

## Выявление нового варианта MRSA ST239 – продуцента токсина синдрома токсического шока (TSST-1) у ВИЧ-инфицированного пациента с пневмонией

Я. Ивао<sup>1,2</sup>, О.Е. Хохлова<sup>1,3</sup>, Т. Такано<sup>2</sup>, О.В. Перьянова<sup>1,3</sup>, А.Б. Салмина<sup>3</sup>, Т. Ямамото<sup>1,2</sup>, С.В. Яценко<sup>4</sup>, Л.А. Рузаева<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Российско-Японский центр микробиологии, эпидемиологии и инфекционных заболеваний

<sup>2</sup> Отделение бактериологии, Кафедра контроля инфекционных болезней и международной медицины Медицинского Университета, Ниигата, Япония

<sup>3</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

<sup>4</sup> Красноярский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Красноярск, Россия

Метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST239 относится к одному из наиболее распространенных во всем мире нозокомиальному клону. Типичные штаммы MRSA генотипа ST239 не продуцируют токсин синдрома токсического шока (TSST-1), синтез которого кодирует ген, входящий в состав острова патогенности SaPI. В данном исследовании получены результаты изучения нового варианта MRSA ST239, продуцирующего TSST-1, синтез кото-

рого закодирован в генах острова патогенности SaP2 (обозначенного как SaPI2/R). Штамм выделен от ВИЧ-инфицированного пациента, больного пневмонией. По результатам типирования стафилококковой хромосомной кассеты данный вариант MRSA был отнесен к SCCmecIII.1.1.2 типу.

**Ключевые слова:** *Staphylococcus aureus*, MRSA ST239, остров патогенности SaPI, токсин синдрома токсического шока-1, ВИЧ-инфекция.

## Identification of a Novel MRSA ST239 Strain Producing Toxic Shock Syndrome Toxin (TSST-1) in a HIV-infected Patient with Pneumonia

Ya. Ivao<sup>1,2</sup>, O.E. Khokhlova<sup>1,3</sup>, T. Takano<sup>2</sup>, O.V. Peryanova<sup>1,3</sup>, A.B. Salmina<sup>3</sup>, T. Yamamoto<sup>1,2</sup>, S.V. Yatschenko<sup>4</sup>, L.A. Ruzaeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Russia-Japan Center of Microbiology, Epidemiology and Infectious Diseases

<sup>2</sup> Division of Bacteriology, Department of Infectious Disease Control and International Medicine, Niigata Medical University, Niigata, Japan

<sup>3</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

<sup>4</sup> Krasnoyarsk Regional Center for AIDS and Infectious Diseases Prophylaxis, Krasnoyarsk, Russia

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST239 is one of the most common nosocomial genotypes worldwide. Typical MRSA ST239 strains do not produce toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1), which is encoded by *tst* gene at *staphylococcal pathogenicity island* (SaPI). This study was performed to investigate a novel MRSA

ST239 strain producing TSST-1, which is encoded by genes at SaPI2 (designated as SaPI2/R). This strain was isolated from a HIV-infected patient with pneumonia. The results of genotyping by staphylococcal chromosomal cassette showed that the MRSA isolate carried SCCmecIII.1.1.2 type.

**Key words:** *Staphylococcus aureus*, MRSA ST239, staphylococcal pathogenicity island, toxic shock syndrome toxin-1, HIV-infection.

Контактный адрес:  
Ольга Евгеньевна Хохлова  
Эл. почта: khokhlovaol@mail.ru

## Введение

*Staphylococcus aureus* является возбудителем широкого спектра заболеваний, таких как инфекции кожи и мягких тканей, инвазивных инфекций, в том числе пневмонии, бактериемии, менингита, эндокардита; токсинобусловленных заболеваний – синдрома токсического шока (TSS), экзантематозной болезни новорожденных (NTED) и др. [1]. Метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) были изолированы в начале 1960-х годов и продолжают оставаться одними из наиболее опасных микроорганизмов, циркулирующих в стационарах, известных как *hospital-acquired MRSA* (HA-MRSA) и характеризующихся множественной лекарственной устойчивостью [2]. Инфекции, обусловленные MRSA, характеризуются более тяжелым течением, частым развитием осложнений и высоким уровнем смертности по сравнению с инфекциями, причиной которых является метициллиночувствительные *S. aureus* (MSSA) [3]. У ВИЧ-инфицированных пациентов также регистрируются заболевания, вызванные MRSA [4–6].

