

2006–2011 metais paplitusių *Streptococcus pneumoniae* serotipų, kurie sukėlė invazines infekcijas vaikams iki 5 metų, analizė

ANALYSIS OF *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* SEROTYPES THAT CAUSED INVASIVE INFECTIONS IN CHILDREN UNDER 5 YEAR OLD IN 2006–2011

Aistė Dainauskaitė

Nacionalinė visuomenės sveikatos priežiūros laboratorija

Jolanta Miciulevičienė

Nacionalinė visuomenės sveikatos priežiūros laboratorija
Higienos institutas

Miglė Janulaitienė

Nacionalinė visuomenės sveikatos priežiūros laboratorija

Algirdas Griškevičius

Nacionalinė visuomenės sveikatos priežiūros laboratorija

Raktažodžiai: *Streptococcus pneumoniae*, invazinė infekcija, serotipas.

Santrauka

Streptococcus pneumoniae sukeliama susirgimai yra vakcinomis valdomos užkrečiamosios ligos. Visi pneumokokų serotipai gali sukelti sunkias infekcijas žmonėms, tačiau tik nedaugelis jų sukelia invazines ligas. Taigi tikslinga žinoti dažniausiai pasitaikančius *Streptococcus pneumoniae* serotipus šalyje, kurie sukelia invazines infekcijas vaikams iki 5 metų.

Ištyrę 45 invazines *Streptococcus pneumoniae* padermes, gautas iš mikrobiologinius tyrimus atliekančių Lietuvos laboratorijų, 2006–2011 metais nustatėme, kad dažniausiai pasitaikantys serotipai buvo 23F, 14, 6B, 1, 18C. Visi dažniausiai nustatyti invazinių *Streptococcus pneumoniae* serotipai įeina į 10-valentę ir 13-valentę pneumokokų konjuguotas vakcinas.

Įvadas

Streptococcus pneumoniae – plačiai visuomenėje paplitusi streptokokų (*Streptococcus*) genties bakterijų rūšis. Ši bakterija dažnai sukelia sunkias invazines ligas, tokias kaip meningitas, sepsis, plaučių uždegimas. Taip pat sukelia viršutinių kvėpavimų takų infekcijas: vidurinės ausies ir prienosinių ančių uždegimą [1, 2]. Pneumokokinė infekcija yra viena pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių pasaulyje, ypač tarp vaikų, jaunesnių nei 5 metai [2], vyresnio amžiaus žmonių, taip pat asmenų, turinčių imuninės sistemos nepakankamumą.

Pasaulinės sveikatos organizacijos duomenimis, kasmet nuo pneumokokinės infekcijos miršta 1,6 mln. žmonių, iš kurių 0,7–1 mln. sudaro jaunesni nei 5 metai vaikai [3]. *Streptococcus pneumoniae* sukeliama infekcinė ligos yra vakcinomis valdomos užkrečiamosios ligos, todėl nuolatinis pneumokokų stebėjimas, vakcinų kūrimas ir žmonių vakcinacija leidžia sumažinti šių infekcijų paplitimą.

99 proc. invazinių pneumokokinių ligų (IPL) sukelia *Streptococcus pneumoniae* padermės, turinčios polisacharidinę kapsulę. Retais atvejais pasitaiko *Streptococcus pneumoniae* padermių, kurios neturi polisacharidinės kapsulės, tačiau gali sukelti IPL. Polisacharidinė kapsulė yra pagrindinis *Streptococcus pneumoniae* virulentiškumo veiksnys ir pagrindinis antigenas, pagal kurį nustatomi *Streptococcus pneumoniae* padermių serotipai [4]. Šiuo metu žinomi 92 skirtingomis imunologinėmis ir epidemiologinėmis savybėmis pasižymintys pneumokokų serotipai [5]. Vieni serotipai dažniau sutinkami sveikų žmonių, nešiojančių pneumokokus, nosiaryklėje, kiti sukelia neinvazines ligas, tretį labiau linkę sukelti invazines ligas. Invazinių *Streptococcus pneumoniae* serotipų paplitimas skirtingo amžiaus asmenims skirtingose populiacijoje yra nevienodas. Mokslinių tyrimų duomenimis nustatyta, kad 13 skirtingų *Streptococcus pneumoniae* serotipų sukelia daugiau kaip 75 proc. vaikų IPL. Dažniausi *Streptococcus pneumoniae* padermių serotipai, kurie sukelia IPL mažiems vaikams,

