

А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Н.А. Маянский¹, Т.В. Куличенко¹, Т.А. Полунина¹,
А.В. Лазарева¹, Н.М. Алябьева¹, Л.К. Катосова¹, О.А. Пономаренко¹, И.Е. Колтунов⁴, А.М. Иваненко⁴,
Е.А. Дегтярёва⁵, Н.В. Кондратенко⁶, А.А. Корсунский⁶, К.В. Константинов⁷, Д.А. Тулупов⁷, М.А. Лазарева¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

⁴ Морозовская детская городская больница № 1, Москва, Российская Федерация

⁵ Детская инфекционная клиническая больница № 6 Департамента здравоохранения Москвы, Российская Федерация

⁶ Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения Москвы, Российская Федерация

⁷ Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения Москвы, Российская Федерация

Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011–2012 гг.

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, заведующая отделением неотложной педиатрии с группой анестезиологии-реанимации ФГБУ «НЦЗД» РАМН

Адрес: 119991, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (495) 967-14-20, e-mail: tkulichenko@yandex.ru

Статья поступила: 14.05.2013 г., принята к печати: 30.09.2013 г.

Данные о распределении серотипов *Streptococcus pneumoniae* в РФ крайне ограничены. В России лицензированы три пневмококковых конъюгированных вакцины, но еще ни одна из них не реализована в рамках национальной программы по иммунизации населения. Вместе с тем именно сведения о серотиповом спектре пневмококковых инфекций могут рассматриваться как прогностический критерий эффективности национальных программ вакцинации. Целью настоящего исследования явилось определение циркулирующих серотипов *S. pneumoniae* и распространенность инфекций пневмококковой этиологии в структуре бактериальных инфекций у госпитализированных в 5 стационаров Москвы в 2011–2012 гг. детей младшего возраста. Всего в исследование было включено 864 пациента. Подавляющее большинство (86%) пациентов составили больные острым гнойным средним отитом и синуситом. Внебольничная пневмония была диагностирована у 9% больных, сепсис и бактериемия — у 3,6%, гнойный менингит — у 1,2% пациентов. Выявлено, что *S. pneumoniae* является основным патогеном в структуре назофарингеального носительства у госпитализированных по поводу острой бактериальной инфекции детей младше 5 лет, а также ведущим бактериальным возбудителем острого среднего отита в этом возрасте. При анализе назофарингеального носительства пневмококка преобладающими оказались серотипы 19F, 14, 23F, 3, 6A и 6B, они встречались в 3/4 всех случаев, причем наиболее высока доля серотипа 19F (> 20%). Разнообразие выделенных серотипов *S. pneumoniae* в жидкости среднего уха было менее значимым (всего 17 серотипов против 24 в носоглотке). Среди них доминировали следующие пять: 19F, 3, 14, 23F, 6B, 19A (суммарно > 75%). Частота выявления 3 и 19A серотипов в жидкости среднего уха значительно превышала таковую при назофарингеальном носительстве. При исследовании инвазивных инфекций в нашем исследовании были выявлены серотипы 14, 23F, 3 и 15C. Эти данные могут быть использованы в качестве отправной точки для мониторинга и оценки в будущем влияния вакцин PCV на эпидемиологию серотипов и антибиотикорезистентность *S. pneumoniae* в стране после введения PCV в национальный календарь вакцинопрофилактики.

Ключевые слова: пневмококковые инфекции, дети, серотипы *Streptococcus pneumoniae*, антибактериальная терапия, вакцинопрофилактика, конъюгированная полисахаридная вакцина.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (5): 6–12)

А.А. Baranov^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, N.A. Mayanskiy¹, T.V. Kulichenko¹, T.A. Polunina¹, A.V. Lazareva¹,
N.M. Alyabyeva¹, L.K. Katosova¹, O.A. Ponomarenko¹, I.E. Koltunov⁴, A.M. Ivanenko⁴, E.A. Degtyaryova⁵,
N.V. Kondratenko⁶, A.A. Korsunsky⁶, K. V. Konstantinov⁷, D.A. Tulupov⁷, M.A. Lazareva¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow

⁴ Morozovskaya Children's Municipal Hospital № 1, Moscow, Russian Federation

⁵ Children's Infectious Diseases Clinical Hospital № 6 of the Moscow Public Health Department, Russian Federation

⁶ Speranskiy Children's Municipal Clinical Hospital № 9 of the Moscow Public Health Department, Russian Federation

⁷ Filatov Children's Municipal Clinical Hospital № 13 of the Moscow Public Health Department, Russian Federation

Role of *Streptococcus pneumoniae* in the Structure of Bacterial Infections in the Children Hospitalized to Inpatient Hospitals in Moscow in 2011–2012

