

## Серотиповой пейзаж пневмококков, выделенных при пневмококковом менингите, в Российской Федерации

Г.В. Белошицкий, И.С. Королева (irina-korol@yandex.ru), М.А. Королева

ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

### Резюме

Изучен серотиповой пейзаж инвазивных пневмококков в разных регионах России. Исследование показало доминирование (в порядке уменьшения значимости) серогрупп/серотипов 3, 6, 19, 4, 23, 18, 14, 15, 7, 11 и 9, на долю которых приходилось 88% всех выявленных серогрупп/серотипов пневмококка. У детей до пяти лет ведущее место занимали серогруппы/серотипы 19F, 18, 14, 6, 3, 7F и 23F, тогда как среди взрослых старше 45 лет доминировали серогруппы/серотипы 3, 6, 19F, 11, 4, 18, 23, 7, 15 и 14. Наиболее часто в образцах секционного материала встречались серотипы 4, 23F, 14, 11A, 19F и 3.

**Ключевые слова:** пневмококковый менингит, серотиповой пейзаж, возрастные особенности, серотипы при летальном исходе

### Landscape of Serotypes *Pneumococcus* Isolate with *Pneumococcal* Meningitis in the Russian Federation

G.V. Beloshitsky, I.S. Koroleva (irina-korol@yandex.ru), M.A. Koroleva

Central Research Institute of Epidemiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

### Abstract

Invasive pneumococcal serotypes landscape in various Russian regions studied. The study showed dominance (in decreasing order of importance) serogroups/serotypes 3, 6, 19, 4, 23, 18, 14, 15, 7, 11 and 9, which accounted for 88% of all identified serogroups/serotypes. Among children under 5 years occupied a leading position serogroups/serotypes 19F, 18, 14, 6, 3, 7F and 23F, whereas among adults older than 45 years was dominated by serogroup/serotype 3, 6, 19F, 11, 4, 18, 23, 7, 15 and 14. The most frequently encountered material samples sectional serotypes 4, 23F, 14, 11A, 19F and 3.

**Key words:** pneumococcal meningitis, landscape, age features, serotypes with lethal outcome

### Введение

Пневмококковый менингит (ПМ) – одна из тяжелых форм инвазивных пневмококковых инфекций. Показатель летальности при ПМ в Российской Федерации в среднем составляет 20% [1]. Тяжесть течения и исход заболевания зависят от состояния организма больного (возраст, наличие сопутствующих заболеваний, иммунодефицит), локализации первичного очага инфекции (отит, синусит, пневмония и др.) [2] и патогенных свойств возбудителя (серотиповая принадлежность, лекарственная устойчивость, интенсивность капсулообразования и т.д.) [3 – 5]. На сегодняшний день известно более 90 серотипов *Streptococcus pneumoniae*, каждый из которых обладает уникальной полисахаридной капсулой, обеспечивающей защиту микроорганизма от воздействия иммунной системы хозяина, но только менее 30 серотипов могут вызвать инвазивные пневмококковые заболевания [6]. Эксперименты на мышах и клинические исследования показали, что тяжесть течения заболевания непосредственно связана с серотиповой принадлежностью возбудителя [7].

Связь между серотипом пневмококка и риском летального исхода при инвазивных пневмококко-

вых заболеваниях отмечена в работах P. Martens et al. [8], S. Ruckinger et al. [9], Z.B. Harboe et al. [10], D.M. Weinberger [11]. Среди больных пневмонией (сопровождающейся бактериемией) наиболее тяжелое течение заболевания определяли серотипы 3, 6A, 6B, 9N, 19F, 19A и 23F; напротив, благоприятное течение отмечалось при серотипах 1, 7F, 8, 4 и 5.

В то же время, у пациентов чаще всего выделялись серотипы 1, 14, 4, 9V и 8, то есть корреляции между частотой встречаемости серотипа и тяжестью исхода не наблюдалось [5, 11, 12]. В экспериментах на животных тяжелое течение пневмококкового менингита ассоциировалось с серотипами 3, 6B, 14 и 23F, тогда как серотипы 1, 5, 9V и 7F вызывали менее выраженное воспаление [13].

