

Global Update on Pneumococcal Disease

Новое в применении поливалентных пневмококковых конъюгированных вакцин у детей

М. Эрцибенгоа, Н. Аростеги, Х.М. Маримон, М. Алонсо, Э. Перес-Траллеро, Испания

Динамика назофарингеального носительства пневмококков у здоровых детей в Северной Испании, которые посещают детские дошкольные учреждения

Streptococcus pneumoniae — глобально распространенный патоген, являющийся одной из ведущих инфекционных причин заболеваемости и смертности. В здоровой популяции этот микроорганизм часто выделяется из верхних дыхательных путей как комменсал. Колонизация пневмококком происходит очень быстро после рождения; в частности, описана внутриродовая передача. В большинстве исследований частота бессимптомного носительства *S. pneumoniae* у детей в возрасте до 2 лет составляла от 30 до 62%. Этот показатель коррелирует прежде всего с возрастом и социально-экономическими условиями проживания, а также зависит от техник получения мазка, культивирования и серотипирования. Появление 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ7) изменило распределение серотипов, вызывающих инвазивные инфекции, и профиль серотипов, колонизирующих носоглотку. В Испании вакцина ПКВ7 начала применяться в июне 2001 г.

Целью настоящего исследования было определить распространенность назофарингеального носительства пневмококков, ее динамику (вариабельность изолятов), влияние вакцины ПКВ7 на носительство, а также влияние используемых методов серотипирования на полученные результаты относительно носительства.

Материалы и методы

Исследование проводилось у здоровых детей, посещающих частное дошкольное учреждение (ДДУ), выбранное по двум причинам: близкое расположение с клиническим центром и большое количество посещающих детей, семьи которых относились к средневысокому экономическому классу. Количество детей на 40 м² не превышало 20, на одного воспитателя приходилось от 5 до 7 детей. Большинство детей проводили в ДДУ 7 ч в день, из них 60–90 мин играли в группах с близким физическим контактом. Дети не имели общей посуды, сосок-пустышек и других подобных вещей.

Родители заполняли опросник, позволяющий выяснить статус вакцинации детей и следующие факторы риска носительства пневмококка: диету (грудное, искусственное вскармливание или их сочетание), количество детей в семье, курение родителей, предшествующую антибиотикотерапию или заболевания, требовавшие госпитализации.

Забор назофарингеальных мазков осуществляли в три периода: ноябрь 2004 г. — февраль 2005 г. (зима 2004 г.), май — июнь 2005 г. (весна 2005 г.), ноябрь — декабрь 2005 г. (зима 2005 г.).

Результаты

В целом были исследованы 208 мазков, полученных у 105 детей.

Колонизированными *S. pneumoniae* в той или иной временной точке

исследования были 94 (89,5%) ребенка, из них у 41 ребенка (43,6%) в одном мазке выявлялось ≥ 1 серотипа. Распространенность колонизации была несколько ниже у детей младшего возраста, однако различия были статистически незначимыми (86,2; 94,4 и 99,9% у детей в возрасте 6–11 мес, 1–2 года и 2–3 года соответственно).

Вариабельность колонизации каждого ребенка на протяжении периода наблюдения была высокой. Из 76 детей, у которых было исследовано ≥ 1 мазка, один и тот же серотип обнаруживался только у 13 (17,1%), причем, как правило, это были серотипы, не включенные в ПКВ7.

Серотипированию были подвергнуты 205 различных изолятов *S. pneumoniae*, из них 13 были нетипируемыми. Колонизация несколькими серотипами подтверждена в 46 мазках: 2, 3 и 4 различных серотипа обнаруживались в 35, 10 мазках и 1 мазке соответственно.

Из 218 выявленных пневмококков 30 можно было идентифицировать только с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), во всех случаях это были изоляты, содержащие ≥ 1 серотип.

В целом был определен 21 различных серотип, в том числе 5 серотипов, включенных в ПКВ7 (4, 6В, 9В, 14, 19F). Наиболее распространенными были серотипы 19А, 16F и 15В. Серотип 19А был выявлен в 41 мазке, полученном у 36 детей.

Сезонные колебания пневмококковой колонизации не прослеживались. В холодные месяцы (1-й и 3-й периоды исследования) *S. pneumoniae* обнаруживался в 99 (78,6%) из 126 мазков, в теплые месяцы (2-й период) — в 62 (75,6%) из 82 мазков ($p=0,62$).