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*, пневмококк) — наиболее распространенный возбудитель респираторных бактериальных инфекций, менингитов и бактериемии у детей [1, 2]. Пневмококковая инфекция признается Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) ведущей причиной заболеваемости и смертности во всех регионах мира [3]. Бремя пневмококковых заболеваний особенно велико среди детей первых лет жизни, пожилых людей и лиц с хроническими болезнями [4]. *S. pneumoniae* является одним из микробов, обычно колонизирующих носоглотку у детей младшего возраста — основной резервуар инфекции и дальнейшего ее распространения [5]. На сегодняшний день описано более 90 серотипов пневмококка, различающихся структурой капсульных полисахаридов, которые определяют вирулентность и иммуногенность микроорганизма. Не все серотипы являются одинаково патогенными, и большинство пневмококковых инфекций связаны с ограниченным числом серотипов [6]. Тяжесть пневмококковых заболеваний также различна: в большинстве случаев *S. pneumoniae* вызывает мукозальные инфекции, такие как острый средний отит и острый синусит. Вместе с тем именно пневмококк чаще всего становится причиной тяжелых инвазивных инфекций. По данным ВОЗ, ежегодно от пневмококковой инфекции умирают 1,6 млн человек, из них от 700 тыс. до 1 млн составляют дети в возрасте до 5 лет. Эта статистика отражает главным образом 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. Пневмококковые пневмония, менингит и бактериемия расцениваются как тяжелые, нередко жизнеугрожающие заболевания, представляющие серьезную проблему для здравоохранения [7–9].

В то же время точная распространенность пневмококковых инфекций, особенно пневмококковой бактериемии, в России до настоящего времени не известна. Этиологическое подтверждение бактериальных инфекций в повседневной педиатрической практике проводится крайне редко, врачи ориентируются на клинические признаки, что затрудняет назначение этиотропной терапии. Не развита система эпидемиологического надзора за пневмококковыми инфекциями. Крайне редкие исследования крови и спинномозговой жидкости в сочетании с обычной практикой лечения антибактериальными препаратами детей с подозрением на бактериемию и менингит до каких-либо лабораторных исследований исключает возможность реально оценить частоту инвазивных пнев-

мококковых заболеваний. Кроме того, лишь несколько лабораторий в стране могут выделить, идентифицировать и серотипировать *S. pneumoniae* с высокой точностью. Таким образом, статистические данные о заболеваемости в России инвазивными пневмококковыми инфекциями в основном базируются на экспертных оценках.

Данные о распределении серотипов пневмококков в РФ крайне ограничены, за последнее десятилетие в международной литературе было опубликовано всего несколько отчетов из России [10–12]. В России лицензированы три пневмококковых конъюгированных вакцины (7-, 10- и 13-валентные), но еще ни одна из них не реализована в рамках национальной программы по иммунизации населения. Вместе с тем именно сведения о серотиповом спектре пневмококковых инфекций могут рассматриваться как прогностический критерий эффективности национальных программ вакцинации. Публикации последнего времени свидетельствуют о значительном снижении заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями во многих странах мира после введения массовой вакцинопрофилактики пневмококковых заболеваний [13–18].

Программа «Определение роли пневмококковой инфекции в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационарные отделения лечебных учреждений г. Москвы в 2011–2012 годах в целях оптимизации терапии и профилактики заболевания» была обоснована приоритетностью научных исследований в этой области педиатрии. Целью Программы стало определение циркулирующих серотипов *S. pneumoniae* и распространенность инфекций пневмококковой этиологии в структуре бактериальных инфекций у госпитализированных в стационары детей младшего возраста.

ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие врачи следующих московских лечебных учреждений: ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, ГБУЗ «Морозовская детская городская больница № 1 ДЗМ», ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ», ГКУЗ «Детская инфекционная больница № 6 ДЗМ».

Пациенты, госпитализированные в стационарные отделения указанных лечебных учреждений, участвовали в исследовании в соответствии с критериями включения:

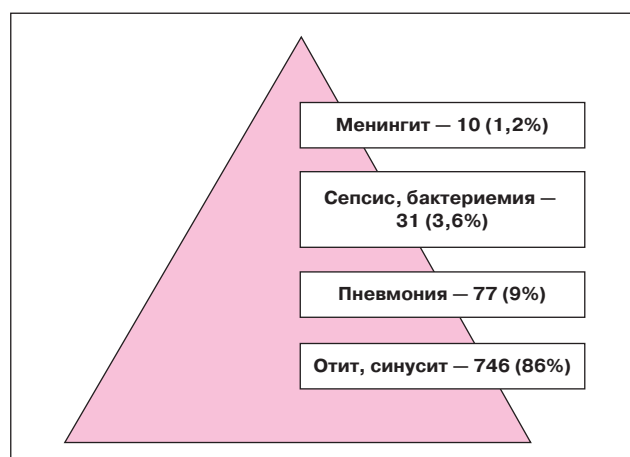
- время после поступления < 24 ч;
- установленный диагноз острой бактериальной инфекции: сепсиса, менингита, бактериемии, внебольничной пневмонии, острого среднего гнойного отита, острого гнойного синусита.

