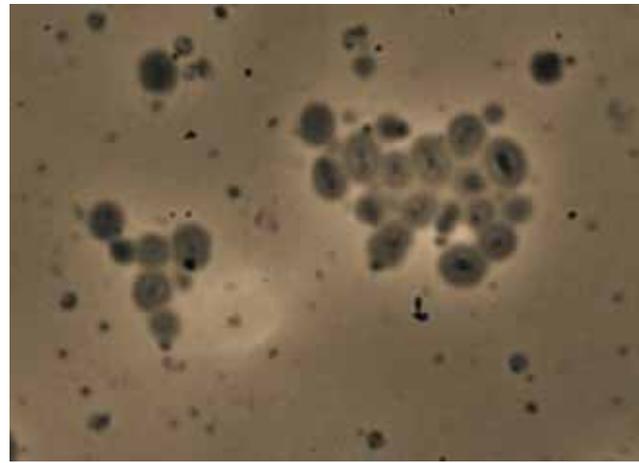
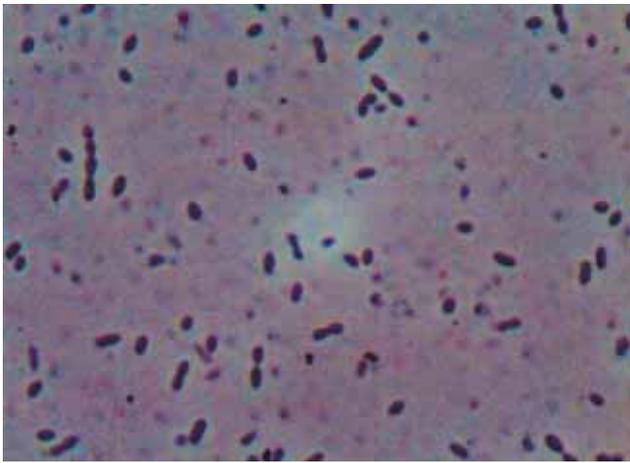


Рис. 1. Реакция набухания капсулы по Нейфельду.

Примечание. Слева — отрицательная реакция, справа — положительная реакция. Темнопольная микроскопия, ув. ×400 (препарат Н.М. Алябьевой).

Эти данные стимулировали многих врачей и микробиологов к поиску новых способов лечения пневмонии при помощи специфических сывороток. Одним из таких ученых был немецкий бактериолог Фред Нейфельд, который в начале XX в. впервые разделил пневмококки на серотипы с помощью типоспецифических антисывороток. Это наблюдение заложило основу для последующих исследований, нацеленных на борьбу с пневмококковой инфекцией, включая открытие природы типоспецифических капсульных антигенов пневмококка (они относятся к полисахаридам) и создание эффективных пневмококковых поливалентных полисахаридных вакцин [1].

В своих работах для серотипирования *S. pneumoniae* Ф. Нейфельд использовал метод набухания (нем. *quellung*) капсулы. Он основан на том, что при добавлении к взвеси бактерий сыворотки, содержащей антитела против капсульных полисахаридов данного серотипа пневмококка, происходит склеивание и резкое увеличение (набухание) капсулы, которое хорошо видно под микроскопом (рис. 1). Методика с использованием реакции набухания капсулы под названием «реакция Нейфельда» (в англоязычной литературе часто употребляют термин «*quellung reaction*») до сих пор остается основным методом серотипирования пневмококка и считается «золотым стандартом» дифференцировки пневмококков, а при разработке новых методов типирования стандартизацию проводят с использованием именно реакции набухания капсулы.

Пневмококки представляют собой овальные или ланцетообразные кокки, располагаются парами, положительно окрашиваются по Граму, имеют размер около 1 мкм. Каждая пара бактерий окружена толстой капсулой, которая выполняет защитную функцию. Капсула состоит из полисахаридов и является главным фактором вирулентности. Она обеспечивает подавление комплементзависимой бактериолитической активности крови и фагоцитарной активности лейкоцитов. Некапсулированные штаммы пневмококка практически авирулентны, их обнаруживают редко. Большую часть пула противопневмококковых антител составляют антитела к антигенам капсулы.

К настоящему времени в соответствии с особенностями капсульных полисахаридов описано более 90 серотипов пневмококка. На данный момент предложено две номенклатурные системы: американская и датская. В аме-

риканской системе произведена порядковая нумерация серотипов, основанная на времени их первого описания, без учета к способности к перекрестному реагированию. Согласно международной диагностической схеме, разработанной в Дании (*Statens Serum Institut*), сформировано 46 групп антигенно-родственных серотипов с номерами от 1 до 48 (номера 26 и 30 в данной классификации не используются); демонстрирующих перекрестную реактивность. Серотипы обозначаются цифрами и буквами и объединяются в одну серогруппу. Таким образом все серотипы распределяются между 21 серогруппой, каждая из которых представлена 2–5 серотипами, близкими по антигенной структуре, и 25 серологически однородными капсульными типами.

Пневмококковые инфекции и серотиповое разнообразие пневмококка

S. pneumoniae — один из наиболее часто обнаруживаемых возбудителей респираторных бактериальных инфекций, менингитов и бактериемии у детей [2, 3]. Пневмококковая инфекция признается экспертами Всемирной организации здравоохранения ведущей причиной заболеваемости и смертности во всех регионах мира. Бремя пневмококковых заболеваний особенно велико среди детей первых лет жизни, пожилых людей и лиц с хроническими болезнями [4, 5].