Двести восемь мазков были изучены с применением трех различных методов типирования (метод Квеллунга, Pneumotest и мультиплексная ПЦР). При использовании ПЦР были идентифицированы 100% пневмококков (ген *lytA*), 94% были серотипированы, что статистически значимо превышало соответствующие показатели для метода Квеллунга и Pneumotest.

Из 105 детей 80 (76,2%) получили по крайней мере 1 дозу ПКВ7 (1, 2, 3, 4 дозы — 11, 27, 37 и 5 детей соответственно). Статистически значимые различия в общей частоте носительства у вакцинированных и невакцинированных детей отсутствовали (90 vs 92% соответственно; $p=1,0$). В то же время по носительству вакцинных серотипов эти группы значительно различались (22,5 vs 44,0% соответственно; $p=0,03$).

Обсуждение

В раннем возрасте практически все дети в тот или иной момент времени колонизируются *S. pneumoniae*, во многих случаях — несколькими серотипами одновременно. На заболеваемость пневмококковой инфекцией и распространенность носительства пневмококка влияют возраст, социально-экономические условия и образ жизни; считается, что именно этими факторами объясняется широкая вариабельность показателей приобретения и носительства пневмококковых изолятов.

У детей младшего возраста иммунная система менее зрелая по сравнению с таковой у более старших детей, которые к тому же приобретают иммунитет от естественных воздействий. Кроме того, обмену инфицирующими микроорганизмами способствуют пребывание большого количества детей в одном помещении и ненадлежащая гигиена. В настоящем исследовании пик колонизации *S. pneumoniae* приходился на возраст 3 года, однако статистические различия между детьми различных возрастных групп отсутствовали. Распространенность носительства составила 89,5%. Эти высокие цифры, полученные у детей, посещающих ДДУ с высоким уровнем гигиены и небольшими группами, приближаются к показателям, которые наблюдались в менее привилегированных популяциях более бедных стран и в провинциальных регионах развитых стран, в то время как в исследованиях, проводившихся в схожих европейских популяциях, распространенность носительства составляла 14,9, 51 и 58% у детей из гг. Рима, Лондона и Амстердама соответственно. Эти значительные различия могут объясняться генетическим фоном, частотой забора материала, сезонностью и другими менее изученными факторами, однако наибольшее влияние, по всей вероятности, имеют получение и методы исследования мазков.

В предыдущих исследованиях уже подчеркивалась значимость применяемых методов в идентификации различных серотипов в одном мазке. Изоляты с низкой плотностью легче выявлять с помощью мультиплексной ПЦР и биочипов, чем при использовании метода Квеллунга. В недавно проведенном исследовании Turner и соавт. (2011) установили, что в зависимости от лабораторного метода, используемого для типирования *S. pneumoniae*, распространенность носительства нескольких серотипов варьирует от 11,2 до 48,8%. В настоящем испытании множественная колонизация наблюдалась у 39% всех детей и у 43,6% детей, колонизированных *S. pneumoniae*, что выше, чем в большинстве других исследований. Из трех методов типирования, использованных в данной работе, наиболее эффективной была мультиплексная ПЦР. Метод Pneumotest позволял идентифицировать в основном серогруппы, а не серотипы, вследствие чего не улучшал показатели, получаемые с помощью реакции Квеллунга. Результаты настоящего испытания согласуются с данными других авторов о том, что мультиплексная ПЦР является наиболее эффективным методом серотипирования пневмококков при исследовании назофарингеального носительства.

В более ранних работах было установлено, что длительность носительства обычно не превышает 6 мес. Дизайн настоящего исследования подразумевал изучение 3 мазков у каждого ребенка на протяжении 12 мес, хотя из-за временного отсутствия в ДДУ у некоторых детей количество мазков было меньшим. Тем не менее изменения пневмококкового носительства по крайней мере в 2 мазках можно было проследить у 76 из 94 детей.

В большинстве этих мазков (82,9%) наблюдалось полное замещение типа пневмококка. У 13 детей серотипы в двух мазках совпадали, однако отмечалась значительная вариабельность других серотипов, колонизирующих носоглотку (например, у 1 ребенка серотип 6В обнаруживался с серотипами 11А и 20 в 1-м мазке и с другими серотипами во 2-м). Кроме того, было установлено, что одинаковые серотипы, выявляемые у одного ребенка в разные периоды времени, различались генетически.