Эпидемиологические исследования позволили установить распространение определенного числа клонов MRSA, циркулирующих в стационарах во всем мире [7, 8]. Проведено генотипирование данных HA-MRSA клонов, включающее мультилокусное секвенирование «генов домашнего хозяйства» (STs), секвенирование гена, кодирующего белок A (*spa*) и стафилококковую хромосомную кассету тес (SCCmec) [9].

Среди эпидемических HA-MRSA клонов ST239 MRSA является одним из наиболее распространенных во всем мире и выделен в Азии, Северной и Южной Америке, Европе, Австралии [10], а также в России [11]. Генотип ST239 MRSA преимущественно относится к типу *spa3*(t037), однако может относиться и к другим *spa* типам, таким как *spa351*(t030). Генотип ST239 содержит SCCmecIII.1.1.1 субтип, но выявлены и другие субтипы, такие как SCCmecIII.1.1.2 [9, 10, 12].

У микроорганизмов наблюдается горизонтальный перенос генетического материала – генов вирулентности и/или генов, кодирующих резистентность к антимикробным химиопрепаратам, с помощью бактериофагов, плазмид и других мобильных генетических элементов [13]. Определенный набор генов вирулентности (и/или генов лекарственной резистентности) у MRSA клонов ассоциирован с определенными клиническими синдромами у MRSA-инфицированных пациентов.

Токсин синдрома токсического шока (TSST-1), продуцируемый *S. aureus*, относится к суперанти-

генам, и его синтез кодируется геном, входящим в состав острова патогенности SaPIs [14]. Среди эпидемических клонов HA-MRSA ген, кодирующий синтез TSST-1 (*tst*), представлен только у японского варианта New York/Japan клона (ST5/SCCmecII), но не выявлен у американского варианта [15] и у EMRSA-16 (ST36/SCCmecII) клона [16–18]. Генотип ST239 MRSA не имеет *tst*-гена в составе острова патогенности SaPI [11, 17] и описан как TSST-1 не продуцирующий.

В данном исследовании впервые представлены результаты выделения ST239 MRSA варианта, продуцирующего TSST-1 и явившегося причиной фатальной пневмонии у ВИЧ-инфицированного пациента; изучена его молекулярная характеристика, структура острова патогенности SaPI, содержащего TSST-1 ген (*tst*).

## Материал и методы

Штамм ST239 MRSA был изолирован из аутоптата легкого 63-летнего ВИЧ-инфицированного мужчины, умершего от пневмонии в г. Красноярске в 2009 г. Штамм 10H ST239 MRSA выделен от 34-летнего пациента с хирургической раневой инфекцией в г. Владивостоке в 2006 г. В качестве референтных штаммов использовали:

штамм ANS46 MRSA, изолированный в 1982 г. в Австралии и имеющий генотип ST239/SCCmecIII.1.1.1;

штамм HU25 – Бразильский клон, выделенный в 1993 г. в Бразилии, генотип ST239/SCCmecIII.1.1.2 (IIIА);

штамм MRSA BK2464 – New York/Japan MRSA клон (USA вариант: TSST-1-негативный), изолированный в 1996 г. в США, генотип ST5/SCCmecII;

штамм HAR24, относящийся к EMRSA-16 клону, генотип ST36/SCCmecII.

Коллекция референтных штаммов была любезно предоставлена Н. de Lancastre. Референтные штаммы MRSA Mu50 и N315 генотип ST5/SCCmecII, относящиеся к New York/Japan клону MRSA (японский вариант – TSST-1-положительный, ген которого входит в состав острова патогенности SaPI<sub>m1</sub>/p1) были любезно предоставлены К. Hiramatsu.

Штаммы MRSA T1 и T2 (New York/Japan клон) были изолированы от 59-летнего мужчины с TSS в 2003 г. в г. Ниигата [19]. Штамм MRSA NN33 (New York/Japan клон) выделен в 2006 г. в Гифу (Япония) от младенца, больного некротизирующим фасциитом и родившимся с низкой массой тела [15].

Молекулярное типирование штаммов MRSA проводили в соответствии с международными стандартами [20]. MLST типирование основано

на изучении 7 «генов домашнего хозяйства» и определения аллельного профиля (аллельный номер) с использованием вебсайта (<http://www.mlst.net/>). *Spa* типирование проводили путем секвенирования ПЦР-продукта с последующим анализом с использованием базы данных eGenomics (<http://tools.egenomics.com/>) или Ridom SpaServer (<http://spaserver.ridom.de/>). Детекцию *регуляторного гена (agr)* и определение принадлежности к аллельной группе проводили с применением ПЦР, *SCCmec* типирование (I–V типы) – с применением ПЦР и М-ПЦР. Субтипирование *SCCmec* проводили в соответствии с рекомендациями [12] и данными веб-сайта (<http://www.staphylococcus.net/>), путем выявления различий в нуклеотидной последовательности J1, J2 и J3 участков. *Коагулазотипирование (Coa)* проводили с использованием наборов, включающих различные стафилококковые антикоагулазные сыворотки («Denka Seiken», Токио, Япония) или путем анализа результатов секвенирования гена *coa* [21]. ПЦР исследование генов вирулентности включало: определение 3 генов, кодирующих синтез лейкоцидинов, включая PVL ген; 5 генов, кодирующих синтез гемолизинов; 17 генов *стафилококковых энтеротоксинов (SE)*; одного предполагаемого SE гена; 3 генов, кодирующих синтез эксфолиатинов; 14 генов адгезинов.

