

ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ (ЧАСТЬ 1)

Пневмококковые инфекции – это группа широко распространенных антропонозных болезней, вызываемых *Streptococcus pneumoniae*, представляющих актуальную проблему для практического здравоохранения во всех странах мира. По мнению экспертов ВОЗ, от пневмококковой инфекции ежегодно умирают около 1,6 млн. человек, из них от 700 тыс. до 1 млн. составляют дети в возрасте до 5 лет. Пневмококковая инфекция – одна из наиболее часто возникающих бактериальных инфекций у человека. Пневмококковые пневмонию, менингит и бактериемию расценивают как тяжелые, нередко жизнеугрожающие заболевания, представляющие серьезную проблему для здравоохранения и требующие интенсивного и дорогостоящего лечения.

Эта статистика главным образом отражает ситуацию в тех странах, где до настоящего времени не введена вакцинация детей от пневмококковой инфекции. Ежегодная частота инвазивных пневмококковых инфекций в этих регионах варьирует от 10 до 100 случаев на 100 тыс. населения. Так, пневмококк является главной причиной острых пневмоний у детей младше 2 лет, а каждая 200-я госпитализация детей до 5 лет связана с пневмококковой инфекцией или ее осложнениями.

Именно пневмококковая инфекция, по данным ВОЗ, является ведущей причиной смертности от управляемых с помощью вакцинопрофилактики инфекций.

Частота встречаемости, тяжесть клинических проявлений пневмококковой инфекции, высокая летальность, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, а также увеличение распространенности штаммов пневмококков, устойчивых к антимикробным агентам, определяют необходимость постоянного мониторинга возбудителей и расширения исследований в области лечения и профилактики пневмококковой инфекции.

Определение и терминология

Пневмококк является частью комменсальной флоры верхних дыхательных путей. Наряду с *Moraxellacatarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseriameningitidis*, *Staphylococcus aureus* и различными гемолитическими стрептококками, пневмококки колонизируют носоглотку. Чаще всего колонизация протекает бессимптомно, однако в ряде случаев может развиваться местная или системная инфекция.

С клинической точки зрения различают инвазивные и неинвазивные формы пневмококковой инфекции. К инвазивным относят заболевания, при которых пневмококк обнаруживается в стерильных в норме локусах – ликворе, крови, плевральной, перикардальной, синовиальной жидкости. Наиболее частыми формами инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ) в детском возрасте являются пневмония, менингит и скрытая бактериемия. Реже пневмококки становятся причиной эндокардита, перитонита, остеомиелита, септического артрита. К неинвазивным формам пневмококковой инфекции относят локально-очаговые поражения, такие как острый средний отит и риносинусит.

Патофизиология

Пневмококки представляют собой инкапсулированные ланцетовидные грамположительные диплококки. Бактерии передаются от человека человеку воздушно-капельным путем. Пневмококки могут вызывать заболевания либо путем прямого распространения с колонизированной поверхности слизистых оболочек (например, отит), либо попадая в органы и ткани гематогенным путем (например, менингит вследствие bacterиемии).

Пневмококки являются факультативными анаэробами, способны утилизировать широкий круг углеводов и замещенных соединений азота. Оптимальная температура размножения – 37°C, при температуре ниже 28°C и выше 42°C пневмококки не растут, оптимальная pH – 7,2–7,8. При первичном выделении клетки обычно окружены мощным типоспецифическим слоем полисахарида (капсулой), причисляемым к основным факторам вирулентности. Некапсулированные штаммы редко вызывают инфекцию. Кроме капсулы, выраженными биологическими свойствами обладает С-субстанция – холинсодержащая тейхоевая кислота, входящая в состав клеточной стенки пневмококков. Пневмококки синтезируют множество биополимеров, преодолевающих разнообразные системы защиты человека.

Пневмококк выявляется в носоглотке около 30% детей, проживающих в промышленно развитых странах, и до 80% детей из развивающихся стран. Любой пневмококковой инфекции предшествует колонизация носоглотки гомологичным штаммом. Кроме того, носительство пневмококка служит важным источником горизонтального распространения патогена в популяции. Скопление людей, например в больницах, детских учреждениях, казармах, способствует передаче пневмококков. С учетом того, что в детских сообществах наблюдается наиболее высокая частота носительства и теснота общения, именно эта возрастная группа является основным резервуаром и вектором горизонтальной диссеминации пневмококков. В связи с этим одна из стратегий, направленная на предотвращение пневмококковых инфекций, нацелена на профилактику носительства, особенно у детей.

Колонизация носоглотки пневмококками сопровождается умеренной воспалительной реакцией, которая купируется спонтанно.