Data on the spread of Streptococcus pneumoniae serotypes in the RF are extremely limited. 3 pneumococcal conjugated vaccines are approved in Russia; however, neither has yet been employed in the framework of the national population immunization program. At the same time, it is the data on the serotype range of pneumococcal infections that may be considered the prognostic efficacy criterion for the national vaccination programs. The objective of this research is identification of the circulating S. pneumoniae serotypes and spread of pneumococcal etiology infections in the structure of bacterial infections in the infants hospitalized to 5 inpatient hospital of Moscow in 2011–2012. The trial involved 864 patients in total. Vast majority of patients (86%) had acute purulent otitis media and sinusitis. Community-acquired pneumonia was diagnosed in 9% of patients, sepsis and bacteremia — in 3.6%; purulent meningitis — 1.2% of patients. It has been revealed that S. pneumoniae is the primary pathogen in the structure of nasopharyngeal carriage in the children under 5 years of age hospitalized with acute bacterial infections, and the primary bacterial causative agent of acute otitis media at this age. Nasopharyngeal pneumococcal carriage analysis revealed the prevalent serotypes — 19F, 14, 23F, 3, 6A and B; they were present in 3/4 of all cases; 19F was the most frequent (> 20%). Diversity of the S. pneumoniae serotypes detected in middle ear liquid was less significant — 17 serotypes (in comparison with 24 serotypes in nasopharynx). The 5 prevalent serotypes were 19F, 3, 14, 23F, 6B and 19A (> 75% in total). Detection rate of serotypes 3 and 19A in middle ear liquid significantly exceeded the detection rate of these serotypes in case of nasopharyngeal carriage. The study of invasive infections revealed serotypes 14, 23F, 3 and 15C. These data may be used as a benchmark for future monitoring and evaluation of effect of PCV vaccines on epidemiology of serotypes and antibiotic resistance of S. pneumoniae in Russia after introduction of PCV into the national vaccinal prevention calendar.

Key words: pneumococcal infections, children, *Streptococcus pneumoniae* serotypes, antibacterial therapy, vaccinal prevention, conjugated polysaccharide vaccine.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (5): 6–12)

Рис. 1. Нозологическая структура включенных в исследование пациентов



У законных представителей всех включенных в исследование пациентов было получено информированное подписанное согласие на проведение диагностических и лечебных процедур при госпитализации в стационар в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

Критериями исключения из исследования служили:

- предшествующая антибактериальная терапия: > 2 доз антибиотика;
- диагностированная инфекция мочевыводящих путей;
- диагностированная острая кишечная инфекция.

Для получения достоверных данных о распространенности пневмококковой инфекции и серотипов *S. pneumoniae* были взяты образцы биоматериала из стерильных (кровь, ликвор, жидкость среднего уха) и нестерильных (отделяемое из среднего уха, назофарингеальный мазок) локусов у детей, участвующих в данном исследовании, с клиническими признаками бактериальных инфекций. Образцы отбирали с помощью набора eSWAB Collection Kit (Copan Diagnostics, Италия), состоящего из зонда и контейнера с транспортной средой.

Полученные образцы доставляли в микробиологическую лабораторию Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр здоровья детей» РАМН ежедневно специальной курьерской службой с соблюдением температурного режима и других правил транспортировки.

В микробиологической лаборатории ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН образцы взятого биоматериала были исследованы в соответствии со стандартным протоколом. Выделенные культуры *S. pneumoniae* были типированы серологическим методом и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Таким образом, в процессе реализации Программы были определены серотипы *S. pneumoniae*, выделенные у госпитализированных пациентов с респираторными бактериальными инфекциями, менингитами, бактериемией, лихорадкой без очага инфекции, острыми гнойными средними отитами и синуситами.

Для микробиологического анализа использовали расходные материалы и оборудование производства BioMerieux (Франция). Посев биоматериала производили на питательный агар с добавлением 3% донорской эритроцитарной массы крови человека и 3% лошадиной сыворотки, а также на шоколадный агар, содержащий 10 мкг/мл никотинамидадениндинуклеотида (НАД). НАД добавляли в среду, предварительно охлажденную до 50–60°C. Выделенные культуры *Haemophilus influenzae* идентифицировали на основании изучения морфологии, культуральных свойств, потребности в факторах роста X и V в системе API NH. Посевы инкубировали в термостате с повышенным содержанием CO₂ (5%) при температуре 37°C в течение 24–48 ч. Идентификацию пневмококка проводили на основании морфологических и культуральных свойств, а также с помощью теста с оптохином и реакции латекс-агглютинации (Slidex Pneumo-Kit). Бета-гемолитические стрептококки дифференцировали по чувствительности к бацитрацину и методом латекс-агглютинации с реагентом Slidex Strept Kit. Выделенные культуры микроорганизмов идентифицировали на анализаторе Vitek2 и на MALDI масс-спектрометре (Bio-typer, Bruker, Германия). Для определения чувствительности возбудителей к антибиотикам использовали метод дисков на среде Мюллера–Хинтона с добавлением 5% крови человека.