В качестве контроля использовали референтные штаммы.

Чувствительность к антимикробным препаратам определяли методом серийных разведений в плотной питательной среде – агаре Мюллера–Хинтон в соответствии с международными рекомендациями CLSI [22].

Уровень продукции TSST-1 определяли иммунологическим методом. Для этого микроорганизмы культивировали при 37 °С в течение 18 часов в сердечно-мозговом бульоне («Difco Laboratories, Sparks», MD, США), с последующим доведением концентрации микроорганизмов до  $2,0 \times 10^9$  КОЕ/мл. Уровень продукции токсина в супернатанте микроорганизмов определяли с помощью реакции латекс-агглютинации с применением набора TST-RPLA («Denka Seiken», Токио, Япония).

Геном MRSA OC3 анализировали путем пиросеквенирования, используя FLX систему с программным обеспечением GS *De Novo Assembler* версия 2.0 («Roche Diagnostics», Брэдфорд, СТ, США). Регистрационный номер участка ДНК, кодирующего синтез *tst*, для проведения секвенирования (63; 7,398 пар оснований) определили в данном исследовании – AB678405. Ген или открытая рамка считывания (*orf*) были изучены с помо-

щью программного обеспечения MolecularCloning (версия 4.2) («Silico Biology», Йокогама, Япония). Гомологичный анализ проводили с помощью BLAST (<http://blast.ddbj.nig.ac.jp/top-e.html>) и FASTA (<http://fasta.ddbj.nig.ac.jp/top-j.html>).

### Результаты исследований

Результаты исследования MRSA штамма OC3 в сравнении с референтными штаммами генотипов ST239 и TSST-1-продуцирующими клонами MRSA, не относящимися к генотипу ST239, представлены в таблице. Штамм OC3 был отнесен к генотипу ST239/*spa3*(t037)/*agr1*/SCC*mec*III.1.1.2(IIIА)/CoaIV. Данный *spa* тип (*spa3* [t037]) относится преимущественно к внебольничным вариантам линии ST239 [10]. Тип SCC*mec* изученного штамма OC3 (SCC*mec* III.1.1.2, IIIА) был аналогичным с Бразильским клоном (штамм HU25 [23]). В отличие от других ST239 вариантов штамм OC3 продуцировал *tst* токсин. Высокий уровень резистентности к рифампицину (МПК  $\geq 256$  мкг/мл) также является важным отличительным признаком штамма OC3.

По остальным признакам штамм OC3 был схож с линией MRSA ST239: имел в составе ДНК гены, кодирующие суперантигены (*sek* and *seq*) и коллаген-адгезин (*cna*), а также характеризовался множественной лекарственной устойчивостью, в том числе имел высокий уровень МПК оксациллина и имипенема [24].

У эпидемического клона HA-MRSA – New York/Japan (японский вариант) был выявлен ген, кодирующий *tst*, входящий в состав острова патогенности SaPI<sub>m1/n1</sub> (переносящего гены *tst*, *sec* и *sel*). Клон EMRSA-16, продуцирующий *tst*, характеризовался наличием также гена *sea* и отсутствием генов *sec* и *sel*. Кроме того, у клонов New York/Japan и EMRSA-16 было выявлено наличие кластера генов (*egc*), кодирующих энтеротоксины *seg*, *sei*, *sem*, *sen* и *seo*, в то время как у линии ST239 в составе генома нет *egc*.