Исследователями этот факт объяснялся тем, что течение заболевания находится в прямой зависимости от вида капсулы [3, 14]. Сходные данные были получены при анализе структуры серотипов пневмококка, изолированных при пневмококковом менингите человека. Отмечено, что серотипы, наиболее часто встречающиеся при летальных исходах, как правило, имеют широкое распространение при бактерионосительстве пневмококка, об-

ладают низкой инвазивностью и более выраженной капсулой при культивировании *in vitro* [11].

Ряд серотипов пневмококков ассоциирован с устойчивостью к антибиотикам, в том числе с мультирезистентностью возбудителя [15]. Серотиповой пейзаж возбудителя зависит от климатических, этнических, демографических характеристик территории и может со временем меняться [16]. Вместе с тем ряд серотипов пневмококка (1, 5, 6a/b, 9v, 14, 18a/c, 19a/f и 23f), наиболее часто встречающихся при инвазивных заболеваниях, имеет широкое распространение в мире вне зависимости от региона. Все они включены в состав антипневмококковых вакцин [17].

В России изучение серотипового пейзажа инвазивных пневмококков не налажено, за исключением Москвы, а учитывая строго типоспецифический характер иммунитета к пневмококковой инфекции, отсутствие этих данных влияет на адекватность подбора вакцин для иммунизации населения.

**Цель работы** – определить серотиповой пейзаж пневмококков, выделенных от пациентов с пневмококковым менингитом, на территории Российской Федерации в 2010 – 2014 годах, а также выявить серотипы возбудителя, наиболее часто встречающиеся при летальных исходах.

#### Материалы и методы

Нами проведено исследование штаммов, клинического и аутопсийного материала от 235 больных пневмококковым менингитом, полученных из регионов Российской Федерации в рамках работы Российского референс-центра по мониторингу за гнойными менингитами в 2010 – 2014 годах (табл. 1).

Серотип жизнеспособных культур пневмококка определяли с помощью коммерческого набора Pneumotest-latex kit (Statens Serum Institut, Дания) согласно инструкции производителя [18]. В случае отсутствия серотипа в панели тест-системы или получения сомнительного результата реакции латекс-агглютинации дополнительно ставили классическую реакцию набухания капсулы (Quellung reaction) с набором специфических типизирующих кроличьих антипневмококковых сывороток (Statens Serum Institut). Для определения серотипа у нежизнеспособных культур, а также в клиническом или аутопсийном материале предварительно выделялась ДНК пневмококка с помощью набора «РИБО-преп» (ЦНИИ эпидемиологии, Москва). Серотипирование проводилось по оригинальной методике, предложенной К.О. Мироновым и соавт. (2011). Панель исследования включала серогруппы/серотипы 1, 2, 3, 4, 5, 6AB, 7AF, 9VA, 9NL, 11AD, 14, 15AF, 18ABC, 19F, 19A и 23F. Внутренним контролем служил фрагмент гена *CpsA* [19, 20].

#### Результаты и обсуждение

При исследовании 235 образцов штаммов и клинического материала не удалось определить серотип пневмококка у 14 (6%) образцов из-за

недостаточной концентрации ДНК, 43 (19%) образца содержали серогруппу/серотип пневмококка, не включенные в панель определения в ПЦР.

Среди 178 образцов, у которых удалось установить серогруппу/серотип возбудителя, по степени значимости получено ранговое распределение, представленное в таблице 2.

В структуре серотипового пейзажа доминировали (в порядке уменьшения значимости) серогруппы/серотипы 3, 6, 19, 4, 23, 18, 14, 15, 7, 11 и 9, на долю которых приходилось 88% выявленных серогрупп/серотипов пневмококка. Доминирующие серогруппы/серотипы широко представлены в составе конъюгированных вакцин. В то же время, из числа вакцинных серотипов в исследуемых образцах не встречался серотип 5.