Если пневмококк преодолевает защитные барьеры организма, то может вызвать локальные респираторные заболевания (ОСО, острый риносинусит, небактериальная пневмония) или попасть в кровоток с возможным развитием bacterиемии, сепсиса, менингита или очаговых инфекций (септический артрит, остеомиелит, эндокардит, инфекции мягких тканей, перитонит). Инфекция также может напрямую распространяться из носоглотки в ЦНС в случае наличия кохлеарных имплантов или ликвореи. Таким образом, факторами риска развития пневмококковых инфекций можно считать все ситуации, которые способствуют распространению пневмококков, колонизации ими слизистых оболочек и снижению эффективности местных и/или системных защитных механизмов макроорганизма.

К таким факторам относят:

- 1) возраст младше 2 лет (возрастные особенности продукции антител);

2) искусственное вскармливание;

3) скученность/посещение детских коллективов (повышенная частота вирусных инфекций, недостаток гигиены, потенциально повышенная передача пневмококков от человека к человеку);

4) холодное время года (с сентября/октября до апреля/мая с пиком в декабре-феврале), когда отмечается повышение частоты вирусных инфекций, играющих важную роль в колонизации слизистых оболочек дыхательных путей пневмококками и последующем развитии инфекции, а также пребывание детей в ДДУ и школах;

5) состояния с иммунной недостаточностью:

- анатомическая или функциональная аспления (включая гемоглобинопатии);
- дефекты продукции антител (врожденные иммунодефицитные заболевания, сопровождающиеся недостаточностью Т- и В-лимфоцитов, дефекты системы комплемента (в частности, дефицит С1, С2, С3 и С4-фракций), приобретенный общий переменный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, нефротический синдром и состояния с хронической почечной недостаточностью, состояния с необходимостью проведения лучевой и/или иммуносупрессивной и цитостатической терапии);
- нейтропении и дисфункции нейтрофилов;
- генетические вариации маннозо-связывающего лектина.

6) Сопутствующие заболевания без иммунной недостаточности:

- хронические болезни легких (в т. ч. бронхиальная астма);
- хронические заболевания сердца (пороки «синего» типа и заболевания с застойной сердечной недостаточностью);
- сахарный диабет;
- наличие кохлеарных имплантов;
- ликворея.

Кроме того, в последнее время появились данные, что риск пневмококковых инфекций повышен у детей с неврологическими нарушениями, включая эпилепсии и мышечные дистрофии.

Серотипы пневмококков

В настоящее время на основании химических различий в строении капсульных полисахаридов и способности иммунной системы кроликов распознавать эти различия путем выработки специфических антител выделены и описаны 93 серотипа пневмококка, имеющих различную степень патогенности. В то же время, большинство случаев пневмококковых инфекций обусловлено ограниченным количеством серотипов, но при этом их спектр имеет определенные отличия в разных странах. Так, в Северной Америке до введения вакцинации 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ7) 80% ИПИ были связаны с серотипами 4, 6В, 9В, 14, 18С, 19F и 23F (2000 г.). Мировая статистика свидетельствует, что в большинстве случаев ИПИ вызваны серотипами 14, 6В, 1, 23F, 5, 19F, 6А, 19А, 9V, 18С, 4, 3(2010 г.).

Кроме того, есть данные, что различные клинические формы пневмококковых инфекций связаны с определенными серотипами. Так, у детей младше 36 мес. ИПИ ассоциированы с серотипами 1, 5 и 12F, острый средний отит – с 1, 3, 5, 12F, 19А и 19F, конъюнктивит – с серотипом 3 и нетипируемыми штаммами. С другой стороны носительство серотипов 6А, 6В, 15А и нетипируемых пневмококков не сопровождается развитием отита.

Однако следует учесть, что изучение серотипового пейзажа пневмококков в разных странах мира носит неравномерный характер. Большинство исследований такого рода приходится на долю экономически развитых стран. В России, Украине и других странах постсоветского пространства современные публикации по этой теме остаются редкостью. Так, в России в последние годы было реализовано несколько проектов, направленных на уточнение современного серотипового пейзажа пневмококков. В целом, результаты этих исследований демонстрируют преобладание в актуальном спектре серогрупп 6, 14, 19, 23. К особенностям пейзажа пневмококков в России следует отнести сравнительно высокую долю серотипа 3 (до 10%). Число полученных и типированных в подобных исследованиях инвазивных изолятов пневмококка невелико и исчисляется несколькими десятками.

В 2014 году Л. И. Чернышова и соавт. опубликовали результаты изучения уровня назофарингеального носительства пневмококков у детей в Украине и распределения серотипов *S. pneumoniae*. Среди выделенных штаммов пневмококка 88,9% относились к капсульным, из которых идентифицировано 14 различных серотипов: 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 20, 23F. Доминировали серотипы 19F (26,1%), 6А/В (18,2%), 14 (11,4%) и 23F (5,7%).

С внедрением в 2000 г. в ряде стран массовой вакцинации ПКВ7 наблюдалось достоверное снижение частоты ИПИ, вызванных серотипами, включенными в вакцину (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F и 23F).