Серотипы *S. pneumoniae* определяли с помощью специфических пуловых и групповых сывороток (Statens Serum Institut, Дания) в реакциях агглютинации и/или набухания капсулы по Нейфельду.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследование было включено 864 пациента. В лабораторию НЦЗД РАМН за время реализации проекта поступило 1716 образцов биологического материала (в среднем по 2 образца на каждого пациента; табл. 1). Основную часть образцов составили назофарингеальные мазки (50%) и жидкость среднего уха (ЖСУ; 43%). Было выполнено 106 (6%) посевов крови, а также проанализировано 10 образцов спинномозговой жидкости (1%).

S. pneumoniae был выделен в 20% (352/1716) образцов. Подавляющее большинство штаммов выделено из носоглотки (208/352) и жидкости среднего уха (140/352): 59 и 40%, соответственно. В стерильных локусах (крови и ликворе) культуральным методом удалось идентифицировать 4 штамма *S. pneumoniae*.

Характеристика пациентов

Подавляющее большинство (86%) включенных в исследование пациентов составили больные острым гнойным средним отитом и синуситом (рис. 1). Внебольничная пневмония была диагностирована у 9% больных, сепсис и бактериемия — у 3,6% и гнойный менингит — у 1,2% пациентов. Из 864 пациентов, включенных в исследование, 484 (56%) были мальчики. Сопутствующие atopические болезни отмечены у 44 (5%) детей. Детские дошкольные учреждения посещали 155 (18%) пациентов. Хотя бы один раз за последние 3 мес антибиотики были назначены 104 (12%)

Таблица 1. Общая характеристика результатов исследования

Образцы биоматериала	Всего образцов (n, %)	<i>S. pneumoniae</i> (n, %)
Назофарингеальный мазок	857 (50)	208 (59)
Жидкость среднего уха	742 (43)	140 (40)
Кровь	106 (6)	3 (0,8)
Ликвор	10 (1)	1 (0,2)
Всего	1716 (100)	352 (100)

Таблица 2. Инвазивные серотипы *S. pneumoniae*, выделенные культуральным методом

Показатели	Материал (n, %)		Итого
	Кровь	Ликвор	
Всего	106 (100)	10 (100)	116 (100)
Отрицательная культура	94 (89)	3 (30)	97 (84)
Положительная культура	12 (11)	7 (70)	19 (16)
Из них истинных патогенов:			
<i>S. pneumoniae</i>	3 (серотипы 14, 23F и 3)	1 (серотип 15C)	4
<i>H. influenzae</i>	1	5	6
<i>N. meningitidis</i>	1	-	1
Вероятная контаминация:			
<i>S. epidermidis</i>	2	-	2
<i>E. faecalis</i>	1	-	1
<i>Micrococcus spp.</i>	1	-	1
<i>S. hominis</i>	1	-	1
<i>S. viridans</i>	1	-	1
<i>S. anginosus</i>	-	1	1
<i>S. capitis</i>	1	-	1

детям. Вместе с тем вакцинация от гемофильной инфекции была ранее проведена лишь 7 (0,8%), а от пневмококковой инфекции — 2 (0,2%): один ребенок был вакцинирован полисахаридной вакциной Пневмо 23, другой — семивалентной конъюгированной вакциной Превенар 7.

Реальная практика в РФ до настоящего времени характеризуется высокой частотой назначения антибактериальных препаратов до получения образцов биоматериала у пациентов, т.е. без проведения этиологической диагностики. В нашем исследовании 240 (28%) включенных больных использовали одну или две дозы антибактериального препарата до получения у них образцов биоматериала. При этом на фоне приема антибиотиков практически в 2 раза уменьшалась доля образцов, в которых высевался *S. pneumoniae*.

Результаты микробиологических исследований

В ходе исследования культуральным методом в крови и спинномозговой жидкости выделено 19 инвазивных штаммов различных микроорганизмов, в том числе 4 штамма *S. pneumoniae* (табл. 2). Еще в двух случаях

(1 образец крови и 1 образец ликвора) пневмококк был выявлен методом ПЦР-диагностики (LytA+) при отрицательном результате культурального метода. Таким образом, в исследовании было отмечено 6 случаев инвазивных пневмококковых инфекций у госпитализированных детей. У многих пациентов (7 из 19) положительную гемокультуру следует расценивать как вероятную контаминацию при заборе крови на стерильность.

В назофарингеальном мазке пневмококк был выделен у 208 (24% всех образцов назофарингеальных мазков) больных (см. табл. 1). В жидкости среднего уха частота выявления *S. pneumoniae* составила 19% от всех полученных образцов ЖСУ.

В структуре выделенных микроорганизмов при посевах назофарингеальных образцов было отмечено преобладание пневмококка, частота его выделения при этом составила 47% (рис. 2).

В структуре возбудителей острого среднего отита, по результатам культурального исследования ЖСУ, пневмококк имел лидирующую позицию и составил 53% от всех выделенных патогенов (рис. 3).