Результаты определения уровня продукции TSST-1 у TSST-1-положительных штаммов (в том числе для штамма OC3) в реакции латекс-агглютинации с набором TST-RPLA представлены на рис. 1. Уровень продукции TSST-1 штаммом OC3 оказался сравнимым с уровнем продукции токсина штаммами T1 и T2 New York/Japan ST5 MRSA (японский вариант), изолированными от пациентов с TSS, и штаммом NN33 New York/Japan ST5 MRSA (японский вариант), выделенным от пациента с некротизирующим фасциитом. При этом уровень продукции токсина данным штаммом оказался несколько ниже по сравнению со

Характеристика штамма ОС3 MRSA ST239, изолированного от ВИЧ-инфицированного пациента в г. Красноярске, в сравнении с референтными штаммами

Типы, гены вирулентности, резистентность	ST239 HA-MRSA							New York/Japan clone	EMRSA-16
	ОС3 Красноярск, Россия	10Н Владивосток, Россия	TW20* Лондон, Великобритания	ANS46 Австралия	HU25 Бразилия	JKD6008 <sup>a</sup> Новая Зеландия	Mu50, N315 <sup>b</sup> Токио, Япония		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Типы	8	8	8	8	8	8	5	5	30
CC	239	239	239	239	239	239	2(t002)	5	36
ST	3(t037)	3(t037)	3(t037)	3(t037)	3(t037)	3(t037)	2(t002)	2(t002)	ND <sup>c</sup>
<i>spa</i>	1	1	1	1	1	1	2	2	3
<i>agr</i>	III.1.1.2 (ША)	III.1.1.1	III.1.1.1	III.1.1.1	III.1.1.2 (ША)	III.1.1 new	III.1.1.1	II	II
SCCmec	IV	IV	IV <sup>d</sup>	IV	IV	IV <sup>d</sup>	II	II	IV
Тип коагулазы									
Гены вирулентности									
Лейкоцидины									
<i>lukE-lukD</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Гемолизины									
<i>hla, hlg, hld</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>hlg-v</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>hlb</i>	(-) <sup>e</sup>	(-) <sup>e</sup>	(-) <sup>e</sup>	(-) <sup>e</sup>	(-) <sup>e</sup>	(-) <sup>e</sup>	(-) <sup>e</sup>	(-) <sup>e</sup>	(-) <sup>e</sup>
Энтерооксинны									
<i>tst</i>	+	-	-	-	-	-	+	-	+
<i>sec, sel</i>	-	-	-	-	-	-	+	-	-
<i>sea</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>sep</i>	-	-	-	-	-	+	-	+	-
<i>egc (seg, sei, sem, sen, seo)</i>	-	-	-	-	-	-	+	+	+
<i>sek, seq</i>	+	+	+	+	+	+	-	-	-
<i>seu</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Адгезины									
<i>c11ag<sup>f</sup></i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>ebpS</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>сна</i>	+	+	+	+	+	+	-	-	+
<i>bbp</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+

Окончание таблицы

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
МПК										
Оксациллин, мкг/мл		≥256	≥256	ND <sup>c</sup>	128	≥256	ND <sup>c</sup>	≥256(64)	128	≥256
Импинием, мкг/мл		64	64	ND <sup>c</sup>	16	64	ND <sup>c</sup>	32(ND <sup>c</sup> )	8	64
Лекарственная резистентность <sup>g</sup>		G, K, T, E, C, L, Cp, R	G, K, T, E, C, L, Tr	G, K, T, E, C, L, Tr	K, T, E, C, Cp, Tr	G, K, T, E, C, L, Tr	G, K, T, E, C, L, Tr	G, K, V, T, M, E, C, L, F, R (K, E, C)	E, C, L, Tr	K, E, C, L

**Примечание.**

<sup>a</sup> данные о TW20 и JKD6008 из GenBank, регистрационные номера FN433596 и CP002120 соответственно;

<sup>b</sup> данные о штамме N315 New York/Jарап сопоставимы с клоном Mu50, за исключением информации, указанной в скобках;

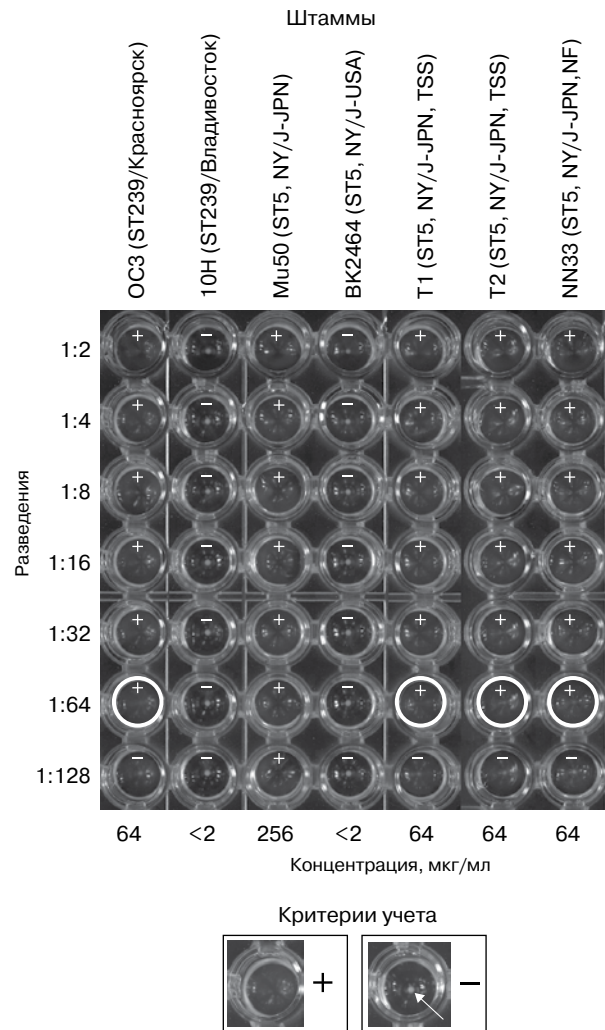
<sup>c</sup> ND – не установлено;