Naujienos apie PNEUMOKOKINES VAKCINAS, skirtas VAIKAMS

Tiesiogiai iš 2012 metų Europos pediatrijos infekcinių ligų konferencijos (ESPID):



Keith P. Klugman, MBBCh, PhD
Atlanta, Džordžija, JAV



Dimitrios A. Kafetzis, MD
Atena, Graikija



Federico Martín-Torres, MD, PhD
Santjago de Kompostela, Ispanija



Maria Catalina Perez, MD
Montevideo, Urugvajus



David Greenberg, MD
Beer Ševa, Izraelis



Stefanos Mantagos, MD
Patal, Graikija



Juan J. Picazo, MD, PhD
Mahridas, Ispanija



Mark Peter Gerard van der Linden, MD
Ašternas, Vokietija

Jei norite sužinoti daugiau apie pneumokokines vakcinas, skirtas vaikams, pažiūrėkite specialią programą: www.medscape.org/lecture/pneumococcal-disease-children

Ron Dagan ir pasaulinė ekspertų grupė aptaria konjuguotų vakcinų poveikį pneumokokinės infekcijos prevencijai tarp vaikų



Ron Dagan, MD
Beer Ševa, Izraelis



Keith P. Klugman, MBBCh, PhD
Atlanta, Džordžija, JAV



Juan J. Picazo, MD, PhD
Mahridas, Ispanija



Maria Catalina Perez, MD
Montevideo, Urugvajus



Cheng-Hoon Chin, MD, PhD
Tajpejus, Tairvanas

Peržiūrėkite internetinę mokymų programą: www.medscape.org/interview/pneumococcal-disease-13

TIKSLINE AUDITORIJA

Programa skirta infekcinių ligų specialistams, pediatrams, internistams, bendrosios praktikos gydytojams bei kitiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie prižiūri kūdikius ir mažus vaikus.

TIKSLAS

Programos tikslas yra supažindinti sveikatos priežiūros specialistus, ypač gydančius pacientus, kuriems yra invazinė pneumokokinės infekcijos rizika, apie konjuguotas vakcinas pneumokokinės infekcijos prevencijai kūdikiams ir vaikams.

EDUKACINIAI UŽDAVINIAI

Baigę programą dalyviai galės:

- Apibūdinti *Streptococcus pneumoniae* epidemiologijos pokyčius bei jų galimą poveikį siekiant užkirsti kelią pneumokokinėi infekcijai vaikams (nuo 6 sav. iki 6 metų).
- Diskutuoti apie šiuo metu prieinamas konjuguotas pneumokokines vakcinas, naudojamas vaikams.
- Apžvelgti naujausius duomenis, susijusius su plataus spektro konjuguotomis pneumokokinėmis vakcinomis vaikams.

Norint dalyvauti Medscape internetinėje mokymų programoje, prieš tai būtina registruotis:

1. Nueikite į interneto svetainę: <https://profreg.medscape.com/pr/registration.do>.
2. Užpildykite visus pslapyje nurodytus laukelius. Medscape yra nemokamas medicininės informacijos šaltinis internete, o jūsų registracija šiame puslapyje galios neribotą laiką.
3. Jei esate gydytojas, prašome registruotis pasirinktą tiriamą variantą iš siūlomų. Medscape veikia vidinė registracijos tvirtinimo programa, todėl jums reikia nurodyti savo kvalifikaciją.
4. Jei nesate gydytojas, prašome pasirinkti variantą „Klientas / kitas“.