Рис. 2. Патогенная флора носоглотки у детей с острыми бактериальными инфекциями

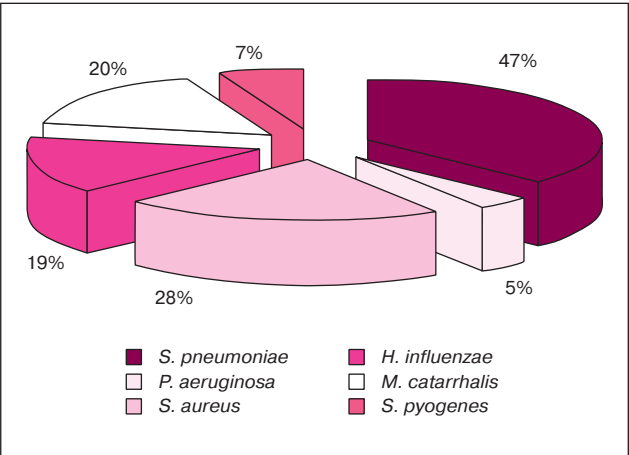


Рис. 3. Спектр бактериальных возбудителей острого среднего отита, выделенных в жидкости среднего уха

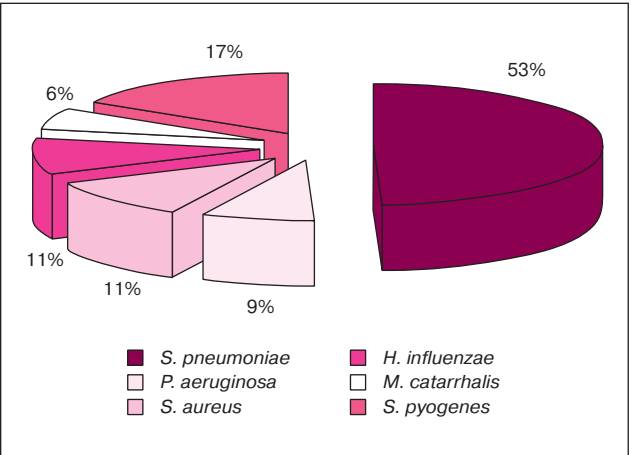


Таблица 3. Назофарингеальные серотипы *S. pneumoniae*

Серотип	n	%	Накопленный, %
19F *#&	41	22,7	22,7
14 *#&	25	13,8	36,5
23F *#&	23	12,7	49,2
3 *	17	9,4	58,6
6A *	16	8,8	67,4
6B *#&	16	8,8	76,2
15B	7	3,9	80,1
19A *	6	3,3	83,4
7F *#	5	2,8	86,2
11A	4	2,2	88,4
35F	4	2,2	90,6
10A	2	1,1	91,7
9N	2	1,1	92,8
4 *#&	2	1,1	93,9
1 *#	2	1,1	95,0
9V *#&	1	0,6	95,6
15C	1	0,6	96,1
23A	1	0,6	96,7
18C *#&	1	0,6	97,2
13	1	0,6	97,8
42	1	0,6	98,3
35C	1	0,6	98,9
28F	1	0,6	99,4
39	1	0,6	100,0
Всего	181	100,0	-
Не типировали	14 (7%)		
Нетипируемые	4 (2%)		
Всего	199		

Примечание. * — входит в состав 13-валентной вакцины; # — входит в состав 10-валентной вакцины; & — входит в состав 7-валентной вакцины.

Результаты серотипирования *S. pneumoniae*

Из 208 носоглоточных штаммов *S. pneumoniae* был протипирован 181 изолят (табл. 3). Всего было идентифицировано 24 различных серотипа. Наиболее часто ($n > 10$) встречались серотипы 19F, 14, 23F, 3, 6A и 6B, которые в сумме составили 76,2% распределения.

В ЖСУ было выделено 140 штаммов *S. pneumoniae* (19% от всех образцов ЖСУ), 128 из них были типированы (табл. 4). В ЖСУ было представлено 17 различных серотипов *S. pneumoniae*. Доминировали ($n > 10$) 5 серотипов, включая 19F, 3, 14, 23F, 6B, 19A, которые совместно составили 76,6% распределения.

Структура серотипов пневмококка, выделенных из назофарингеальных мазков и жидкости среднего уха, существенно не различается у больных в зависимости от возраста (рис. 4, 5). Отмечается высокая частота носительства серотипа 19F у детей первого года жизни и рост встречаемости серотипа 3 у пациентов старше 3 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В структуре острых бактериальных инфекций, обуславливающих подавляющее число госпитализаций детей младшего возраста в стационар, преобладают болезни слизистых оболочек, прежде всего отиты и синуситы.