Высокая частота изменений в пневмококковом носительстве у одного и того же ребенка в настоящем исследовании подтверждает полученные ранее данные о том, что носительство отдельного изолята очень ограничено во времени.

В настоящем исследовании был идентифицирован 21 серотип *S. pneumoniae*, при этом чаще всего выявлялись серотипы 19А, 16F и 15В, составившие 41,5% всех серотипированных пневмококков. Эти серотипы совершенно отличаются от серотипов, которые определялись в других подобных исследованиях, проводившихся до начала использования ПКВ7.

В Басконии вакцина ПКВ7 не субсидировалась государством, однако ее получили 76% детей, посещающих ДДУ. Как и в других исследованиях, статус вакцинации изменял распределение серотипов; при этом невакцинированные дети чаще колонизировались вакцинными серотипами. Тот факт, что включенные в ПКВ7 серотипы редко обнаруживались как единственные колонизирующие пневмококки, в сочетании с низкой персистенцией этих серотипов свидетельствует о том, что носительство изолятов ПКВ7 характеризуется низкой плотностью и указывает на более высокий эффект ПКВ7, чем этого можно было бы ожидать на одном только основании различий в распространенности колонизации между вакцинированными и невакцинированными детьми.

Выводы

Несмотря на появление пневмококковых конъюгированных вакцин, *S. pneumoniae* остается ведущей инфекционной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, в основном вследствие различного распределения серотипов, вызывающих заболевание, и замещения вакцинных серотипов. Эти явления требуют создания эффективных систем мониторинга эпидемиологии пневмококковой инфекции, и исследования по изучению назофарингеальной колонизации значительно облегчают решение данной задачи. В пределах одной серогруппы выявляются различные серотипы, и каждый серотип может иметь различные генотипы, что подчеркивает значимость молекулярных методов в исследованиях, в которых изучается носительство пневмококка.

Ercibengoa M., Arostegi N., Marimon J.M., Alonso M. Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal carriage in healthy children attending a day care center in northern Spain. Influence of detection techniques on the results. BMC Infectious Diseases 2012, 12: 69.

Продолжение на стр. 60.

Новое в применении поливалентных пневмококковых конъюгированных вакцин у детей

Продолжение. Начало на стр. 59.

И.Н. Гривеа, М. Панагиоту, А.Г. Цантули,
Г.А. Сироганнопулос, Греция

Влияние ПКВ7 на назофарингеальное носительство пенициллинрезистентного *S. pneumoniae* среди детей, посещающих ДДУ

Носоглотка является первичным резервуаром *S. pneumoniae*, при этом назофарингеальное носительство обычно предшествует пневмококковой инфекции и в большинстве случаев сопровождается таковой. Наиболее высокая распространенность пневмококков отмечается у детей, посещающих ДДУ.

Ранее было установлено, что иммунизация ПКВ7 снижает риск инвазивной пневмококковой инфекции у детей. В ряде исследований было продемонстрировано, что использование конъюгированной вакцины сопровождается быстрым увеличением доли назофарингеальных изолятов, относящихся к серотипам, не включенным в вакцину. Возникает вопрос о том, какое влияние будет иметь изменение распределения серотипов у носителей на респираторные и инвазивные инфекции, в частности вызванные антибиотикорезистентными пневмококками.

Основные данные о рутинном применении ПКВ7 были получены в США — первой стране, в которой эта вакцина была включена в национальный календарь вакцинации. В то же время информация об эффектах включения ПКВ7 в национальные программы иммунизации в странах Европы практически отсутствует.

Греция — страна с высоким потреблением антибиотиков и высокой распространенностью нечувствительных к пенициллину штаммов *S. pneumoniae*. Начиная с 1995 г. в Греции проводится мониторинг появления и распространения антибиотикорезистентных штаммов пневмококка в различных регионах страны.

В Греции ПКВ7 появилась в октябре 2004 г. В соответствии с рекомендациями Греческого национального комитета по программам иммунизации ПКВ7 была официально включена в календарь вакцинации детей младше 5 лет в январе 2006 г.; реимбурсация использования вакцины проводится с июня 2006 г. В феврале 2005 г. в Центральной Греции начал проводиться ежегодный мониторинг назофарингеальной колонизации *S. pneumoniae* у детей, посещающих ДДУ, так как изучение носительства пневмококков в этой популяции позволяет получать ранние указания на поствакцинальные эффекты. Целью настоящего исследования было оценить влияние рутинного применения ПКВ7 на частоту назофарингеального носительства *S. pneumoniae*, а также распределение серотипов пневмококков и их чувствительность к пенициллину.