<sup>d</sup> коагуляционное тестирование проведено с использованием данных GenBank;

<sup>e</sup> разделение гена *hly* проведено путем выявления фага;

<sup>f</sup> с11ag – 11 генов адгезии, выявляемые у всех штаммов: *icaA*, *icaD* (образование биопленок); *eno* (ламинин-адгезин); *fnbA*, *fnbB* (фибронектин-адгезин); *clfA*, *clfB*, *fib*, *sdnC*, *sdrD*, *sdrE* (фибриноген);

<sup>g</sup> G – гентамицин; K – канамицин; V – ванкомицин; T – тетрациклин; M – миноциклин; E – эритромицин; C – клиндамицин; L – левофлоксацин; F – фосфомидин; Cp – хлорамфеникол; Tr – триметоприм; R – рифампицин; U – умеренно резистентные



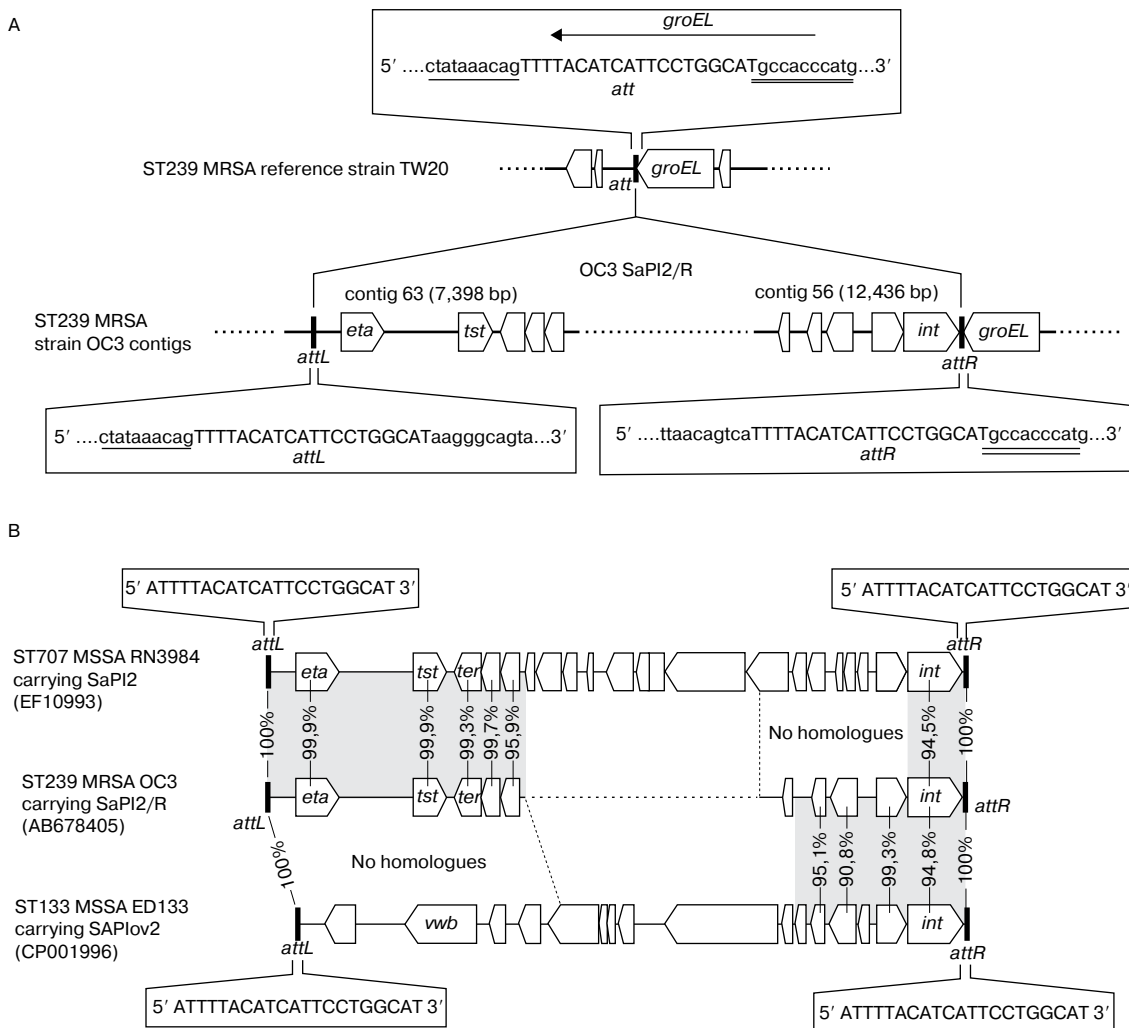
**Рис. 1.** Результаты реакции латекс-агглютинации по определению уровня продукции TSST-1 в супернатанте штаммов HA-MRSA.