Таблица 4. Серотипы *S. pneumoniae* в жидкости среднего уха

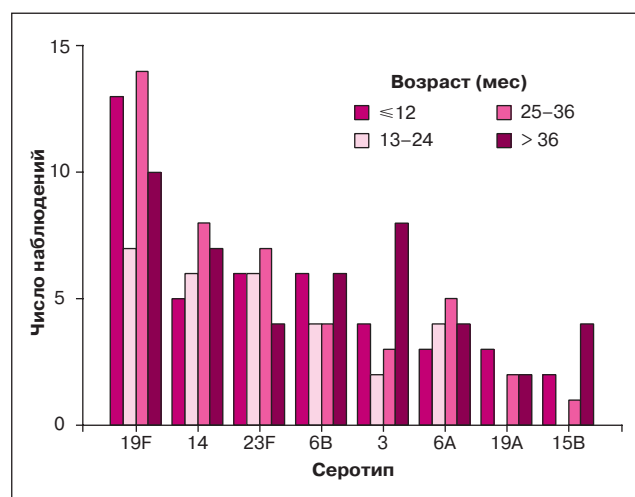
Серотип	n	%	Накопленный %
19F *#&	34	26,6	26,6
3 *	18	14,1	40,6
14 *#&	13	10,2	50,8
23F *#&	12	9,4	60,2
6B *#&	12	9,4	69,5
19A *	9	7,0	76,6
18C *#&	7	5,5	82,0
6A *	6	4,7	86,7
9V *#&	4	3,1	89,8
15C	3	2,3	92,2
7F *#	2	1,6	93,8
15B	2	1,6	95,3
4 *#&	2	1,6	96,9
18	1	0,8	97,7
8	1	0,8	98,4
13	1	0,8	99,2
39	1	0,8	100,0
Всего	128	100,0	-
Не типировали	5 (3,6%)	-	-
Нетипируемые	4 (2,9%)	-	-
Всего	137	-	-

Примечание. * — входит в состав 13-валентной вакцины; # — входит в состав 10-валентной вакцины; & — входит в состав 7-валентной вакцины.

В большинстве случаев эти респираторные заболевания не являются жизнеугрожающими, однако их преобладание еще раз свидетельствует, что это самая частая причина назначения антибиотиков детям. Острый средний отит повсеместно считается второй по частоте (после респираторных вирусных инфекций) болезнью детского возраста [19]. Вместе с тем столь высокая доля острых отитов как причина госпитализации детей может обсуждаться, разумеется, и с точки зрения целесообразности лечения таких пациентов в круглосуточном стационаре. Наше исследование в этой связи наглядно демонстрирует реальную педиатрическую практику в детских больницах Москвы: госпитализируются практически все, кто обращается в приемное отделение больницы; лечение мукозальных инфекций, не требующих обычно инфузионной терапии, длительно (до 7–10 дней) и осуществляется в стационарных условиях; тимпаноцентез является рутинной процедурой у пациентов со средним отитом и проводится практически всем больным с этим диагнозом. Такая практика существенно отличается от общепринятой в большинстве развитых стран и требует скорейшего пересмотра. Этот вывод относится к сфере организации здравоохранения, но очевиден при анализе полученной структуры госпитализаций.

Следует отметить также реальную практику назначения антибактериальной терапии детям с подозрением на острую бактериальную инфекцию на догоспитальном этапе. Антибиотик до взятия биоматериала в нашем исследовании получили 240 детей, из них 197 (82%) — на этапе приемного отделения или стационарного отделения до постановки диагноза и включения в исследование. Выбор антибактериального препарата в 50% случаев пришелся на цефалоспорины третьего поколения (преимущественно цефтриаксон) и в 33% случаев на цефалоспорины

Рис. 4. Возрастная структура серотипов *S. pneumoniae*, выделенных в назофарингеальных мазках



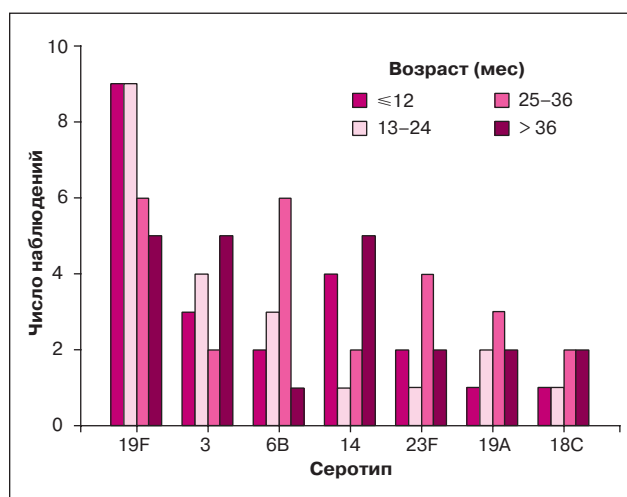
первого поколения (цефазолин). В амбулаторной практике при эмпирической антибиотикотерапии предпочтение отдается таким препаратам, как Сумамед и Супракс. В то же время, следует особо подчеркнуть, что основным антибиотиком, показанным сегодня при отитах, синуситах и пневмониях у детей, — амоксициллин — на догоспитальном этапе был эмпирически выбран врачами лишь в 8% случаев. Таким образом, в реальной практике медицинских учреждений Москвы при подозрении на острую бактериальную инфекцию у детей выбор антибактериального препарата не соответствует в большинстве случаев рекомендациям ВОЗ и международных руководств. Кроме того, преобладает парентеральное введение антибактериальных препаратов, хотя подавляющую долю средних отитов и пневмоний у детей можно вылечить при пероральном приеме амоксициллина [20]. Широкое применение антибиотиков и их нерациональный выбор способствуют росту резистентности *S. pneumoniae* к противомикробным препаратам [21–23].