Материалы и методы

Ежегодный мониторинг осуществлялся в четырех крупнейших городах Центральной Греции и длился примерно 3 мес в зимне-весенний сезон. В целом около 95% изолятов были получены между 1-й неделей февраля и 3-й неделей мая. У каждого ребенка получали 1 мазок из носоглотки.

Родители детей заполняли опросник, позволяющий определить демографические

характеристики, даты иммунизации ПКВ7, а также даты, количество и тип курсов antimicrobial терапии, назначавшейся в предшествующие 3 мес. Помимо сведений, предоставляемых родителями, педиатры собирали всю доступную информацию о медицинском анамнезе каждого ребенка.

Греческий национальный комитет по программам иммунизации рекомендует ПКВ7 для рутинного применения в виде 4 доз, назначаемых детям в возрасте 2, 4, 6 и 12-15 мес. Туровая вакцинация рекомендуется всем детям в возрасте до 59 мес. В соответствии со схемой туровой вакцинации младенцев 2 дозы ПКВ7 вводятся в возрасте 7-11 мес, а 3-я доза — в возрасте 12-15 мес; туровая вакцинация дошкольников подразумевает введение 2 доз в возрасте 12-23 мес и 1 дозы в возрасте ≥ 24 мес. На момент забора назофарингеального мазка ребенок считался вакцинированным согласно возрасту, если он получил все рекомендованные для возраста начала вакцинации дозы ПКВ7. Ребенка, получившего количество доз вакцины меньше рекомендованного, считали вакцинированным частично. Доза ПКВ7 засчитывалась при условии введения не менее чем за 30 дней до забора назофарингеального мазка.

Результаты

С 28 февраля 2005 по 17 мая 2007 года были получены культуры от 1829 детей в возрасте от 13 до 76 мес (медиана возраста — 47 мес). В каждом клиническом центре были обследованы от 13 до 123 детей (в среднем 57 детей), что составило около 80% всех детей, наблюдавшихся в учреждении. Вакцинацию ≥ 1 дозой ПКВ7 прошли в среднем 7,8% детей в 2005 г., 38% — в 2006 г. и 71% — в 2007 г.

Полностью вакцинированными были 593 ребенка, из них 504 (85%) получили единственную дозу в возрасте ≥ 24 мес; 77 (13%) — 2 дозы после своего первого дня рождения; 11 (1,8%) — 2 дозы в возрасте 7-11 мес и бустерную дозу в возрасте старше года; 1 ребенок (0,2%) получил 3 дозы в возрасте 2-6 мес и бустерную дозу в 12 мес. Шестнадцать детей в возрасте 14-49 мес были вакцинированы частично, из них 47 (73%) получили единственную дозу на 2-м году жизни; 9 детей (14%) получили от 1 до 3 доз в возрасте до года, однако им не вводилась бустерная доза; 8 детей (13%) получили 1 дозу в возрасте до года и еще одну на 2-м году жизни.

Носителями *S. pneumoniae* были 862 ребенка. За исключением 38 (4,4%) носителей, у которых были выявлены 2 различных изолята, у остальных носителей был выделен 1 изолят. Частота носительства пневмококков среди частично вакцинированных детей составила 86% (6 детей из 7) в 2005 г., 27% (3 из 11) в 2006 г. и 50% (23 из 46) в 2007 г. ($p=0,62$).

В группе вакцинированных согласно возрасту доля носителей серотипов *S. pneumoniae*, относящихся к серотипам ПКВ7, снижалась с 1-го по 3-й год наблюдения параллельно с увеличением охвата иммунизацией. В каждом периоде наблюдения доля серотипов, включенных в ПКВ7, была ниже у носителей, вакцинированных согласно возрасту, по сравнению с таковой у невакцинированных носителей (табл. 1). Относительная разница в частоте встречаемости вакцинных серотипов между двумя группами составила -9,7% в 2005 г., -33% в 2006 г. и -50% в 2007 г.

Через 3 года от начала применения ПКВ7 распространенность вакцинных изолятов у детей, вакцинированных согласно возрасту, снизилась на 74%, в группе невакцинированных — на 52%.