Однако с 2005 года постепенно частота ИПИ стала возрастать, при этом ведущими патогенами оказались серотипы, не включенные в вакцину и ранее редко встречавшиеся. Особую тревогу во многих странах вызвал рост частоты встречаемости изолятов серотипа 19А, которые отличаются множественной устойчивостью к антибиотикам. В период с 1999–2000 (период до вакцинации) по 2008–2009 г. (пост-ПКВ7 период) в США его доля выросла с 2 до 22%. С началом применения тринадцативалентной ПКВ в 2010 г., имеющей в своем составе, помимо включенных в ПКВ7, серотипы 1, 3, 5, 6А, 7F и 19А, этот рост прекратился.

Мониторинг серотипов пневмококка, вызывающих ИПИ, важен для разработки стратегий вакцинопрофилактики и оценки воздействия вакцин. Тем не менее, следует подчеркнуть, что имеющиеся данные о распределении серотипов пневмококка в странах постсоветского пространства касаются, в основном, носоглоточного носительства, поэтому не отражает в полной мере спектр серотипов, вызывающих инвазивные формы инфекций (относительный риск прогрессирования от носительства к инвазивным инфекциям сильно отличается у пневмококков разных серотипов). Сложности верификации инвазивных пневмококковых инфекций у нас можно объяснить отсутствием рутинной практики взятия крови на посев у детей с подозрением на бактериемию и менингит, а также тем, что даже если посев крови назначают, то забор материала чаще всего осуществляется уже после начала антибактериальной терапии.

Резистентность к б-лактамным антибиотикам

С начала 90-х годов повсеместно отмечается рост резистентности пневмококков к пенициллину. Резистентность к пенициллину у пневмококков имеет хромосомное происхождение и в основном обусловлена качественными и количественными

модификациями пенициллин-связывающих белков (ПСБ) -1а, -2а, -2b и 2х. Эти изменения возникают вследствие мутаций с трансформацией и рекомбинацией ДНК пневмококков и ДНК комменсальных стрептококков носоглотки.

Пневмококки считаются чувствительными к пенициллину, если минимальная ингибирующая концентрация (МИК) препарата для них составляет 0,06 мкг/мл и менее, умеренно резистентными – при МИК 0,1–1 мкг/мл и резистентными при МИК 2 мкг/мл и более.

Снижение чувствительности пневмококков к пенициллину сопровождается также и резистентностью другим b-лактамам, но выраженной в различной степени. Так, пенициллин-резистентные пневмококки будут нечувствительны и к оксациллину, цефуроксиму, цефиксиму, цефаклору, цефотетану, цефоперазону и пиперациллину.

Но в то же время, умеренно резистентные к пенициллину пневмококки сохраняют чувствительность к амоксициллину, цефотаксиму, цефтриаксону и пенемам.

Такая разница объясняется различиями в структуре молекул b-лактамных антибиотиков.

Во многих случаях резистентные к b-лактамам пневмококки оказываются мультирезистентными, т. е. нечувствительными и к антибиотикам других классов, включая макролиды, тетрациклин, хлорамфеникол или триметоприм/сульфаметоксазол. При этом перекрестная резистентность пневмококков к антибиотикам других групп возрастает по мере увеличения МИК пенициллина. Мультирезистентными чаще всего оказываются пневмококки серотипа 14 и серогрупп 6, 9, 19 и 23.

Для определения чувствительности пневмококков к пенициллину в качестве скринингового теста используется определение чувствительности к оксациллину дисковым методом (1 мг). Если диаметр зоны подавления роста пневмококка оказывается 19 мм и более, изолят считается пенициллин-чувствительным, если же зона подавления роста меньше 19 мм, то для данного изолята следует определить МИК пенициллина, амоксициллина, цефтриаксона или любого другого b-лактамного антибиотика, предназначенного для лечения. Для лечения пневмококкового менингита чувствительность к цефтриаксону и цефотаксиму документируется по МИК 0,5 мкг/мл и менее, умеренная резистентность – если МИК равна 1 мкг/мл, высокая резистентность – при МИК 2 мкг/мл и более. Для лечения пневмококковых инфекций без менингита аналогичные контрольные точки составляют $1/2^{3/4}$ мкг/мл.

Эпидемиология

Как уже указывалось, пневмококковые инфекции – самые распространенные бактериальные инфекции в мире. Заболеваемость ими наиболее высока у детей младше 2 лет и взрослых старше 65 лет и существенно различается в разных странах, а также в зависимости от индивидуального уровня здоровья и сезона (см. Факторы риска). Так, среди детей младше 2 лет частота ИПИ может варьировать от 100 случаев на 100 000 населения в Финляндии до 1000/100 000 случаев среди австралийских аборигенов. После 5 лет частота пневмококковых инфекций значительно снижается. Несмотря на повышенный риск инфекций, *Streptococcus pneumoniae* у детей с определенными коморбидными состояниями, основную массу заболевших представляют в целом здоровые дети. Мальчики в 1,5 раза чаще переносят пневмококковые инфекции.

Продолжение в следующем номере.