Пневмококк является частью комменсальной флоры верхних дыхательных путей. Наряду с *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus* и различными гемолитическими стрептококками пневмококки колонизируют носоглотку [6]. Чаше всего колонизация протекает бессимптомно, однако в ряде случаев может развиваться местная или системная инфекция. Любой пневмококковой инфекции предшествует колонизация носоглотки гомологичным штаммом. Кроме того, носительство пневмококка служит важным источником горизонтального распространения патогена в популяции. Скопление людей, например в больницах, детских учреждениях, казармах, способствует передаче пневмококков. С учетом того, что в детских сообществах наблюдается наиболее высокая частота носительства и теснота общения, именно эта возрастная группа является основным резервуаром и вектором горизонталь-

ной диссеминации пневмококков. В связи с этим часть стратегии предотвращения пневмококковых инфекций нацелена на профилактику носительства, особенно у детей [7, 8].

В большинстве случаев *S. pneumoniae* вызывает мукозальные инфекции, такие как острый синусит и острый средний отит (ОСО), который может приводить к расстройствам слуха и последующей задержке развития ребенка [9, 10]. Более 80% детей переносят как минимум 1 эпизод ОСО до достижения трехлетнего возраста, а 40% к 7 годам переболевают ОСО 6 и более раз [10]. Чаще всего ОСО развивается на фоне вирусной инфекции верхних дыхательных путей. Она ведет к воспалению и дисфункции евстахиевой трубы, появлению отрицательного давления в полости среднего уха, в результате чего происходит передвижение секретов, содержащих респираторные вирусы и патогенные бактерии, из носоглотки в среднее ухо [11].

Наряду с респираторными пневмококк может вызывать тяжелые инвазивные инфекции. Пневмококковые пневмонию, менингит и бактериемию расценивают как тяжелые, нередко жизнеугрожающие заболевания, представляющие серьезную проблему для здравоохранения и требующие интенсивного и дорогостоящего лечения [8, 12, 13]. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, от пневмококковой инфекции ежегодно умирают 1,6 млн человек, из них от 700 тыс. до 1 млн составляют дети в возрасте до 5 лет. Эта статистика главным образом отражает ситуацию в тех странах, где до настоящего времени не введена вакцинация детей от пневмококковой инфекции. Ежегодная частота инвазивных пневмококковых инфекций в этих регионах варьирует от 10 до 100 случаев на 100 тыс. населения. Так, пневмококк является главной причиной острых пневмоний у детей младше 2 лет, а каждая 200-я госпитализация детей до 5 лет связана с пневмококковой инфекцией или ее осложнениями [3, 8, 12].

Как указано выше, по антигенным особенностям капсульных полисахаридов выделяют более 90 серотипов пневмококка. Не все серотипы являются одинаково патогенными, и большинство пневмококковых инфекций связано с ограниченным числом серотипов. В довакцинальную эру, т.е. до начала использования пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ), по всему миру преобладали представители примерно 10 серогрупп / серотипов пневмококка. Это прежде всего серогруппы 1, 3, 6, 14, 19 и 23 [14, 15]. Именно с ними было ассоциировано 80–90% инвазивных пневмококковых инфекций. Наиболее вирулентными серотипами, которые чаще других вызывают тяжелые пневмонии с плевритом и деструкцией, принято считать серотипы 1, 3, 5 и 14 [16, 17]. Кроме того, серотипы 1 и 5 нередко опосредуют вспышки пневмококковых инфекций, главным образом в развивающихся странах, и потому получили название «эпидемических» [17].

Большинство носоглоточных (неинвазивных) изолятов пневмококка относилось к этому же кругу серотипов, составлявших типичные «детские» серотипы (3, 6, 14, 19, 23). Другие носоглоточные серотипы принадлежали к серогруппам 10, 11, 13, 15, 33 и 35. Следует отметить, что некоторые серотипы (например, 1, 5 и 46) редко выявлялись в носоглотке даже в тех популяциях, где они составляли существенную долю среди инвазивных изолятов. Это, вероятно, было связано с непродолжительностью периода их колонизации [14, 15].

Данные о распространенности отдельных серотипов были учтены при создании первой ПКВ — ПКВ7. В нее

вошли антигены семи серотипов пневмококка: 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F и 23F. Они охватывали 86% всех инвазивных инфекций у детей первых лет жизни в США и 74% — в Европе. Массовая вакцинация ПКВ7, начавшаяся в 2000 г., в течение нескольких лет резко снизила частоту инвазивных пневмококковых инфекций, ассоциированных с вакцинными серотипами пневмококка. Соответственно, снизилась и доля ПКВ7-серотипов в циркулирующем пуле пневмококков. Так, в США уже в 2010–2011 гг. было отмечено практически полное исчезновение как инвазивных (снижение до 3,8%), так и неинвазивных (снижение до 4,2%) изолятов ПКВ7-серотипов [18]. Аналогичная ситуация наблюдалась и в других странах, которые ввели вакцинацию ПКВ7 в национальные календари прививок [19].

Выход из циркуляции вакцинных серотипов пневмококка под давлением ПКВ7 сопровождался возрастанием роли других, невакцинных серотипов. Особую тревогу во многих странах вызвал рост частоты встречаемости изолятов серотипа 19А, которые отличаются множественной устойчивостью к антибиотикам. В период с 1999–2000 (до вакцинации) по 2008–2009 г. (пост-ПКВ7) в США его доля выросла с 2 до 22% [18, 20, 21]. С началом применения тринадцативалентной ПКВ в 2010 г., имеющей в своем составе, помимо включенных в ПКВ7, серотипы 1, 3, 5, 6А, 7F и 19А, этот рост прекратился [18].