Носительство серотипа 19F у вакцинированных согласно возрасту уменьшилось на 56% в 2007 г. по сравнению с 2005 г., однако эта разница не достигла статистической значимости.

На протяжении 3 лет наблюдения распространенность пневмококков с промежуточной чувствительностью к пенициллину увеличивалась как у полностью вакцинированных согласно возрасту, так и у невакцинированных детей, однако это увеличение было статистически незначимым (табл. 2). В 2007 г. большинство таких изолятов принадлежали к серотипам, включенным в ПКВ7, или были нетипируемыми.

Сниженная чувствительность к пенициллину наблюдалась у 65 нетипируемых изолятов (71%) из 91; минимальная подавляющая концентрация (МПК) пенициллина для таких изолятов варьировала от 0,125 до 1 мкг/мл; МПК₉₀ составила 0,125 мкг/мл.

В 2006 и 2007 гг. доля пенициллинрезистентных пневмококков среди изолятов, выделенных от вакцинированных согласно возрасту, уменьшилась на 94%. На протяжении 3-года наблюдения этот эффект также проявился у невакцинированных носителей.

Обсуждение

В настоящем обсервационном исследовании были получены данные о влиянии

рутинного применения ПКВ7 по схеме туровой вакцинации дошкольников в период низкого охвата иммунизацией детей в возрасте до года. Этим оно отличается от исследований, проводившихся в других странах, в которых также осуществлялась широкая иммунизация ПКВ7, но охват вакцинацией детей до года был высоким.

В Греции 90-95% детей начинают посещать детский сад на 2-м году жизни, что существенно отличает ее от других стран. Девяносто восемь процентов детей, полностью вакцинированных согласно возрасту, получали ПКВ7 по схеме туровой вакцинации дошкольников. Это обусловлено тем, что исследование было инициировано через 4 мес после появления ПКВ7 в стране и примерно за 16 мес до начала реимбурсации. В Греции дети дошкольного возраста вакцинировались первыми. Частные педиатры чаще использовали ПКВ7 у детей возрастных групп, для которых рекомендованное количество доз составляло 1 или 2 (т. е. у детей в возрасте 12 мес и старше). Только треть периода наблюдения проводилась спустя 8 мес после начала реимбурсации, и именно этот период характеризовался наибольшим охватом вакцинацией ПКВ7. Точный уровень охвата вакцинацией ПКВ7 младенцев в возрасте 2-11 мес в период проведения исследования установить не представлялось возможным, однако имеющиеся данные указывают на то, что он оставался относительно низким и был значительно ниже такового среди детей старше 12 мес, особенно среди детей старше 24 мес.

Таблица 1. Распределение изолятов *Streptococcus pneumoniae* по серотипам в зависимости от года наблюдения и статуса вакцинации

Статус вакцинации носителя, серотип изолята	Год наблюдения			p
	2005	2006	2007	
Вакцинированы согласно возрасту				
Все изоляты	n=46	n=65	n=174	
Входящие в ПКВ7	15 (33)	19 (29)	15 (8,6)	<0,001
Родственные ПКВ7	6 (13)	17 (26)	49 (28)	0,16
Не входящие в ПКВ7	22 (48)	20 (31)	96 (55)	0,17
Нетипируемые	3 (6,5)	9 (14)	14 (8)	0,98
Невакцинированные				
Все изоляты	n=338	n=146	n=98	
Входящие в ПКВ7	122 (36)	64 (44)	17 (17)	0,05
Родственные ПКВ7	59 (17)	35 (24)	24 (25)	0,18
Не входящие в ПКВ7	120 (36)	34 (23)	45 (46)	0,72
Нетипируемые	37 (11)	13 (8,9)	12 (12)	0,99

Примечание. В скобках приведены данные в процентах. Показатели выше 10% округлены до ближайшего целого числа.