Jei norite sužinoti daugiau apie pneumokokines vakcinas, skirtas vaikams, pažiūrėkite specialias programas:

www.medscape.org/lecture/pneumococcal-disease-children

www.medscape.org/interview/pneumococcal-disease-13

Šią edukacinę programą remia



Šios edukacinės programos turinys buvo sudarytas WebMD, LLC

!Programa anglų kalba, tačiau yra galimybė pasirinkti titrus rusų kalba.

Medscape
EDUCATION

įvardijami kaip serogrupės, t. y. 6, 18, 19 ir 14, 23F serotipai [6].

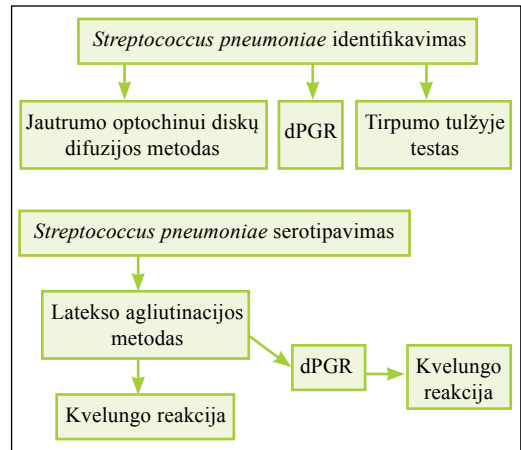
Vakcinos laikomos vienu didžiausių žmonijos laimėjimų. Tai būtina sveikatos priežiūros sudedamoji dalis, padedanti apsaugoti įvairaus amžiaus asmenis nuo infekcinių ligų, jų komplikacijų ir mirčių. Skiepijimas nuo užkrečiamųjų ligų – tai ne tik priemonė apsaugoti asmenį nuo užkrečiamosios ligos, bet ir svarbus kiekvienos šalies ekonominio, socialinio vystymosi veiksnys.

Pneumokokinės vakcinos yra kelių rūšių ir skiepijimas jomis priklauso nuo asmens amžiaus bei šalyje cirkuliuojančių *S. pneumoniae* serotipų [7, 8, 9, 10]. Mažų vaikų vakcinacijai nuo pneumokokinės infekcijos naudojamos konjuguotos vakcinos: 10-valentė ir 13-valentė, kuriomis galima skiepyti kūdikius ir vaikus nuo 6 savaičių iki 5 metų amžiaus.

Šalyse, kuriose įvesta visuotinė vakcinacija ir atliekama nuolatinė pneumokokų kontrolė, stebimas reikšmingas invazinių pneumokokinės ligų skaičiaus sumažėjimas [2]. Kadangi vakcinos yra riboto valentingumo, tikslinga žinoti šalyje cirkuliuojančius pneumokokų serotipus.

Darbo tikslas. Nustatyti *Streptococcus pneumoniae* serotipus, kurie 2006–2011 metais sukėlė invazines infekcijas vaikams iki 5 metų.

Tyrimų medžiaga ir metodai. Tyrimai atlikti Nacionalinėje visuomenės sveikatos priežiūros laboratorijoje (NVSPL). Tyrimams buvo naudojamos 2006–2011 metais iš klinikinės medžiagos (kraujo arba smegenų skysčio) išskirtos *Streptococcus pneumoniae* padermės. Iš viso tirta 45 *Streptococcus pneumoniae* padermės (vaikų amžius – nuo gimimo iki 5 metų). Nuo 2006-ųjų birželio iki 2009 metų birželio kultūros tyrimams buvo paimtos iš Europos atsparumo antimikrobiniams vaistams priežiūros tinklo (EARS-Net) NVSPL kultūrų banko. Šiuo laikotarpiu iš viso gauta 16 *Streptococcus pneumoniae* padermių iš 5 mikrobiologinius tyrimus atliekančių laboratorijų, esančių Vilniaus, Kauno, Šiaulių, Panevėžio, Alytaus miestuose. Nuo 2009 metų birželio kultūros buvo gautos vykdančios EARS-Net ir 2009 metų gegužės 21 dienos ministro įsakymo Nr. V-385 Dėl patogeninių