Распределение серогрупп/серотипов пневмококка в клинических образцах, в том числе при летальных исходах, представлено в таблице 3.

Среди доминирующих серогрупп полная дифференцировка на серотипы была выполнена только в отношении серогрупп 19 и 23, в остальных случаях серотипы у серогрупп 6, 18, 15, 7, 11 и 9 определялись только в образцах, содержащих жизнеспособные культуры. Серотип 19F был обнаружен в 20 пробах из 21-й, принадлежащей к серогруппе 19, серотип 23F выявлялся в 10 образцах из 12-ти соответствующей серогруппы. Это свидетельствует о том, что самые опасные серотипы пневмококка – 19F и 23F, часто ассоциированные с лекарственной устойчивостью, – имеют более широкое, по сравнению с другими серотипами данных серогрупп, распространение на территории России. Эти же серотипы доминировали в образцах секционного материала.

При летальных исходах пневмококкового менингита чаще всего встречались серотипы 4, 23F, 14, 11A, 19F и 3. Кроме того, в секционном материале были выявлены пневмококки серогрупп 18, 6, 9 и 11, однако дифференцировать их на серотипы не удалось.

В распределении серогрупп/серотипов пневмококка отмечались возрастные особенности. Среди детей до пяти лет (рис. 1) наиболее часто встречались серогруппы/серотипы 19F, 18, 14, 6, 3, 7F и 23F, остальные серогруппы/серотипы – 4, 11A и 15 – были единичными.

При летальных исходах среди детей до пяти лет доминирование распространенных серогрупп/серотипов (19F, 18, 14, 6 и 7F) сохранялось. Доля нетипизируемых пневмококков составила 5%.

Серотиповой пейзаж среди взрослых старше 45 лет (рис. 2) включал значительно больший спектр серогрупп/серотипов пневмококка.

Преобладали (в порядке убывания) серогруппы/серотипы 3, 6, 19F, 11, 4, 18, 23, 7, 15 и 14, остальные серогруппы/серотипы – 2, 8, 9, 10, 12F, 20, 22A, 33 и 35 – были единичными. В секционном материале, полученном от взрослых старше 45 лет, наиболее часто встречались серогруппы/серотипы

Таблица 1.

Административные территории Российской Федерации, предоставившие штаммы пневмококка, образцы клинического и секционного материала от больных пневмококковым менингитом

Федеральный округ	Территория	Число штаммов/образцов*
Центральный	Москва	100
	Липецкая область	1
	Московская область	1
	Рязанская область	5
	Ярославская область	20
	Воронежская область	1
	Ивановская область	1
	Всего	129
Северо-Западный	Всего	0
Южный	Астраханская область	14
	Всего	14
Северо-Кавказский	Ставропольский край	1
	Всего	1
Приволжский	Республика Башкортостан	11
	Республика Марий Эл	2
	Республика Татарстан	9
	Республика Удмуртия	9
	Пермский край	1
	Нижегородская область	2
	Всего	34
Уральский	Курганская область	1
	Тюменская область	1
	Челябинская область	28
	Всего	30
Сибирский	Республика Бурятия	5
	Республика Хакасия	2
	Новосибирская область	1
	Омская область	16
	Томская область	1
	Всего	25
Дальневосточный	Хабаровский край	1
	Амурская область	1
	Всего	2
Всего по Российской Федерации		235

Примечание: \*Количество образцов соответствует числу пациентов, от которых был получен клинический материал или штамм пневмококка.