Таблица 2. Нечувствительность изолятов *Streptococcus pneumoniae* к пенициллину и/или цефотаксиму в зависимости от года наблюдения и статуса вакцинации

Статус вакцинации носителя, серотип изолята	Год наблюдения			p
	2005	2006	2007	
Вакцинированы согласно возрасту				
Все изоляты	n=46	n=65	n=174	
Входящие в ПКВ7	6 (13)	15 (23)	45 (26)	0,22
Родственные ПКВ7	5 (11)	5 (7,7)	1 (0,6)	0,001
Не входящие в ПКВ7	1 (2,2)	2 (3,1)	6 (3,4)	0,91
Нетипируемые	2 (4,3)	2 (3,1)	0	0,04
Невакцинированные				
Все изоляты	n=338	n=146	n=98	
Входящие в ПКВ7	66 (20)	35 (24)	30 (31)	0,06
Родственные ПКВ7	36 (11)	20 (14)	2 (2)	0,19
Не входящие в ПКВ7	5 (1,5)	2 (1,4)	0	0,57
Нетипируемые	17 (5)	10 (6,8)	1 (1)	0,53

Примечание. В скобках приведены данные в процентах. Показатели выше 10% округлены до ближайшего целого числа.

Параллельно с увеличением количества детей, иммунизированных ПКВ7, отмечались значительное снижение распространенности серотипов, включенных в данную вакцину; тенденция к более частой встречаемости серотипов, родственных вакцинным, и серотипов, которые не входят в ПКВ7; а также выражено уменьшение распространенности пенициллинрезистентных штаммов. Средняя МПК пенициллина снизилась за счет доминирования изолятов с МПК $\geq 0,5$ мкг/дл.

Среди детей, вакцинированных согласно возрасту, наблюдалось значительное снижение колонизации серотипами 6В, 14 и 23F. Другие серотипы, в частности 9V, также демонстрировали снижение, однако их редкая встречаемость не позволяла провести статистический анализ. У вакцинированных согласно возрасту детей зафиксировано уменьшение частоты носительства серотипа 9F, не достигшее статистической значимости. В рандомизированном исследовании, проведенном с участием дошкольников, иммунизированных 1 или 2 дозами 9-валентной пневмококковой вакцины, конъюгированной с CRM197, было продемонстрировано снижение риска колонизации серотипами 6В, 6А, 9V, 14 и 23F.

Значительное снижение носительства серотипов, включенных в ПКВ7, наблюдалось как у вакцинированных согласно возрасту (прямой эффект), так и у невакцинированных детей (непрямой эффект). Таким образом, рутинная вакцинация ПКВ7 прерывает передачу пневмококковых изолятов, относящихся к серотипам ПКВ7 и характеризующихся высоким уровнем пенициллинрезистентности. На протяжении 3-го года наблюдения снижение носительства пенициллинрезистентных пневмококков было отмечено также среди невакцинированных детей. У детей, посещающих ДДУ, вероятность колонизации серотипами ПКВ7 в 2007 г. была ниже, чем в 2006 г.

В течение первых 31 мес после появления ПКВ7 в Греции распространенность серотипов 6А и 19А среди вакцинированных детей не увеличивалась, напротив, отмечалась тенденция к снижению частоты носительства серотипа 19А. Этот серотип, родственный вакцинным серотипам, является объектом пристального внимания исследователей в других странах, внедривших программы всеобщей вакцинации. Среди вакцинированных и невакцинированных детей наблюдалось повышение частоты носительства серотипа 23А. На протяжении 3-го года исследования серотип 23А по распространенности стал вторым после серотипа 6А.

В настоящем исследовании 10% всех изолятов пневмококков были нетипируемыми, при этом четверть из них были выделены у детей с множественной колонизацией. Значимых изменений в распространенности нетипируемых штаммов среди вакцинированных и невакцинированных детей на протяжении 3 лет наблюдения не отмечено. По данным недавних исследований, нетипируемые пневмококки составляют 5,1-5,9% назофарингеальных изолятов у детей дошкольного возраста и 17% изолятов, полученных у взрослых.

Профиль серотипов *S. pneumoniae*, изолированных у носителей и вызывающих детские инфекции, коррелировал с возрастом детей, временным периодом и географическими условиями. Снижение распространенности серотипов ПКВ7 и увеличение встречаемости родственных ПКВ7 серотипов и серотипов, не включенных в ПКВ7, среди иммунизированных детей наблюдались в различных регионах мира. В частности, в исследовании, проведенном в США, частота выявления ПКВ7 снизилась с 36 до 14%, а распространенность серотипов,

не содержащихся в ПКВ7, увеличилась с 34 до 55%; при этом в последнем случае чаще всего определялись серотипы 11А, 15 и 29.