1 pav. Bakteriologinių tyrimų metodų algoritmas

bakterijų, nustatytų asmens ir visuomenės sveikatos priežiūros įstaigų laboratorijose, identifikavimo ir tipavimo tvarkos aprašo patvirtinimo reikalavimus [11]. Šiuo laikotarpiu iš viso gautos 29 padermės iš 6 mikrobiologinius tyrimus atliekančių laboratorijų, esančių Vilniaus, Kauno, Klaipėdos, Šiaulių, Panevėžio miestuose.

Streptococcus pneumoniae padermių identifikavimas buvo atliekamas jautrumo optochinui diskų difuzijos metodu, tirpumo tulžyje testu, dauginės polimerazės grandininės reakcijos metodu (1 pav.).

Streptococcus pneumoniae padermių serotipavimas buvo atliekamas latekso agliutinacijos, kvelungo reakcijos ir dauginės polimerazės grandininės reakcijos metodais (1 pav.).

Tyrimų rezultatai

Nustatėme invazinių *Streptococcus pneumoniae* padermių serotipų pasiskirstymą pagal vaikų, kuriems buvo išskirtos invazinės *Streptococcus pneumoniae* padermės, amžių. Ligoniai buvo suskirstyti į 2 amžiaus grupes: nuo gimimo iki 2 metų ir nuo gimimo iki 5 metų.

2006–2011 metais į NVSPL buvo atsiųstos 45 *Streptococcus pneumoniae* padermės, sukėlusios invazines infekcijas vaikams nuo gimimo iki 5 metų, iš kurių 30 išskirta vaikams iki 2 metų.

Vaikų grupėje nuo gimimo iki 2 metų ištyrę 30 invazinių *Streptococcus pneumoniae* padermių

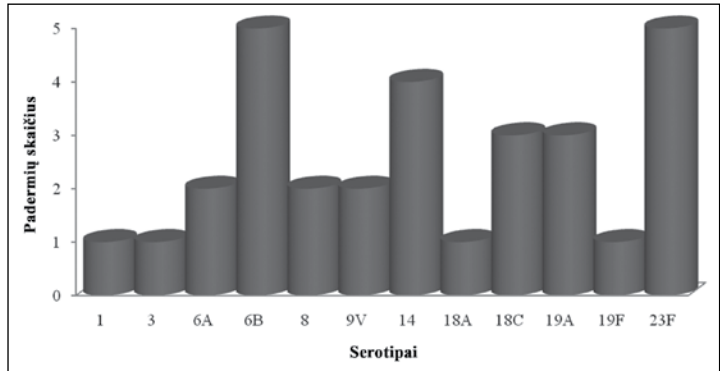
nustatė: 6B serotipo 5 (16,7 proc.) padermes, 23F serotipo 5 (16,7 proc.) padermes, 14 serotipo 4 (13,3 proc.) padermes, 18C serotipo 3 (10 proc.) padermes, 19A serotipo 3 (10 proc.) padermes ir kt. (2 pav.).

Vaikų grupėje nuo gimimo iki 5 metų ištyrė 45 invazines *Streptococcus pneumoniae* padermes nustatė 23F serotipo 8 (17,8 proc.) padermes, 14 serotipo 6 (13,3 proc.) padermes, 6B serotipo 5 (11,1 proc.) padermes, 1 serotipo 4 (8,9 proc.) padermę, 18C serotipo 4 (8,9 proc.) padermes ir kt. (3 pav.).