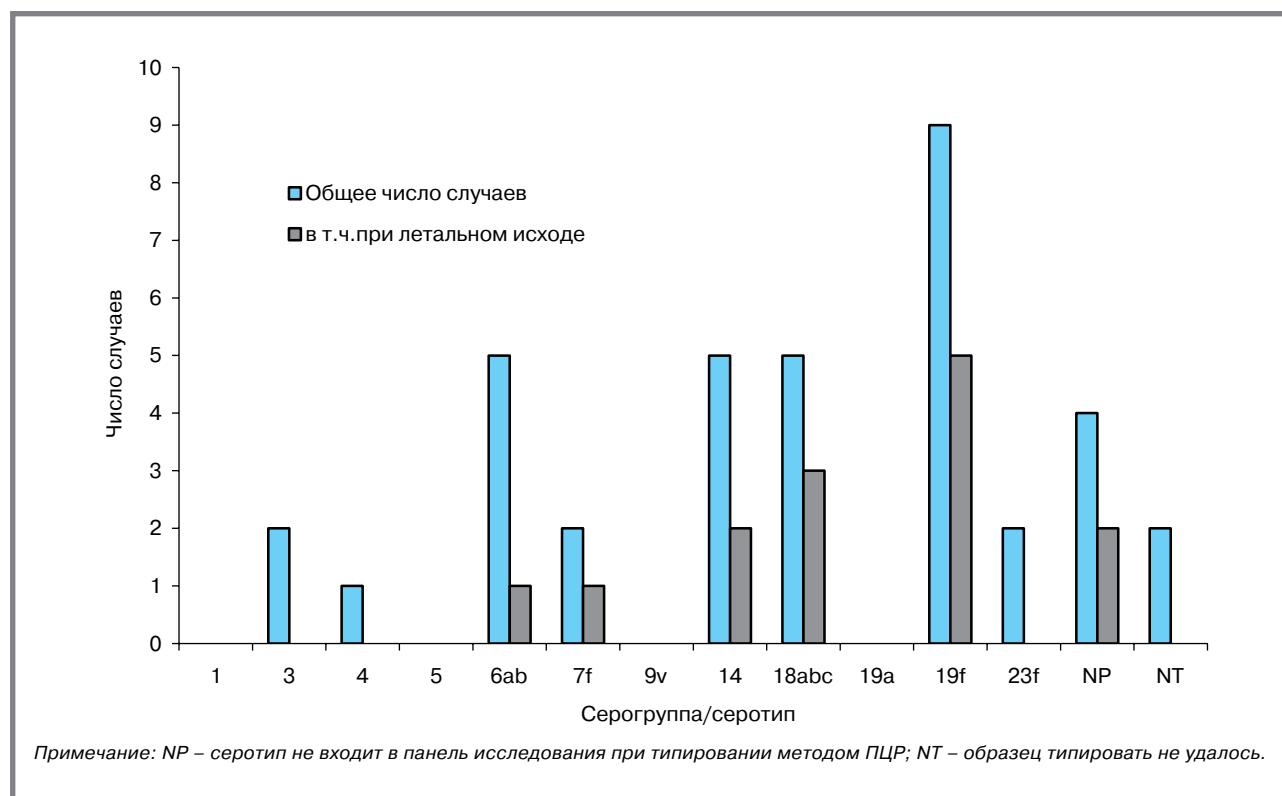
Таблица 2.

Ранговое распределение серогрупп/серотипов возбудителя инвазивных пневмококков (в порядке убывания)

Ранг	Серогруппа/серотип	Доля (%)	Ранг	Серогруппа/серотип	Доля (%)
I	3	16	VI	18(ABC), 14, 15(AF)	По 6
II	6(AB)	14	VII	7(AF), 11(AD)	По 5
III	19(AF)	12	VIII	9(AVNL)	3
IV	4	8	IX	20, 22A	2
V	23(AF)	7	X	1, 2, 8, 10(ABCF) 12F, 17(AF), 25(AF), 33(ABCF), 34, 35(ABCF), 45	По 1

Рисунок 1.

Серотиповой пейзаж инвазивных пневмококков у детей в возрасте до пяти лет (N = 37)



4, 3, 6, 11, 23F, 14, 18 и 19F, а также единично – серогруппы/серотипы 8, 9, 10, 15 и 33.

Таким образом, частота распространения серотипов возбудителя у взрослых не коррелировала с тяжестью исхода. Доля образцов, содержащих нетипизируемые пневмококки, составляла 7%.

Серотиповой пейзаж пневмококков в пяти областях Российской Федерации приведен в таблице 4. К сожалению, небольшое число образцов не позволяет определить территориальные особенности распределения серотипов возбудителя.