Отрицательный контроль – штаммы 10H и BK2464, не имеющие *tst*-гена.

Положительный контроль – штаммы Mu 50 (ST 5, NY/J, JPN); T1 (ST 5, NY/J, JPN, TSS); T2 (ST 5, NY/J, JPN, TSS); NN33 (ST 5, NY/J, NF)

штаммом Mu50 New York/Japan ST5 MRSA (см. рис. 1). MRSA штаммы, не продуцирующие *tst* (владивостокский штамм 10H ST239 MRSA, штамм BK2464 New York/Jарап, американский вариант), как и предполагалось, были негативными в реакции латекс-агглютинации.

В результате пиросеквенирования генома штамма OC3 MRSA выявлено 2 генетических contig (номера 56, 63), которые входят в состав SaPI2. Участок ДНК штамма OC3, содержащий остров патогенности SaPI2 (contigs 56, 63), находился в регионе выбранного сайта секвенирования размером 20 пар оснований (*att*), соприкасаясь с хромо-



**Рис. 2.** Структура участка ДНК штамма OC3 ST239 MRSA, изолированного от ВИЧ-инфицированного пациента (г. Красноярск), кодирующего TSST-1.

сомным участком *groEL* (рис. 2, А). У штамма OC3 остров патогенности SaPI, имеющий в составе ген *tst*, примыкал с обеих сторон к повторяющимся участкам *att* (*attL* и *attR*) протяженностью 20bp. Нуклеотидная последовательность *attL*, *attR* и *att groEL* была изучена и указанный остров патогенности SaPI штамма OC3 был определен как SaPI2/R.

Структуру острова патогенности SaPI2/R сравнили с генетической структурой SaPI2 и SaPIov2 (см. рис. 2, В). Левая часть SaPI2/R, протяженностью 5,2 тыс. пар оснований, включающая *attL*, *eta* (кодирует эксфолиатин А у *S. hyicus*), *tst* и *ter* (кодирует терминазу), была практически гомологична (99,5%) с SaPI2 штамма RN3984 *S. aureus*. Правая часть острова патогенности SaPI2/R, протяженностью 1,3 kb, включающая *int* (интеграза) и *attR*, была также близка по структуре (94,6%)

SaPI2. Участки ДНК *attL* и *attR* SaPI2/R и SaPI2, протяженностью 20 пар оснований отличались только одним нуклеотидом (Т→А) по сравнению с SaPI2 штамма RN3984 (см. рис. 2, В). Тем не менее, внутренние составляющие SaPI2/R отличались от SaPI2 (см. рис. 2, В), что указывает на различия между островами патогенности SaPI2/R и SaPI2.

В правой части острова патогенности SaPI2/R, протяженностью 2,9 пар оснований, выявлена высокая степень гомологии (94,7%) с соответствующим участком SaPIov2 штамма ED133 (см. рис. 2, В), что свидетельствовало о возможной мозаичной структуре SaPI2/R.

### Обсуждение

Клон MRSA ST239 впервые был выявлен в Бразилии в 1992 г. Данный клон MRSA ST239

известен как HA-MRSA, характеризующийся множественной лекарственной устойчивостью и распространением по всему миру [10]. Исторически название вариантов данного клона MRSA было связано с тем регионом, где они были выделены, таким образом появились клоны Бразильский, Португальский, Венгерский, Венский, а также британские EMRSA-1, 4-й и 11-й клоны [8, 10]. Позднее появился вариант TW20, который был причиной тяжелых инфекций в отделениях интенсивной терапии в Лондоне на протяжении 2002–2004 гг. [25].