Проведенное исследование показало, что *S. pneumoniae* является основным патогеном в структуре назофарингеального носительства у госпитализированных по поводу острой бактериальной инфекции детей младше 5 лет, а также ведущим бактериальным возбудителем острого среднего отита в этом возрасте. Данные о серотиповом разнообразии выделенного во всех этих случаях пневмококка определяют прогноз вакцинопрофилактики доступными в нашей стране пневмококковыми конъюгированными вакцинами (ПКВ).

При изучении инвазивных инфекций в нашем исследовании были выявлены серотипы 14, 23F, 3 и 15C. Распределение серотипов, ответственных за инвазивные пневмококковые инфекции, отличается от распределения неинвазивных серотипов. В Европе при этих инфекциях чаще других выделяются серотипы 14, 6B, 1, 19F, 23F [9, 13]. Серотипы 1 и 14, а также серотипы 3 и 5 относятся к наиболее вирулентным и чаще вызывают тяжелые пневмонии с плевритом и деструкцией, что отмечают как отечественные, так и зарубежные исследователи [9, 24, 25]. Серотипы 1 и 5 получили название эпидемических серотипов в связи с тем, что нередко вызывают вспышки пневмококковых инфекций в развивающихся странах.

Согласно результатам нашего исследования, при анализе назофарингеального носительства пневмококка преобладающими оказались серотипы 19F, 14, 23F, 3, 6A и 6B: они встречались в 3/4 всех случаев, причем наиболее высока доля серотипа 19F (> 20%). Разнообразие выде-

Рис. 5. Возрастная структура серотипов *S. pneumoniae*, выделенных в жидкости среднего уха



ленных серотипов *S. pneumoniae* в жидкости среднего уха было менее значимым (всего 17 серотипов против 24 в носоглотке). Среди них доминировали 19F, 3, 14, 23F, 6B, 19A (суммарно > 75%). Частота выявления 3 и 19A серотипов в жидкости среднего уха значительно превышала таковую при назофарингеальном носительстве.

Опыт массовой вакцинопрофилактики ПКВ во многих странах мира показывает существенное изменение серотипового спектра *S. pneumoniae*. Так, после введения вакцинации ПКВ7 серотипы пневмококков, входящие в состав данной вакцины, практически исчезли [26, 27]. Исследования, проведенные в НЦЗД РАМН в 2010 г., и представленные результаты настоящего проекта, показали, что по сравнению с 1990 г. спектр серотипов *S. pneumoniae* у носителей остался стабильным, претерпев незначительные изменения. Серотипы пневмококка, выделенные из респираторного тракта у больных острой внебольничной пневмонией, согласно российским исследованиям, как в 1990 г., так и в последние годы на 80% представлены одинаковой структурой, несколько различаясь в частоте отдельных штаммов в разные периоды [25, 28]. Изменение спектра распространенных серотипов пневмококка можно ожидать при введении массовой вакцинации в РФ.

Реальная эффективность применяемых пневмококковых вакцин может быть оценена, исходя из соответствия их состава серотипам *S. pneumoniae*, циркулирующим в конкретном регионе. При отсутствии эпидемиологических данных о циркулирующих в стране серотипах пневмококка не следует безоговорочно экстраполировать данные об их эффективности в других странах и регионах.

Основываясь на результатах нашего исследования, проведенного в Москве, при сравнении серотипов *S. pneumoniae*, входящих в состав 7-, 10- и 13-валентной вакцин, с серотипами, выделенными от носителей, совпадение спектра серотипов отмечено на 60,3% для ПКВ7, на 64,2% для ПКВ10 и на 94,5% для ПКВ13. При анализе структуры серотипов, выявленных из жидкости среднего уха у пациентов со средним отитом, совпадение спектра серотипов составило 65,8% для ПКВ7, 67,4% для ПКВ10 и 93,8% для ПКВ13. Эти данные получены в Москве.

Аналогичное по задачам масштабное исследование, проведенное в 8 федеральных округах РФ, показало существенно меньшее соответствие серотипов пневмококка при носительстве входящих в состав вакцин: 80,4; 80,7 и 84,6% для 7-, 10- и 13-валентной вакцин, соответственно [29]. Следует отметить, что в исследовании не определялись серотипы пневмококка, а только серо-