Таким образом, ПКВ оказывает выраженный эффект на сероэпидемиологию пневмококка в тех странах, где эта вакцина включена в национальные календари иммунизации. В Российской Федерации (РФ) лицензированы 3 ПКВ (семи-, десяти- и тринадцативалентная); вакцинацию ПКВ планируется ввести в календарь прививок, однако массовая работа пока не началась. В связи с этим актуальный серотиповый пейзаж пневмококка в РФ логично сравнивать с мировыми данными по серотипам, полученными в довакцинальную эру.

В РФ изучение серотипового пейзажа пневмококков проводилось с конца 1980-х гг., однако современные публикации по этой теме остаются редкостью. Работы В.К. Таточенко и Л.К. Катосовой, относящиеся к 1990-м гг., показали, что в зависимости от региона страны ПКВ7-серотипы составляли 51–68% инвазивных штаммов и 70–89% штаммов, выделенных от носителей. Сравнительно умеренное покрытие инвазивных штаммов объяснялось высокой долей серотипов 1, 3 и 5, не входящих в ПКВ7, суммарная пропорция которых в отдельных регионах превышала 40% [16]. Исследования Р.С. Козлова (1999–2004 гг.) показали, что серотипы ПКВ7 охватывали 62% резистентных штаммов пневмококка в Европейской части России и только 50% — в Азиатской [22, 23].

В последние годы было реализовано несколько проектов, направленных на уточнение современного серотипового пейзажа пневмококков [9, 24–27]. В целом результаты этих исследований демонстрируют преобладание в актуальном спектре серогрупп 6, 14, 19, 23. Число полученных и типированных в отечественных исследованиях инвазивных изолятов пневмококка невелико и исчисляется несколькими десятками. Сложности этиологической верификации инвазивных пневмококковых инфекций можно объяснить отсутствием рутинной практики взятия крови на посев у детей с подозрением на бактериемию и менингит в сочетании с лечением антибиотиками до взятия биоматериала для микробиологического исследования. Однако даже ограниченное число изолятов демонстрирует лидерство серотипов 19F (25%) и 14 (19%) при инвазивных инфекциях в РФ, как и в других странах в довакцинальную эру [24, 25]. К особенностям пейзажа

пневмококков в РФ следует отнести сравнительно высокую долю серотипа 3 (до 10%) [9, 26, 27]. В 1980–1990-х гг. этот серотип (а не серотип 1, как в других странах) исключительно часто выявлялся при осложненной пневмонии (эмпиема) у детей [16].

Антибиотикорезистентность пневмококка и генетические механизмы устойчивости к β-лактамам и макролидам

β-лактамы и макролиды являются препаратами выбора при лечении пневмококковых инфекций, поэтому рост резистентности *S. pneumoniae* к этим антибиотикам становится существенной клинической проблемой. Пневмококковые инфекции традиционно (и успешно) лечили пенициллином. До конца 1960-х гг. *S. pneumoniae* был полностью чувствителен к пенициллину и большинству других антибиотиков. Первый штамм пневмококка со сниженной чувствительностью к пенициллину был описан в Австралии в 1967 г., имел минимальную подавляющую концентрацию (МПК) 0,6 мкг/мл и обладал резистентностью к тетрациклину. Затем, в 1974 г. появились сообщения о пенициллиннечувствительных изолятах из Новой Гвинеи, а в 1977 г. в Южной Африке произошла вспышка инвазивных пневмококковых инфекций, вызванная высокорезистентными штаммами пневмококка (МПК 2–8 мкг/мл). Эти штаммы характеризовались полирезистентностью и относились к серотипам 6А и 19А. В 1979 г. в Испании из крови взрослого пациента с пневмонией впервые был выделен штамм с МПК пенициллина 0,5 мкг/мл, а годом позже в том же госпитале был выявлен еще один инвазивный изолят с МПК 2 мкг/мл. В течение 1980-х гг. сообщения о росте антибиотикорезистентности пневмококка стали поступать из многих стран. Возникло понятие «множественная устойчивость», или «полирезистентность», которое подразумевало устойчивость к трем и более классам антибиотиков. Публикация новых данных сопровождалась указаниями на неудачи при лечении пенициллином, особенно при пневмококковом менингите [19, 28–30].

Резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину и другим β-лактамам антибиотикам обусловлена изменением пенициллинсвязывающих белков (penicillin binding proteins, PBPs) — ферментов, которые участвуют в заключительных этапах синтеза клеточной стенки. Антибактериальная активность β-лактамов связана с их способностью связываться с PBP и угнетать синтез и ремоделирование пептидогликанов. Это приводит к нарушению целостности клеточной стенки, задержке роста бактерий или их лизису [31]. Резистентность к β-лактамам появляется при развитии мозаицизма генов PBPs, вследствие чего снижается способность молекул антибиотика связываться с PBPs. Всего у пневмококка описано 6 PBPs, однако основная доля резистентности ассоциирована с мутациями в трех из них: PBP1a, PBP2b и PBP2x [31, 32]. Нуклеотидные последовательности мозаичных PBP-генов могут отличаться от немозаичных аллелей более чем на 20%, что свидетельствует о непневмококковом происхождении данных последовательностей. Полагают, что мозаичные блоки генетического материала возникают вследствие точечных мутаций в генах PBP у других стрептококково-комменсалов, а затем интегрируются пневмококками за счет горизонтального переноса [31, 32].