В последних работах S.R. Harris с соавт. [10] на основании изучения геномного полиморфизма (SNPs) показано, что линия ST239 состоит из более чем пяти филогенетических ветвей MRSA, таких как Азиатская, Северо-Американская, Южно-Американская, Европейская и Австралийская. Линия MRSA ST239 включает несколько *spa* типов (*spa3* наиболее преобладающий вариант) и несколько SCCmecIII субтипов: III.1.1.1 у TW20; III.1.1.2 (IIIA) у Бразильского клона и III.1.1.3 (IIIB) у Португальского клона (<http://www.staphylococcus.net/>). В г. Владивостоке был выявлен HA-MRSA с генотипом ST239/*spa3*(t037)/SCCmecIII.1.1.1, который впоследствии был вытеснен HA-MRSA с генотипом ST239/*spa351*(t030)/SCCmecIII.1.1.4(SCCmecIII<sub>R</sub>) (неопубликованные данные).

В отличие от изученных ранее MRSA линии ST239, штамм OC3 ST239, изолированный в г. Красноярске от ВИЧ-инфицированного пациента, умершего от пневмонии, продуцировал TSST-1, кодируемый геном *tst*. Это первое сообщение о ST239 MRSA, продуцирующей TSST-1.

В мобильных генетических элементах *S. aureus*, известных как SaPIs, закодированы суперантигены. SaPIs – это хромосомные острова патогенности, включающие бактериофаги-сателлиты [14]. Участок ДНК штамма OC3, кодирующий TSST-1, отличает выявленный вариант SaPI от ранее изученных вариантов. При этом участок *tst* отличался высокой степенью гомологии с соответствующим участком SaPI2 штамма RN3984 *S. aureus*, генотипа ST707 (прототип менструального TSS штамма, выделенного в США) [26]. Участок *int* был схож с соответствующим участком SaPIov2 штамма ED133 *S. aureus*, генотипа ST133 (штамм,

выделенный во Франции от овец с маститом) [27]. Следовательно, у штамма OC3 остров патогенности SaPI2/R имеет более мозаичную структуру, возникшую вследствие процессов рекомбинации.

В настоящее время в мире распространены несколько клонов HA-MRSA, продуцирующих TSST-1. Клон MRSA New York/Japan, генотип ST5 (TSST-1-продуцирующий, японский вариант) наиболее распространен в госпиталях Японии [28] и ассоциирован с нозокомиальными инфекциями, такими как пневмония, инфекции мочеполовой системы, сепсис, энтерит, инфекции, связанные с диализом, некротизирующий фасциит, экзантематозная болезнь новорожденных, ассоциированная с синдромом SSSS, и др.

Генотип EMRSA-16 (ST36) является одним из наиболее распространенных генотипов MRSA в Великобритании и ассоциирован с развитием бактериемии [16–18].

Вследствие того, что линия HA-MRSA ST239 является одной из основных в мире, особое внимание следует обратить на возможность широкого распространения TSST-1-продуцирующих ST239 MRSA (штамм OC3).

ВИЧ-инфицированные пациенты являются группой риска для развития инфекций, вызванных MRSA [4–6]. В США частота инфекций, вызванных MRSA, у данной категории больных в 18 раз выше, чем в общей популяции людей и более чем в 6 раз выше, чем у ВИЧ-негативных больных. У ВИЧ-инфицированных наиболее частыми клиническими проявлениями были инфекции кожи и мягких тканей, при этом у части больных заболевание осложнялось бактериемией или эндокардитом [4]. Основным генотипом являлся USA300 (ST8, TSST-1-негативные) [4–6].

В данном исследовании TSST-1-продуцирующий ST239 MRSA (штамм OC3) был выделен от ВИЧ-инфицированного пациента с фатальной пневмонией. Необходимо выявить эпидемиологию нового клона MRSA и уделить особое внимание на его возможное распространение среди ВИЧ-инфицированных пациентов.