группы. В этом же исследовании соответствие серотипов, полученных из жидкости среднего уха, вакцинным было очень низким и составило 56,5; 56,5 и 66,7%, соответственно, для 7-, 10- и 13-валентной вакцин. Однако, данная структура базировалась на исследовании только лишь 39 штаммов. Для распространенных в РФ серотипов инвазивных пневмококковых инфекций предполагаемая эффективность вакцин может достигать 71,4; 92,8 и 100% для 7-, 10- и 13-валентной вакцин, соответственно [29]. В исследовании, проведенном у детей с острыми отитами и пневмониями в Санкт-Петербурге, ожидаемая эффективность ПКВ7 оценена как 75%, а ПКВ13 — как 95,1% [30], что сопоставимо с нашими данными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова Л.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания — серьезная проблема современного здравоохранения. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 5 (1): 7–12.
2. 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: 1405–16. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)60222-6.
3. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization — WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec*. 2007; 82: 93–104.
4. Centers for Disease Control and Prevention. 2009. Active Bacterial Core Surveillance Report. Emerging Infections Program Network, *Streptococcus pneumoniae*. 2008.
5. Simell B., Auranen K., Kayhty H. et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Rev Vaccines*. 2012; 11: 841–55.
6. Hausdorff W.P., Feikin D.R., Klugman K.P. Epidemiological differences among *Pneumococcal* serotypes. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5: 83–93.
7. Баранов А.А., Омеляновский В.В., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Результаты фармакоэкономического анализа применения пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины для профилактики пневмококковых инфекций у детей первых лет жизни в Российской Федерации. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6 (6): 6–10.
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. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 9 (1): 62–69.
9. 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.
10. Stratchounski L.S., Kretchikova O.I., Kozlov R.S., Reshedko G.K., Stetsiouk O.U., Tarasova G.D., Blochin B.M., Egorova O.A., Boyko L.M. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from healthy children in day-care centers: results of a multicenter study in Russia. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 196–200.
11. 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: 853–66.
12. 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: 2260–2.
13. Isaacman D.J., McIntosh E.D., Reinert R.R. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis*. 2010; 14: e197–209. Doi: 10.1016/j.ijid.2009.05.010.
14. Sa-Leao R., Nunes S., Brito-Avo A., Frazao N., Simoes A.S., Crisostomo M.I., Paulo A.C., Saldanha J., Santos-Sanches I., de Lencastre H. Changes in pneumococcal serotypes and antibiotype carried by vaccinated and unvaccinated day-care centre attendees in Portugal, a country with widespread use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15: 1002–7.

В заключении следует отметить, что приведенное исследование является одним из крупнейших в стране и представляет обширные сведения о распределении серотипов инвазивных пневмококков в России. Эти данные могут быть использованы в качестве отправной точки для мониторинга и оценки в будущем влияния вакцин ПКВ на эпидемиологию серотипов и антибиотикорезистентность *S. pneumoniae* в стране (после введения ПКВ в национальный календарь вакцинопрофилактики).

Благодарности: авторы выражают признательность врачам стационаров, участвовавших в проекте. Данное исследование было выполнено при поддержке гранта компании Pfizer.

15. Ho P.L., Chiu S.S., Chan M.Y., Ang I., Chow K.H., Lau Y.L. Changes in nasopharyngeal carriage and serotype distribution of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Hong Kong. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011; 71: 327–34.
16. Weil-Olivier C., van der Linden M., de Schutter I., Dagan R., Mantovani L. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: a European perspective. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 207. Doi: 10.1186/1471-2334-12-207.
17. 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: 1074–83.
18. Sharma D., Baughman W., Holst A., Thomas S., Jackson D., da Gloria Carvalho M., Beall B., Satola S., Jerris R., Jain S., Farley M.M., Nuorti J.P. Pneumococcal carriage and invasive disease in children before introduction of the 13-valent conjugate vaccine: comparison with the era before 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32: e45–53. Doi: 10.1097/INF.0b013e3182788fdd.
19. Vergison A., Dagan R., Arguedas A., Bonhoeffer J., Cohen R., Dhooze I. et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10 (3): 195–203. Doi:10.1016/S1473-3099(10)70012-8.
20. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses. 2nd ed. WHO. 2013.
21. Reinert R.R. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15 (Suppl. 3): 7–11.
22. Dagan R. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15 (Suppl. 3): 16–20.
23. Song J.H., Dagan R., Klugman K., Fritzel B. The relationship between pneumococcal serotypes and antibiotic resistance. *Vaccine*. 2012; 30: 2728–37.
24. Катосова Л.К., Сидорина Т.М., Батуро А.П., Сотникова Г.Д. Серотипы *S. pneumoniae* у детей, больных хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 1990; 2: 32–37.
25. 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. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 1990; 5: 23–28.
26. 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: 1074–83.
27. Weinberger D.M., Malley R., Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet*. 2011; 378: 1962–73.
28. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Катосова Л.К., Гречуха Т.А., Пинелис В.Г., Намазова-Баранова Л.С. Определение капсульных серотипов пневмококка методом мультиплексной ПЦР. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010; 2 (6): 6–10.
29. Козлов Р.С., Чагарян А.Н., Козлова Л.В., Муравьев А.А. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей до 5 лет в различных регионах Российской Федерации. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011; 2: 177–187.
30. Харит С.М., Сидоренко С.В., Рулева А.А. и др. Распространенность пневмококковых пневмоний и отитов у детей младшего возраста (предварительные данные). *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (6): 103–107.