Макролиды относят к бактериостатическим антибиотикам, которые угнетают синтез белка за счет связывания с 23S-субъединицей рибосом. Резистентность

к макролидам опосредуется двумя главными механизмами, к которым относятся изменения мишени связывания и эффлюкс антибиотика из бактериальной клетки. Первый механизм обусловлен модификацией сайта связывания макролидов с 23S-рРНК вследствие ее метилирования, которое нарушает взаимодействие антибиотика с мишенью [33, 34]. Метилирование осуществляется ферментом метилазой, который кодируется геном *erm* (англ. erythromycin ribosome methylation) и обуславливает высокий уровень устойчивости к макролидам (МПК >32–64 мкг/мл). Этот ген ассоциирован с транспозонами и может локализовываться как на плазмиде, так и на хромосомах. Описано около 20 разновидностей *erm*, однако наибольшее значение для формирования резистентности у пневмококка играет вариант *ermB*. Большинство пневмококков, имеющих *ermB*, демонстрируют перекрестную резистентность ко всем макролидам, а также к линкозамидам и стрептограмину В, поскольку их мишени частично перекрываются. Этот фенотип получил название MLS_B по первым буквам наименования групп антибиотиков, к которым нечувствительны *ermB*-экспрессирующие бактерии [32, 34, 35].

Второй механизм резистентности к макролидам связан с их активным выведением (эффлюксом) из бактериальной клетки с помощью особой помпы, встроенной в клеточную стенку. Эффлюксная помпа кодируется несколькими вариантами гена *mef* (англ. macrolide efflux). *Mef*-позитивные пневмококки имеют М-фенотип, который характеризуется резистентностью к четырнадцати- и пятнадцатичленным макролидам, но сохранением чувствительности к шестнадцатичленным макролидам, линкозамидам и стрептограмину В [32, 34, 35]. Для данного типа устойчивости характерны более низкие значения МПК эритромицина (4–32 мкг/мл). Ген *mef* локализован на хромосомах в составе конъюгативных элементов, что обеспечивает его эффективное внутри- и межвидовое распространение [32, 34].

В настоящее время резистентные штаммы пневмококка распространены повсеместно. Доля пенициллиннечувствительных штаммов варьирует от 25–50% в Испании, Франции, Греции и Израиле до 1–5% в Великобритании, Германии, Австрии, Норвегии и Швеции [19, 35]. По данным исследования TEST, в глобальном масштабе сниженной чувствительностью к пенициллину обладают 33% пневмококков [19]. Колебания уровней резистентности к макролидам по странам Европы (от 1% в северных странах до 50% в Греции) совпадают с колебаниями устойчивости к пенициллину, а в среднем к макролидам устойчивы 23% пневмококков. Наибольшая частота резистентности к макролидам регистрируется в Китае и странах Азии, где в некоторых регионах до 80% штаммов пневмококка устойчивы к макролидам [19, 35]. Распространенность *ermB*- и *mef*-пневмококков имеет выраженные региональные особенности. Ген *ermB* является преобладающим механизмом резистентности в большинстве стран Европы, особенно в Испании, Италии, Польше и Франции [28, 36]. *ErmB*-пневмококки доминируют также в странах Азии, включая Китай. Изоляты с М-фенотипом, т.е. экспрессирующие *mef*, чаще встречаются в таких странах, как Великобритания, Германия, Канада, Норвегия и США. В РФ до 50–85% макролидрезистентных штаммов пневмококка в РФ имеют ген *ermB* [37–39].

Исследования, проведенные в РФ в 2000-е гг., показали сравнительно меньшую распространенность антибиотикорезистентности пневмококка. Так, доля нечувствительных к пенициллину носоглоточных изолятов пневмококка не превышала 10%, а макролидрезистент-

ные штаммы составили 5% [23, 24]. По другим данным, пропорция *S. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину, варьировала от 3 до 24% в зависимости от региона и периода выделения изолята [37]. Частота встречаемости пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину (МПК в диапазоне от 0,120 до 1 мкг/мл) среди инвазивных штаммов, выделенных от пациентов с менингитом, достигала 24% [40]. В коллекции преимущественно неинвазивных пневмококков, собранной в 2003–2005 гг. в разных регионах РФ, было выделено 11% макролидрезистентных штаммов, большинство из которых обладали резистентностью и к другим антибиотикам, т.е. являлись полирезистентными [38]. Однако недавно завершённое в РФ исследование показало тревожную тенденцию нарастания антибиотикорезистентности пневмококка [39]. При анализе более 800 клинически неинвазивных штаммов *S. pneumoniae*, собранных в 2009–2013 гг., распространённость устойчивых к пенициллину изолятов составила 28%, а резистентностью к макролидам обладали 26% пневмококков. Эти данные свидетельствуют об осязаемом росте резистентности *S. pneumoniae* в РФ в последние годы и совпадают с глобальной тенденцией быстрого распространения резистентных пневмококков, когда устойчивость к пенициллину и макролидам во многих регионах выросла практически с нуля до 25–50% и более [19, 35].

Серьезную озабоченность вызывает появление и распространение в РФ пневмококков, обладающих обоими механизмами резистентности к макролидам, т.е. имеющих как *ermB*, так и *mef*. Если в коллекции, собранной в конце 1990-х – начале 2000-х гг., не было обнаружено ни одного *ermB / mef*-положительного изолята пневмококка [23], то сейчас их доля составляет более 30% [39]. Аналогичная тенденция наблюдается и в других регионах, в частности в странах Азии, Южной Африке, США [19, 41]. Пневмококки, несущие сразу и *ermB*, и *mef*, отличаются повышенной резистентностью к макролидам и другим антибиотикам. Оба гена в сочетании с детерминантой резистентности к тетрациклину (*tetM*) связаны с композитным элементом Tn2010, присутствующим в большинстве полирезистентных изолятов 19А-пневмококков [42]. Высокая резистентность *ermB / mef*-положительных пневмококков в сочетании с указаниями на клональный характер их распространения создает опасность их дальнейшей экспансии и роста антибиотикорезистентности [28, 32, 41].