## Выводы

1. У детей до пяти лет при пневмококковом менингите выявлялось ограниченное число серотипов пневмококка, большинство из которых включено в состав вакцины ПКВ13, тогда как среди взрослых старше 45 лет отмечался более широ-

кий спектр серогрупп/серотипов пневмококка, не совпадающий с вакцинными серотипами.

2. Наиболее опасными серотипами, чаще всего встречающимися в образцах секционного материала, определены серотипы 4, 23F, 14, 11A, 19F и 3.

3. Среди детей до пяти лет ведущее место занимали серогруппы/серотипы 19F, 18, 14, 6, 3, 7F и 23F, тогда как среди взрослых старше 45 лет доминировали серогруппы/серотипы 3, 6, 19F, 11, 4, 18, 23, 7, 15 и 14.

4. При летальных исходах от пневмококкового менингита среди детей до пяти лет доминировали серогруппы/серотипы пневмококка, которые наиболее часто выявлялись у детей данного возраста. Среди взрослых старше 45 лет таких закономерностей не наблюдалось, тяжесть исхода не коррелировала с частотой распространения серогруппы/серотипа возбудителя.

Таблица 3.

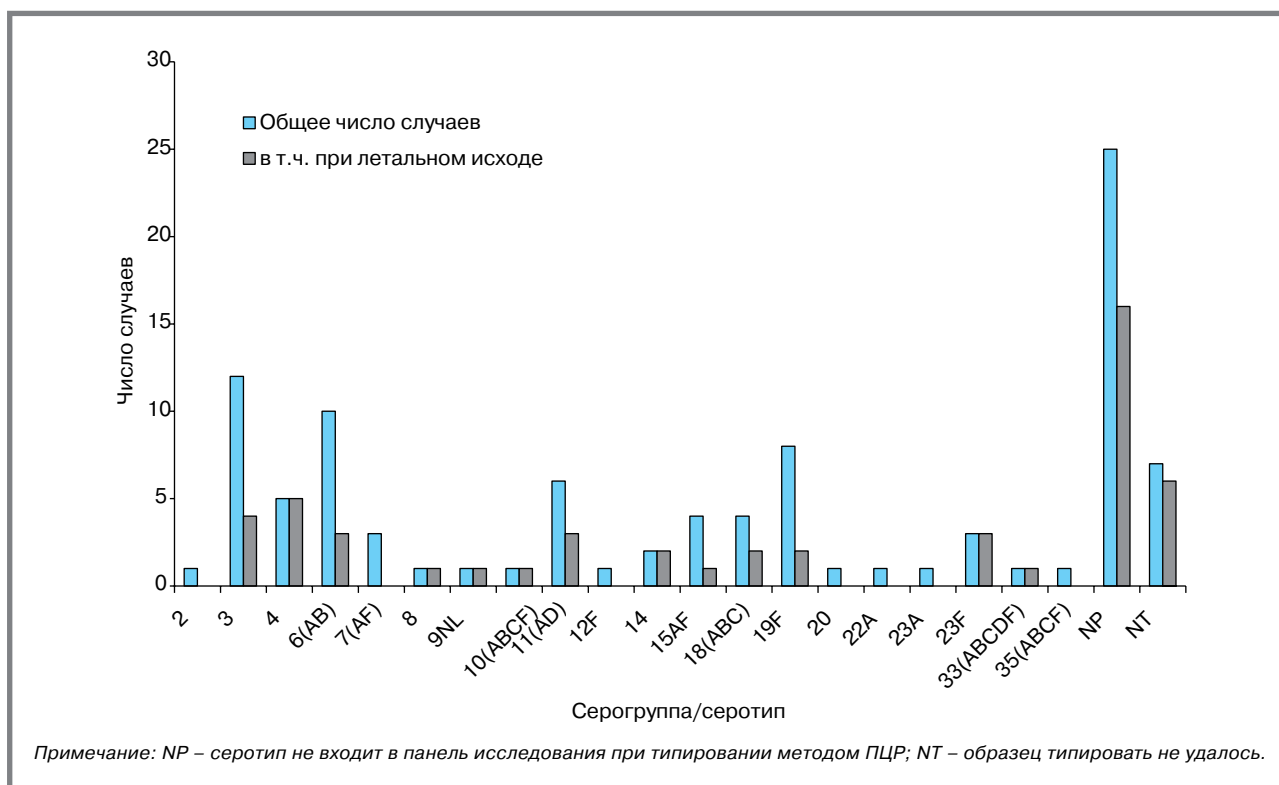
Распределение серогрупп/серотипов инвазивных пневмококков в исследованных образцах