После широкого использования ПКВ7 не исключается возможность появления потенциально вирулентных изолятов и развития антибиотикорезистентности пневмококков, принадлежащих к серотипам, не включенным в вакцину. Таким образом, для сохранения пользы от применения ПКВ7 настоятельно рекомендуется следовать принципам рациональной антибиотикотерапии, что особенно справедливо для стран с высоким потреблением антимикробных средств.

Результаты настоящего исследования показали, что включение ПКВ7 в календарь вакцинации оказало значительное влияние на носительство высокорезистентных к пенициллину изолятов пневмококков у детей в Греции. В ходе 3-летнего наблюдения было установлено, что среди носителей, подавляющее большинство которых были вакцинированы по схеме туровой вакцинации дошкольников, доля высокорезистентных пневмококков снизилась на 94%. Аналогичным образом среди вакцинированных детей снизилась частота носительства цефотаксимрезистентных пневмококков. Распространенность изолятов *S. pneumoniae* с промежуточной чувствительностью к пенициллину среди реципиентов вакцины изменилась незначительно. Эти наблюдения подчеркивают значимость продолжения мониторинга изолятов *S. pneumoniae*.

Griva I.N., Panagiotou M., Tsantouli A.G., Syrogiannopoulos G.A. Impact of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Nasopharyngeal Carriage of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Among Day-Care Center Attendees in Central Greece. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 519-525.

М. ван дер Линден, М. Ивол, Р. Спренгер, К. Либертрау, А. Бусс, Германия

Этиология назофарингеальных изолятов у младенцев с острым средним отитом

В 2006 г. в Германии были опубликованы национальные рекомендации по использованию ПКВ у детей в возрасте до 2 лет. Целью настоящего исследования было изучить бактериологию и распределение по серотипам *S. pneumoniae*, выделенного из носоглотки у детей с тяжелым острым средним отитом (ОСО) с отореей за период с октября 2008 по октябрь 2009 года.

Материалы и методы

Материал, полученный из носоглотки детей со спонтанно дренировавшимся ОСО (независимо от статуса иммунизации), культивировали согласно стандартному протоколу. При выявлении изолятов *S. pneumoniae* их подвергали серотипированию с применением реакции Квеллунга. Для *Streptococcus pyogenes* использовали emm-типирование. *Haemophilus influenzae* серотипировали с помощью типоспецифических антисывороток.

Результаты

Среди 459 детей с ОСО мазки из носоглотки были получены у 366 пациентов. Триста десять мазков были положительными по *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae* или *Moraxella catarrhalis*; 179 мазков содержали один изолят, 103 — два и 28 — три изолята (табл. 3). В целом было исследовано 469 изолятов.

Из идентифицированных патогенов преобладал *S. pneumoniae* (204 изолята от 197 пациентов; 43,5% всех изолятов), затем следовали *H. influenzae* (133, 28,4%), *M. catarrhalis* (114, 24,3%) и *S. pyogenes* (18, 3,8%).

Таблица 3. Изоляты 310 положительных мазков из носоглотки, полученных у детей со спонтанно дренировавшимся ОСО

	n	%
1 изолят		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	85	27,4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	16	5,2
<i>Haemophilus influenzae</i>	47	15,2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	31	10,0
2 изолята		
<i>S. pneumoniae</i> / <i>S. pneumoniae</i>	3	1,0
<i>S. pneumoniae</i> / <i>H. influenzae</i>	41	13,2
<i>S. pneumoniae</i> / <i>M. catarrhalis</i>	40	12,9
<i>H. influenzae</i> / <i>S. pyogenes</i>	2	0,6
<i>H. influenzae</i> / <i>M. catarrhalis</i>	17	5,5
3 изолята		
<i>S. pneumoniae</i> / <i>S. pneumoniae</i> / <i>H. influenzae</i>	2	0,6
<i>S. pneumoniae</i> / <i>S. pneumoniae</i> / <i>M. catarrhalis</i>	2	0,6
<i>S. pneumoniae</i> / <i>H. influenzae</i> / <i>M. catarrhalis</i>	24	7,7

Таблица 4. Распределение серотипов среди 204 изолятов *S. pneumoniae*, выделенных из носоглотки у детей со спонтанно дренировавшимся ОСО