Появление и распространение резистентных штаммов пневмококков связывают с различными факторами, однако одним из наиболее важных является нерациональное использование антибиотиков [32, 43]. Уровень резистентности пневмококка к пенициллину обычно пропорционален уровню потребления антибиотиков. Например, во Франции отмечена самая высокая частота назначения антибиотиков и наибольшее распространение нечувствительных пневмококков (более 40%). В Нидерландах, напротив, самый низкий уровень потребления антибиотиков в Европе сочетается с невысокой резистентностью пневмококка (менее 5%) [43].

Селекция резистентных штаммов в основном происходит среди пневмококков, колонизирующих и/или инфицирующих детскую популяцию, поскольку здесь сочетаются высокая частота носительства пневмококка и частое использование антибиотиков, что создает благоприятную среду для отбора и закрепления антибиотикорезистентных пневмококков [14]. Этот тезис подкрепляется тем фактом, что основная доля антибиотикорезистентных штаммов сконцентрирована в огра-

ниченном наборе серотипов пневмококка, совпадающих с типичными «детскими» серотипами, вероятность и длительность носительства которых в носоглотке наиболее велика. Иными словами, наиболее распространенные серотипы пневмококка вероятнее всего будут резистентными. Действительно, в довакцинальный период ПКВ7-серотипы 6В, 9В, 14, 19F, 23F и невакцинные 6А и 19А, т.е. основные серотипы, встречающиеся у носителей, чаще других демонстрировали устойчивость к антибиотикам [14, 19, 28, 32].

После внедрения ПКВ7 во многих странах наблюдалось значимое снижение резистентности за счет ухода из циркуляции устойчивых вакцинных серотипов и серотипа 6А. Например, во Франции с 2001 по 2006 г. отмечено снижение устойчивости пневмококка к β -лактамам антибиотикам с 52 до 38% [44]. Похожие данные получены и в США, где в 2010 г. лишь 11% всех изолятов были нечувствительны или умеренно резистентны к пенициллину по сравнению с 25% в 2008 г. [18].

Однако благодаря феномену замещения в пост-ПКВ-периоде постепенно начала увеличиваться доля встречаемости резистентных невакцинных серотипов пневмококка. Наиболее вероятно, что это связано с экспансией предсуществовавших бактериальных клонов, обладавших невакциной капсулой в сочетании антибиотикорезистентностью [45, 46]. Серьезную обеспокоенность при анализе современной эпидемиологии инвазивных пневмококковых инфекций вызывает рост не-ПКВ7-серотипа 19А, о чем говорилось ранее. Помимо высокой инвазивности, серотип 19А склонен приобретать полирезистентность. Примечательно, что этот серотип и его устойчивые клоны появились в некоторых странах до введения ПКВ7. Например, в Южной Корее в период 1991–2006 гг. их доля возросла с 3 до 18%, и еще до начала вакцинации 19А стал наиболее распространенным инвазивным серотипом у детей младше 5 лет [47]. В 2005–2006 гг., после начала вакцинации ПКВ7, в США был отмечен почти трехкратный рост заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями, ассоциированными с пенициллинустойчивыми изолятами 19А [47–50]. При этом в 2007 г. 19А-пневмококки были более резистентны к пенициллину, эритромицину, клиндамицину и триметоприму / сульфаметоксазолу, чем пневмококки других серотипов, а 30% из них обладали полирезистентностью.

В РФ среди устойчивых к антибиотикам изолятов преобладают те же типичные педиатрические серотипы, которые были распространены в других странах в до-ПКВ-периоде. Более 80% составляют представители серогрупп 6, 14, 19 и 23 [37, 39]. Полирезистентные 19А-пневмококки занимают сравнительно небольшую долю в общем распределении серотипов (менее 2%) [39].

Генетическое разнообразие пневмококков

Закономерности возникновения, эволюции и распространения резистентных пневмококков отражаются в их генетическом разнообразии. С целью унификации подходов к изучению генетической структуры пневмококковой популяции было предложено использовать метод мультилокусного сиквенс-типирования (МЛСТ) [51–53]. Он основан на определении нуклеотидной последовательности (секвенировании) консервативных фрагментов нескольких генов «домашнего хозяйства», отвечающих, как правило, за метаболизм бактерий и не кодирующих факторы вирулентности и патогенности. Эти гены подвержены случайному мутагенезу, изменения в них посте-

ленно накапливаются и являются маркерами генетического расстояния между различными клонами бактерий, что позволяет устанавливать степень филогенетического родства между популяциями и систематизировать их.

МЛСТ пневмококка предполагает секвенирование фрагментов семи генов «домашнего хозяйства»: *aroE*, *gdh*, *gki*, *recP*, *spi*, *xpt*, *ddl*. Каждому аллелю присваивается уникальный номер, который позволяет отождествлять связь между аллелями, выявленными в разных лабораториях. Данные о последовательностях накапливаются в единой базе данных PMEN (Pneumococcal Molecular Epidemiology Network), доступной в сети Интернет. Аккумулируя глобальную информацию о результатах МЛСТ во всех регионах мира, PMEN с помощью биоинформационных ресурсов позволяет определять генетически линии и кластеры пневмококков [54–56]. Это дает возможность устанавливать эволюционные связи в бактериальных популяциях, группировать отдельные последовательности в сиквенс-типы (sequence type, ST) и клональные комплексы (clonal complex, CC), объединенные общими предшественниками.