**Выражение признательности.** Мы благодарим Вей-Чун Хунг и Акихито Нишияма за помощь в проведении данного исследования.

## Литература

1. Ferry T., Perpoint T., Vandenesch F., Etienne J. Virulence determinants in *Staphylococcus aureus* and their involvement in clinical syndromes. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7:420-8.
2. Grundmann H., Aires-de-Sousa M., Boyce J., Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus* as a public-health threat. Lancet 2006; 368:874-85.
3. Tumbarello M., de Gaetano Donati K., Tacconelli E., et al. Risk factors and predictors of mortality of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia in HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother 2002; 50:375-82.
  4. Imaz A., Pujol M., Barragán P., Domínguez M.A., Tiraboschi J.M., Podzamczar D. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in HIV-infected patients. AIDS Rev 2010; 12:153-63.
  5. Popovich K.J., Weinstein R.A., Aroutcheva A., Rice T., Hota B. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and HIV: intersecting epidemics. Clin Infect Dis 2010; 50:979-87.
  6. Ramsetty S.K., Stuart L.L., Blake R.T., Parsons C.H., Salgado C.D. Risks for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization or infection among patients with HIV infection. HIV Med 2010; 11:389-94.
  7. Enright M.C., Robinson D.A., Randle G., Feil E.J., Grundmann H., Spratt B.G. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99:7687-92.
  8. Aires de Sousa M., Conceição T., Simas C., de Lencastre H. Comparison of genetic backgrounds of methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from Portuguese hospitals and the community. J Clin Microbiol 2005; 43:5150-7.
  9. Deurenberg R.H., Stobberingh E.E. The evolution of *Staphylococcus aureus*. Infect Genet Evol 2008; 8:747-63.
  10. Harris S.R., Feil E.J., Holden M.T., et al. Evolution of MRSA during hospital transmission and intercontinental spread. Science 2010; 327:469-74.
  11. Khokhlova O.E., Hung W.C., Higuchi W., et al. Detection of Hungarian pandemic MRSA clone in Russia. Clin Microbiol Antimicrob Chemother Moscow 2011; 13:189-95.
  12. International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*): guidelines for reporting novel SCC*mec* elements. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:4961-7.
  13. Firth N., Skurray R.A. Genetics: Accessory Elements and genetic Exchange. In: Fischetti V.A., Novick R.P., Fischetti J.J., Potnoy D.A., Rood J.I. editors. Gram-positive pathogen, 2nd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2006 p. 413-26.
  14. Novick R.P., Christie G. E., Penades J. R. The phage-related chromosomal islands of Gram-positive bacteria. Nat Rev Microbiol 2011; 8:541-51.
  15. Orii K.O., Iwao Y., Higuchi W., Takano T., Yamamoto T. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a fatal case of necrotizing fasciitis in an extremely low-birth-weight infant. Clin Microbiol Infect 2009; 16:289-92.
  16. Murchan S., Auckan H.M., O'Neill G.L., Ganner M., Cookson B.D. Emergence, spread, and characterization of phage variants of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 16 in England and Wales. J Clin Microbiol 2004; 42:5154-60.
  17. Tristan A., Ferry T., Durand G., et al. Virulence determinants in community and hospital methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect 2007; 65(S2):105-9.
  18. Ellington M.J., Hope R., Livermore D.M., et al. Decline of EMRSA-16 amongst methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing bacteraemias in the UK between 2001 and 2007. J Antimicrob Chemother 2010; 65:446-8.
  19. Takizawa Y., Takano S., Iwaya A., et al. A Multiple superantigenic toxin pattern of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as a risk factor in the development of toxic shock syndrome (TSS). Acta Medica et Biologica 2003; 51:141-7.
  20. Takano T., Higuchi W., Otsuka T., et al. Novel characteristics of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains belonging to multilocus sequence type 59 in Taiwan. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:837-45.
  21. Kinoshita M., Kobayashi N., Nagashima S., et al. Diversity of staphylocoagulase and identification of novel variants of staphylocoagulase gene in *Staphylococcus aureus*. Microbiol Immunol 2008; 52:334-48.
  22. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing; 21st informational supplement. M100-S21. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
  23. Oliveira D.C., Tomasz A., de Lencastre H. The evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: identification of two ancestral genetic backgrounds and the associated *mec* elements. Microb Drug Resist 2001; 7:349-61.
  24. Takano T., Higuchi W., Yamamoto T. Superior *in vitro* activity of carbapenems over anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and some related antimicrobial agents for community-acquired MRSA but not for hospital-acquired MRSA. J Infect Chemother 2009; 15:54-7.
  25. Edgeworth J.D., Yadegarfar G., Pathak S., et al. An outbreak in an intensive care unit of a strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence type 239 associated with an increased rate of vascular access device-related bacteremia. Clin Infect Dis 2007; 44:493-501.
  26. Novick R.P., Schlievert P., Ruzin A. Pathogenicity and resistance islands of staphylococci. Microbes Infect 2001; 3:585-94.
  27. Guinane C.M., Ben Zakour N.L., Tormo-Mas M.A., et al. Evolutionary genomics of *Staphylococcus aureus* reveals insights into the origin and molecular basis of ruminant host adaptation. Genome Biol Evol 2010; 2:454-66.
  28. Kuroda M., Ohta T., Uchiyama I., et al. Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 2001; 357:1225-40.