Серогруппа/серотип		Число образцов, в которых обнаружен данный серотип (в т.ч. при летальном исходе)	Всего образцов, в которых выявлены серогруппа/серотип пневмококка (в т.ч. при летальном исходе)
1		2	2
2		2	2
3		28/7	28/7
4		15/8	15/8
6	6A	4	24/7
	6B	4	
	6(AB)*	16/7	
7	7F	7/1	9/1
	7AF*	2	
8		1/1	1/1
9	9V	3	6/1
	9(VA)*	1	
	9(NL)*	2/1	
10	10(ABCF)**	1/1	1/1
11	11A	4/2	9/4
	11(AD)*	5/2	
12F		2	2
14		10/5	10/5
15	15(AF)*	10/1	10/1
17	17(AF)**	1/1	1/1
18	18A	1	11/5
	18C	3	
	18(ABC)*	7/5	
19	19F	20/7	21/7
	19A	1	
20		4	4
22A		3/1	3/1
23	23A	2	12/5
	23F	10/5	
25	25(AF)	2	2
33	33(ABCF)**	1/1	1/1
34		1	1
35	35(ABCF)**	2	2
45		1	1
NP		43/20	43/20
NT		14/6	14/6
Всего		235/83	235/83

Примечание: \*Серогруппа определялась методом ПЦР; \*\*типирование выполнялось классическим методом с определением до группы; NP – серотип не входит в панель исследования при типировании методом ПЦР; NT – образец типировать не удалось.

**Рисунок 2.**

**Распределение серогрупп/серотипов инвазивных пневмококков среди взрослых старше 45 лет (N = 99)**



**Таблица 4.**

**Распределение серогрупп/серотипов пневмококков в пяти субъектах Российской Федерации**

Серогруппа/ серотип	Число образцов, в которых обнаружены серогруппа/серотип пневмококка					
	Ярославская область	Астраханская область	Республика Башкортостан	Челябинская область	Омская область	Всего
1	–	2	–	–	–	2
2	1	–	–	–	–	1
3	3	2	–	2	3	10
4	2	1	1	3	1	8
6(AB)*	1	5	1	4	1	12
7(AF)*	2	–	–	–	–	2
11(AD)*	–	–	–	2	2	4
14	–	–	2	1	2	5
18(ABC)*	–	1	–	–	–	1
19F	1	1	1	3	–	6
23F	–	1	1	–	2	4
NP	9	1	3	8	5	26
NT	1	–	2	5	–	8
Всего	20	14	11	28	16	89
В т.ч. дети до пяти лет	1	5	1	5	5	17

Примечание: \*Серогруппа определялась методом ПЦР; NP – серотип не входит в панель исследования при типировании методом ПЦР; NT – образец типировать не удалось.