Данные МЛСТ, накопленные в базе PMEN, свидетельствуют о том, что популяция глобально циркулирующих пневмококков является клональной. Клональность особенно выражена среди резистентных пневмококков, которые относятся к ограниченному числу клонов [28]. Среди наиболее важных из них, ответственных за глобальное распространение антибиотикорезистентности в 1980–1990-х гг., были клоны Spain^{23F}-ST81, Spain^{6B}-ST90, Spain^{9V}-ST156, England¹⁴-ST9, Taiwan^{19F}-ST236 и ряд других [52]. После начала вакцинации ПКВ7 распространенность большинства клонов, имевших вакцинную капсулу, стала снижаться. Однако влияние вакцинации с особой яркостью подчеркнуло высокую способность пневмококка к генетической рекомбинации. Так, полирезистентный серотип 19A, относящийся к CC320 и получивший глобальное распространение в пост-ПКВ7-периоде, является двухлокусным вариантом пневмококка Taiwan^{19F}-ST236, имевшего капсулу ПКВ7-серотипа 19F [57]. Анализ эволюционного ответа пневмококковой популяции на вакцинацию показал, что использование ПКВ7 привело к отбору предсуществовавших невакцинных капсульных вариантов пневмококка, среди которых оказались клоны с резистентным генотипом, подобные 19A-изолятам CC320 [45, 46].

Немногочисленные исследования генетического разнообразия резистентных пневмококков на территории РФ показали присутствие глобальных клональных комплексов, включая CC81, CC156, CC315 и CC320 [37, 38, 58, 59]. Обнаружение представителей CC320 с серотипом 19A еще до начала вакцинации ПКВ в РФ свидетельствует о необходимости постоянного мониторинга популяционного состава пневмококков для прогнозирования эффективности используемых вакцин [58].

Заключение

Пневмококк и пневмококковые инфекции по-прежнему остаются в числе активно обсуждаемых проблем. Отечественные публикации по этой тематике немногочисленны, однако именно региональные данные крайне важны для понимания тенденций сероэпидемиологии и резистентности пневмококков на конкретной территории. Несмотря на то, что резистентность — это общемировая проблема, ее истоки лежат прежде всего на местном уровне. Первичная селекция и распространение резистентных штаммов микроорганизмов происходят в отдельных популяциях, затем устойчивые клоны могут распространиться на значительные территории, преодолевая границы государств и континентов. Идентификация устойчивости к антибиотикам, описание географии и динамики распространения резистентных штаммов имеют большое теоретическое и практическое значение, поскольку дают возможность улучшить практику использования существующих антибактериальных препаратов и предупредить развитие резистентности. Дальнейшее изучение сероэпидемиологии пневмококка с описанием актуального серотипового состава поможет прогнозировать эффективность вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций, а также даст информацию, необходимую для создания следующих поколений ПКВ.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, который необходимо обозначить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eichmann K., Krause R.M. Fred Neufeld and pneumococcal serotypes: foundations for the discovery of the transforming principle. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 70: 2225–2236.
2. Баранов А.А., Намазова Л.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания — серьезная проблема современного здравоохранения. *Педиатрич. фармакол.* 2008; 5 (2): 7–12.
3. Walker C.L., Rudan I., Liu L., Nair H., Theodoratou E., Bhutta Z.A., O'Brien K.L., Campbell H., Black R.E. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet.* 2013; 381: 1405–1416.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report. Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*. 2008.
5. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization — WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec.* 2007; 82: 93–104.
6. Simell B., Auranen K., Kayhty H., Goldblatt D., Dagan R., O'Brien K.L. Pneumococcal Carriage Group. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert. Rev. Vaccines.* 2012; 11: 841–855.
7. Райнерт Р.Р., Тайши Б. Новые данные по эффективности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины в отношении инвазивных пневмококковых инфекций, пневмоний, остро среднего отита и назофарингеального носительства. *Педиатрич. фармакол.* 2012; 3: 12–18.
8. Сидоренко С.В., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Королева И.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики — эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России. *Вопр. совр. педиатрии.* 2010; 9 (1): 62–69.
9. Харит С.М., Сидоренко С.В., Рулева А.А., Перова А.Л., Волкова М.О., Гостев В.В., Алексеенко С.И., Орлов А.В. Распространенность пневмококковых пневмоний и отитов у детей младшего возраста (предварительные данные). *Вопр. совр. педиатрии.* 2011; 6: 103–107.
10. Monasta L., Ronfani L., Marchetti F., Montico M., Vecchi Brumatti L., Vaccar A., Grasso D., Barbiero C., Tamburlini G. Burden