Серотип	n	%
3	52	26
19А	21	10
11А	18	9
19F	15	7
15В	11	5
23А	9	4
6А	7	3
23F	6	3
33F	6	3
35F	6	3
1	5	3
6В	4	2
10А	4	2
15С	4	2
21	4	2
34	4	2
38	4	2
7F	3	2
22F	3	2
23В	3	2
6С	2	1
9N	2	1
15А	2	1
17F	2	1
31	2	1
9V	1	<1
11	1	<1
16F	1	<1
18С	1	<1
35С	1	<1
Всего	204	100

Наиболее распространенными серотипами *S. pneumoniae* были серотип 3 (25,5%), 19А (10,3%), 11А (8,8%) и 19F (7,4%) (табл. 4). Покрытие вакциной ПКВ7 составило 13,2%, ПКВ10 — 17,2%, ПКВ13 — 56,4%. Среди изолятов *S. pneumoniae*, полученных от 145 вакцинированных детей, 16 (11,0%) имели серотип, включенный в ПКВ7. У 10 непривитых детей (19,6%), общее количество которых составило 51, были выявлены изоляты, входящие в ПКВ7. Это означает, что среди невакцинированных детей частота носительства серотипов, включенных в ПКВ7, почти в 2 раза выше, чем среди вакцинированных детей (табл. 5).

Наиболее распространенным emm-типом среди 18 изолятов *S. pyogenes* был тип emm1 (44,4%), за которым следовал emm12 (16,7%). Почти все изоляты *H. influenzae* были нетипируемыми (табл. 6).

Во всех случаях определения *S. pneumoniae* (кроме одного) серотип назофарингеального изолята совпадал с серотипом изолята, выявленного в жидкости среднего уха. Во всех 10 случаях идентификации *S. pyogenes* в изолятах

Таблица 5. Пациенты со спонтанно дренировавшимся ОСО — носители изолятов с серотипами, включенными в ПКВ7

Вакцинация против <i>S. pneumoniae</i>	n	%	Пациенты с <i>S. pneumoniae</i> , n	%	Серотип ПКВ7, n	%
Нет	89	24,3	51	57,3	10	19,6
Да	275	75,1	145	52,7	16	11,0
Не известно	2	0,5	1	50,0	0	0,0
Всего	366	100,0	197	53,8	26	7,1

Таблица 6. emm-типы 18 изолятов *S. pyogenes* и серотипы 133 изолятов *H. influenzae*, полученных у детей со спонтанно дренировавшимся ОСО

emm-тип <i>S. pyogenes</i>	n	%
18	4	4,4
12	3	16,7
28	2	11,1
75	2	11,1
2	1	5,6
6	1	5,6
89	1	5,6
Всего	18	100,0
Серотип <i>H. influenzae</i>	n	%
Нетипируемые	121	91,0
В	5	3,8
F	2	1,5
Не определялся	5	3,8
Всего	133	100,0

Таблица 7. Корреляция между изолятами, выявленными в мазках из носоглотки и в жидкости среднего уха у детей со спонтанно дренировавшимся ОСО

<i>S. pneumoniae</i>		
Серотип в среднем ухе	Серотип в носоглотке	n
3	3	13
19А	19А	7
21	21	2
1	1	1
31	31	1
19F	19F	1
23А	23А	1
23В	23В	1
33F	33F	1
35F	35F	1
19А	3	1
<i>S. pyogenes</i>		
Серотип в среднем ухе	Серотип в носоглотке	n
1	1	5
6	6	1
12	12	2
28	28	1
75	75	1
<i>H. influenzae</i>		
Серотип в среднем ухе	Серотип в носоглотке	n
Нетипируемый	Нетипируемый	15

из носоглотки и среднего уха определялся один и тот же emm-тип, и во всех 15 случаях оба изолята *H. influenzae* были нетипируемыми (табл. 7).

Выводы

- Мазки из носоглотки были получены у 2/3 младенцев с ОСО.
- Наиболее распространенным патогеном был *S. pneumoniae*.
- Чаще всего встречались серотипы 3 и 19А *S. pneumoniae*.
- Покрытие вакциной ПКВ13 было высоким в основном за счет серотипов 3 и 19А.
- Серотипы *S. pneumoniae*, обнаруживаемые в носоглотке, были аналогичны таковым в жидкости среднего уха.

XXVIII ежегодный конгресс Европейского общества детских инфекционных заболеваний (ESPID), г. Ницца, Франция, 4-8 мая 2010 г.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

Напечатано при поддержке Pfizer.