## Литература

1. Белошицкий Г.В., Королева И.С., Сафонов А.В., Закроева И.М., Спирихина Л.В. Эпидемиологические особенности пневмококкового менингита в Москве в 2006 – 2010 годах. Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. 2012; 1: 23 – 25.
2. Ostergaard C., Konradsen H.B., Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. BMC Infect. Dis. 2005; 5: 93.
3. MacLeod C.M., Krauss M.R. Relation of virulence of pneumococcal strains for mice to the quantity of capsular polysaccharide formed *in vitro*. J. Exp. Med. 1950; 92: 1 – 9.
4. Kadioglu A., Weiser J.N., Paton J.C., Andrew P.W. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. Nat. Rev. Microbiol. 2008; 6: 288 – 301.
5. Alanee S., McGee L., Jackson D., Chiou C.C., Feldman C., Morris A.J. et al. Association of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with disease severity and outcome in adults: an international study. Clin. Infect. Dis. 2007; 45: 46 – 51.
6. Konradsen H.B., Kalsoft M.S. Invasive pneumococcal infections in Denmark from 1995 to 1999: epidemiology, serotypes, and resistance. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2002; 9 (2): 358 – 365.
7. Briles D.E., Crain M.J., Gray B.M., Forman C., Yother J. Strong association between capsular type and virulence for mice among human isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Infect. Immun. 1992; 60: 111 – 116.
8. Martens P., Worm S., Lundgren B., Konradsen H., Benfield T. Serotype-specific mortality from invasive *Streptococcus pneumoniae* disease revisited. BMC Infect. Dis. 2004; 4: 21.
9. Ruckinger S., von Kries R., Siedler A., van der Linden M. Association of serotype of *Streptococcus pneumoniae* with risk of severe and fatal outcome. Pediatr. Infect. Dis. J. 2009; 28: 118 – 122.
10. Harboe Z.B., Thomsen R.W., Riis A., Valentiner-Branth P., Christensen J.J., Lamberts L. et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. PLoS Med 2009, 6 (5): e1000081. doi.
11. Weinberger D.M., Harboe Z.B., Sanders E.A.M., Ndiritu M., Klugman K.P., Ruckinger S. et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumoniae: a meta-analysis. Clin. Infect. Dis. 2010; 51: 692 – 698.
12. Henriques B., Kallin M., Ortqvist A., Liljequist B.O., Almela M., Marrie T.J. et al. Molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in 5 countries. J. Infect. Dis. 2000; 182: 833 – 839.
13. Engelhard D., Pomeranz S., Gallily R., Strauss N., Tuomanen E. Serotype-related differences in inflammatory response to *Streptococcus pneumoniae* in experimental meningitis. J. Infect. Dis. 1997; 175: 979 – 982.
14. Magee A.D., Yother J. Requirement for capsule in colonization by *Streptococcus pneumoniae*. Infect. Immun. 2001; 69: 3755 – 3761.
15. Kyaw M.H., Lynfield R., Schaffner W., Craig A.S., Hadler J., Reingold A. et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N. Engl. J. Med. 2006; 354 (14): 1455 – 1463.
16. Finland M., Barnes M.W. Changes in occurrence of capsular serotypes of *Streptococcus pneumoniae* at Boston City Hospital during selected years between 1935 and 1974. J. Clin. Microbiol. 1977; 5: 154 – 166.
17. Hausdorff W., Bryant J., Paradiso P., Siber G.R. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease; Implications for conjugate vaccine formulation and use. Clin. Infect. Dis. 2000; 30: 100 – 121.
18. Slotved H.C., Kalsoft M., Skovsted I.C., Kalsoft M., Skovsted I.C., Kern M.B. et al. Simple rapid latex agglutination test for serotyping of pneumococci (Pneumotest-Latex). J. Clin. Microbiol. 2004; 42 (6): 2518 – 2522.
19. Миронов К.О., Платонов А.Е., Козлов Р.С. Идентификация и серотипирование российских штаммов *Streptococcus pneumoniae* методом ПЦР. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011; 13 (4): 304 – 313.
20. Миронов К.О., Платонов А.Е., Дунаева Е.А., Кусева В.И., Шипулин Г.А. Методика ПЦР в режиме реального времени для определения серотипов *Streptococcus pneumoniae*. Журн. Микробиол. 2014; 1: 41 – 48.