- of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS ONE*. 2012; 7 (4): 36226.
11. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T., Ganiats T.G., Hoberman A., Jackson M.A., Joffe M.D., Miller D.T., Rosenfeld R.M., Sevilla X.D., Schwartz R.H., Thomas P.A., Tunkel D.E. The diagnosis and management of acute otitis media (clinical practice guideline). *Pediatrics*. 2013; 131: 964.
 12. Баранов А.А., Омеляновский В.В., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Харит С.М., Сидоренко С.В., Королева И.С., Платонов А.Е., Мойсяк Г.Ю., Крысанов И.С., Ивахненко О.И., Цфасман Ф.М. Результаты фармакоэкономического анализа применения пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины для профилактики пневмококковых инфекций у детей первых 5 лет жизни в Российской Федерации. *Педиатрич. фармакол.* 2009; 6 (6): 6–10.
 13. Катосова Л.К., Спичак Т.В., Ким С.С., Яцышина С.Б., Зубкова И.В., Прадел М.Н. Этиологическая диагностика острых пневмоний у детей. *Вопр. диагностики в педиатрии*. 2009; 2: 27–31.
 14. Hausdorff W.P., Feikin D.R., Klugman K.P. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect. Dis*. 2005; 5: 83–93.
 15. Jefferson T., Ferroni E., Curtale F., Giorgi R.P., Borgia P. Streptococcus pneumoniae in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect. Dis*. 2006; 6: 405–410.
 16. Катосова Л.К., Таточенко В.К., Арова А.А., Кешикбаева А.А., Батуро А.П., Кузнецова Т.А., Левин А.Б. Серотипы *S. pneumoniae* у детей, больных острой пневмонией и плевритом. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 1990; 5: 23–28.
 17. Reinert R.R., Paradiso P., Fritzel B. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe. *Expert Rev. Vaccines*. 2010; 9: 229–236.
 18. Richter S.S., Heilmann K.P., Dohrn C.L., Riahi F., Diekema D.J., Doern G.V. Pneumococcal Serotypes before and after Introduction of Conjugate Vaccines, United States, 1999–2011. *Emerg. Infect. Dis*. 2013; 19: 1074–1083.
 19. Hackel M., Lascols C., Bouchillon S., Hilton B., Morgenstern D., Purdy J. Serotype prevalence and antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates among global populations. *Vaccine*. 2013; 31: 4881–4887.
 20. Cohen R., Levy C., Bingen E., Koskas M., Nave I., Varon E. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2012; 31: 297–301.
 21. Gertz R.E., Li Z., Pimenta F.C., Jackson D., Juni B.A., Lynfield R. et al. Increased penicillin nonsusceptibility of nonvaccine-serotype invasive pneumococci other than serotypes 19A and 6A in post-7-valent conjugate vaccine era. *J. Infect. Dis*. 2010; 201: 770–775.
 22. Козлов Р.С. Пути оптимизации мониторинга, профилактики и фармакотерапии пневмококковой инфекции. Автореф. дис... докт. мед. наук. Смоленск. 2004. 45 с.
 23. Stratchounski L.S., Kozlov R.S., Appelbaum P.C., Kretchikova O.I., Kosowska-Shick K. Antimicrobial resistance of nasopharyngeal pneumococci from children from day-care centres and orphanages in Russia: results of a unique prospective multicentre study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006; 12: 853–866.
 24. Козлов Р.С., Чагарян А.Н., Козлова Л.В., Муравьев А.А. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия*. 2011; 13: 177–187.
 25. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Миронов К.О. Серотиповая характеристика пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом. *Вопр. совр. педиатрии*. 2012; 11 (4): 122–127.
 26. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Иваненко А.М., Пономаренко О. А., Катосова Л.К., Лазарева А.В., Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С. Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль *Streptococcus pneumoniae*. *Вопр. диагностики в педиатрии*. 2013; 5 (1): 5–13.
 27. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н.А., Куличенко Т.В., Полунина Т.А., Лазарева А.В. Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационарные отделения лечебных учреждений г. Москвы в 2011–2012 гг. *Педиатрич. фармакол.* 2013; 10 (5): 6–12.
 28. Linares J., Ardanuy C., Pallares R., Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16: 402–410.
 29. Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J., Harrison L.H., Lexau C., Reingold A., Lefkowitz L., Cieslak P.R., Cetron M., Zell E.R., Jorgensen J.H., Schuch A. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1917–1924.
 30. Fenoll A., Granizo J.J., Aguilar L., Gimenez M.J., Aragoneses-Fenoll L., Hanquet G. et. al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47: 1012–1020.
 31. Zapun C., Contreras-Martel T.V. Penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance. *FEMS Microbiol. Rev.* 2008; 32: 361–385.
 32. Cornick J.E., Bentley S.D. Streptococcus pneumoniae: the evolution of antimicrobial resistance to beta-lactams, fluoroquinolones and macrolides. *Microb. Infect.* 2012; 14: 573–583.
 33. Retsema J., Fu W. Macrolides: structures and microbial targets. *Int. J. of Antimicrob. Agents*. 2001; 3–10.
 34. Страчунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия. М.: Полимаг. 2000. 190 с.
 35. Reinert R.R. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15 (Suppl. 3): 7–11.
 36. Felmingham D., Canto 'n R., Jenkins S.G. Regional trends in beta-lactam, macrolide, fluoroquinolone and telithromycin resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates 2001–2004. *J. Infect.* 2007; 55: 111–118.
 37. Савинова Т.А., Ильина Е.Н., Сидоренко С.В. Перспективы применения антипневмококковой вакцинации для сдерживания распространения антибактериальной резистентности среди пневмококков. *Антибиотики и химиотер.* 2011; 56: 5–6.
 38. Reinert R.R., Filimonova O.Y., Al-Lahham A., Grudinina S.A., Ilina E.N., Weigel L.M., Sidorenko S.V. Mechanisms of macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from Russia. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2008; 52: 2260–2262.
 39. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O., Lazareva A., Ivanenko A., Kulichenko T., Namazova-Baranova L., Baranov A. Serotypes and antibiotic resistance on non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *Int. J. Infect. Dis*. 2014; 20: 58–62.
 40. Белошицкий Г.В., Королева И.С., Миронов К.О. Фенотипическая и генотипическая характеристика штаммов пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2011; 13 (3): 261–266.
 41. Farrell D.J., Jenkins S.G., Brown S.D., Patel M., Lavin B.S., Klugman K.P. Emergence and spread of *Streptococcus pneumoniae* with *erm* (B) and *mef* (A) resistance. *Emerg. Infect. Dis*. 2005; 11: 851–858.
 42. Del Grosso M., Northwood J.G., Farrell D.J., Pantosti A. The macrolide resistance genes *erm* (B) and *mef* (E) are carried by Tn 2010 in dual gene *Streptococcus pneumoniae* isolates belonging

- to clonal complex CC271. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2007; 51: 4184–4186
43. Goossens H., Ferech M., Vander Stichele R., Elseviers M. ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005; 365: 579–587.
 44. Lepoutre A., Varon E., Georges S., Guttman L., Levy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001–2006. *Euro Surveill.* 2008; 13: 18962.
 45. Croucher N.J., Harris S.R., Fraser C., Quail M.A., Burton J., van der Linde M., McGee L., von Gottberg A., Song J.H., Ko K.S., Pichon B., Baker S., Parry C.M., Lambertsen L.M., Shahinas D., Pillai D.R., Mitchell T.J., Dougan G., Tomasz A., Klugman K.P., Parkhill J., Hanage W.P., Bentley S.D. Rapid pneumococcal evolution in response to clinical interventions. *Science.* 2011; 331: 430–434.
 46. Wyres K.L., Lambertsen L.M., Croucher N.J., McGee L., von Gottberg A., Liñares J., Jacobs M.R., Kristinsson K.G., Beall B.W., Klugman K.P., Parkhill J., Hakenbeck R., Bentley S.D., Brueggemann A.B. Pneumococcal capsular switching: a historical perspective. *J. Infect. Dis.* 2013; 207: 439–449.
 47. Song J.H., Daganc R., Klugman K.P., Fritzell B. The relationship between pneumococcal serotypes and antibiotic resistance. *Vaccine.* 2012; 30: 2728–2737.
 48. Beall B., McEllistrem M.C., Gertz Jr. R.E., Wedel S., Boxrud D.J., Gonzalez A.L. et al. Pre- and postvaccination clonal compositions of invasive pneumococcal serotypes for isolates collected in the United States in 1999, 2001 and 2002. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44: 999–1017.
 49. Beall B.W., Gertz R.E., Hulkower R.L., Whitney C.G., Moore M.R., Brueggemann A.B. Shifting genetic structure of invasive serotype 19A pneumococci in the United States. *J. Infect. Dis.* 2011; 203: 1360–1368.
 50. Pelton S.I., Huot H., Finkelstein J.A., Bishop C.J., Hsu K.K., Kellenberg J. et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant Pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007; 26: 468–472.
 51. Maiden M.C., Bygraves J.A., Feil E., Morelli G., Russell J.E., Urwin R., Zhang Q., Zhou J., Zurth K., Caugant D.A., Feavers I.M., Achtman M., Spratt B.G. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95: 3140–3145.
 52. McGee L., McDougal L., Zhou J., Spratt B.G., Tenover F.C., George R., Hakenbeck R., Hryniewicz W., Lefevre J.C., Tomasz A., Klugman K.P. Nomenclature of major antimicrobial-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae* defined by the pneumococcal molecular epidemiology network. *J. Clin. Microb.* 2001; 39: 2565–2571.
 53. Enright M.C., Spratt B.G. Multilocus sequence typing. *Trends in Microb.* 1999; 7: 482–487.
 54. Jefferies J.M.C., Clarke S.C., Smith A., Dowson C., Mitchell T.J. Automated pneumococcal MLST using liquid-handling robotics and a capillary DNA sequencer. *Mol. Biol.* 2003; 24: 303–308.
 55. Feil E.J., Li B.C., Aanensen D.M., Hanage W.P., Spratt B.G. Inferring patterns of evolutionary descent among clusters of related bacterial genotypes from multilocus sequence typing data. *J. Bacter.* 2004; 186: 1518–1530.
 56. Obert C.A., Gao G., Sublett J., Tuomanen E.I., Orihuela C.J. Assessment of molecular typing methods to determine invasiveness and to differentiate clones of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect., Genetics & Evolution.* 2007; 7: 708–716.
 57. Moore M.R., Gertz R.E., Woodbury R.L., Barkocy-Gallagher G.A., Schaffner W., Lexau C., Gershman K., Reingold A., Farley M., Harrison L.H., Hadler J.L., Bennett N.M., Thomas A.R., McGee L., Pilishvili T., Brueggemann A.B., Whitney C.G., Jorgensen J.H., Beall B. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. *J. Infect. Dis.* 2008; 197: 1016–1027.
 58. Савинова Т.А., Филимонова О.Ю., Грудина С.А, Сидоренко С.В. Генетическое разнообразие пенициллинустойчивых *Streptococcus pneumoniae*. *Журн. инфектол.* 2010; 1 (4): 66–71.
 59. Савинова Т.А. Генетическое разнообразие и молекулярные основы резистентности *Streptococcus pneumoniae* к β-лактамам антибиотикам. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2011. 22 с.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Маянский Николай Андреевич, доктор медицинских наук, руководитель лабораторного отдела Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-18, e-mail: mayansky@nczd.ru

Алябьева Наталья Михайловна, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-50, e-mail: alyabieva@nczd.ru

Лазарева Анна Валерьевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией микробиологии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-53-87, e-mail: lazarevaav@nczd.ru

Катосова Любовь Кирилловна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории микробиологии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-53-87, e-mail: katosova@nczd.ru