## References

1. Beloshitsky G.V., Koroleva I.S., Safonov A.V., Zakroeva I.M., Spirikhina L.V. Epidemiological features of pneumococcal meningitis in Moscow for the years 2006 – 2010. Medical alphabet. Epidemiology and Hygiene. 2012; 1: 23 – 25.
2. Ostergaard C., Konradsen H.B., Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. BMC Infect. Dis. 2005; 5: 93.
3. MacLeod C.M., Krauss M.R. Relation of virulence of pneumococcal strains for mice to the quantity of capsular polysaccharide formed *in vitro*. J. Exp. Med. 1950; 92: 1 – 9.
4. Kadioglu A., Weiser J.N., Paton J.C., Andrew P.W. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. Nat. Rev. Microbiol. 2008; 6: 288 – 301.
5. Alanee S., McGee L., Jackson D., Chiou C.C., Feldman C., Morris A.J. et al. Association of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with disease severity and outcome in adults: an international study. Clin. Infect. Dis. 2007; 45: 46 – 51.
6. Konradsen H.B., Kalsoft M.S. Invasive pneumococcal infections in Denmark from 1995 to 1999: epidemiology, serotypes, and resistance. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2002; 9 (2): 358 – 365.
7. Briles D.E., Crain M.J., Gray B.M., Forman C., Yother J. Strong association between capsular type and virulence for mice among human isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Infect. Immun. 1992; 60: 111 – 116.
8. Martens P., Worm S., Lundgren B., Konradsen H., Benfield T. Serotype-specific mortality from invasive *Streptococcus pneumoniae* disease revisited. BMC Infect. Dis. 2004; 4: 21.
9. Ruckinger S., von Kries R., Siedler A., van der Linden M. Association of serotype of *Streptococcus pneumoniae* with risk of severe and fatal outcome. Pediatr. Infect. Dis. J. 2009; 28: 118 – 122.
10. Harboe Z.B., Thomsen R.W., Riis A., Valentiner-Branth P., Christensen J.J., Lamberts L. et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. PLoS Med 2009, 6 (5): e1000081. doi.
11. Weinberger D.M., Harboe Z.B., Sanders E.A.M., Ndiritu M., Klugman K.P., Ruckinger S. et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumoniae: a meta-analysis. Clin. Infect. Dis. 2010; 51: 692 – 698.
12. Henriques B., Kallin M., Ortqvist A., Liljequist B.O., Almela M., Marrie T.J. et al. Molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in 5 countries. J. Infect. Dis. 2000; 182: 833 – 839.
13. Engelhard D., Pomeranz S., Gallily R., Strauss N., Tuomanen E. Serotype-related differences in inflammatory response to *Streptococcus pneumoniae* in experimental meningitis. J. Infect. Dis. 1997; 175: 979 – 982.
14. Magee A.D., Yother J. Requirement for capsule in colonization by *Streptococcus pneumoniae*. Infect. Immun. 2001; 69: 3755 – 3761.
15. Kyaw M.H., Lynfield R., Schaffner W., Craig A.S., Hadler J., Reingold A. et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N. Engl. J. Med. 2006; 354 (14): 1455 – 1463.
16. Finland M., Barnes M.W. Changes in occurrence of capsular serotypes of *Streptococcus pneumoniae* at Boston City Hospital during selected years between 1935 and 1974. J. Clin. Microbiol. 1977; 5: 154 – 166.
17. Hausdorff W., Bryant J., Paradiso P., Siber G.R. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease; Implications for conjugate vaccine formulation and use. Clin. Infect. Dis. 2000; 30: 100 – 121.
18. Slotved H.C., Kalsoft M., Skovsted I.C., Kalsoft M., Skovsted I.C., Kern M.B. et al. Simple rapid latex agglutination test for serotyping of pneumococci (Pneumotest-Latex). J. Clin. Microbiol. 2004; 42 (6): 2518 – 2522.
19. Mironov K.O., Platonov A.E., Kozlov R.S. Identification and serotyping Russian strains of *Streptococcus pneumoniae* by PCR. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2011; 13 (4): 304 – 313.
20. Mironov K.O., Platonov A.E., Dunaeva E.A., Kuseva V.I., Shipulin G.A. PCR Methods in real time to determine the serotype *Streptococcus pneumoniae*. Journal of Microbiology. 2014; 1: 41 – 48.