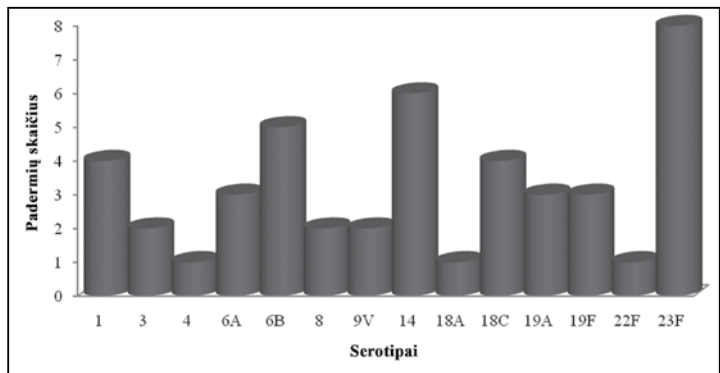
Tyrimų rezultatų aptarimas

Lietuvoje invazinių *Streptococcus pneumoniae* padermių serotipai nustatyti pirmą kartą. Iš viso nustatyta 14 skirtingų serotipų.

Ligonių grupėje nuo gimimo iki 5 metų dažniausiai pasitaikantys invaziniai *Streptococcus pneumoniae* padermių serotipai buvo 23F, 14, 6B, 1, 18C. Mokslinių tyrimų duomenimis, invazinių *Streptococcus pneumoniae* padermių serotipai yra specifiniai atskirai populiacijai [7, 12, 13, 14]. Pavyzdžiui, Lenkijoje dažniausiai pasitaikantys invazinių *Streptococcus pneumoniae* serotipai jaunesniems nei 5 metų vaikams buvo 14, 6B ir 19F [1]. Čekijos Respublikoje dažniausiai pasitaikantys invazinių *Streptococcus pneumoniae* serotipai jaunesniems nei 6 metų vaikams – 6B, 14, 23F, 19F, 9V, 18C, 1, 6A [12]. 2010 metais H. L. Johnson su kolegomis atlikus išsamią literatūros apžvalgą ir apibendrinus vaikų, jaunesnių nei 5 metų, dažniausiai paplitusius invazinių *Streptococcus pneumoniae* padermių serotipus, nustatyta, kad daž-



2 pav. Invazinių *Streptococcus pneumoniae* serotipų dažnis vaikų grupėje nuo gimimo iki 2 metų



3 pav. Invazinių *Streptococcus pneumoniae* serotipų dažnis vaikų grupėje nuo gimimo iki 5 metų

niausiai vaikų IPL sukėlė 7 serotipai, t. y. 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F [15]. Vilniuje atlikto tyrimo, kuriame buvo tiriama streptokokų paplitimas 2–7 metų vaikų nosiaryklėje, duomenimis, dažniausiai vyraujantys invaziniai pneumokokų serotipai buvo 23F, 19A, 19F [16].

Iš visų nustatytų invazinių pneumokokų serotipų 73 proc. sudarė pneumokokų serotipai, kurie įeina į 10-valentę pneumokokų konjuguotą vakciną ir 91 proc. sudarė serotipai, kurie įeina į 13-valentę pneumokokų konjuguotą vakciną. Šioje amžiaus grupėje taip pat buvo nustatyti serotipai, kurie neįeina į konjuguotas pneumokokines vakcinas: 8, 18A, 22F.

Pasaulio Sveikatos Organizacija (PSO) išskiria vaikus iki 2 metų amžiaus, kaip turinčius didžiausią riziką susirgti pneumokokine

infekcija, todėl ir mes savo tyrime išskyrėme šią amžiaus grupę. Nustatėme, jog nuo gimimo iki 2 metų amžiaus ligonių grupėje dažniausiai pasitaikantys invaziniai *S. pneumoniae* padermių serotipai buvo 6B, 23F, 14, 18C, 19A. Iš visų nustatytų invazinių pneumokokų serotipų 70 proc. sudarė pneumokokų serotipai, kurie įeina į 10-valentę pneumokokų konjuguotą vakciną ir 90 proc. sudarė serotipai, kurie įeina į 13-valentę pneumokokų konjuguotą vakciną. Šioje amžiaus grupėje buvo nustatyti serotipai, kurie neįeina į konjuguotas pneumokokines vakcinas: 8, 18A.

Apibendrinimas

Įvertinus *Streptococcus pneumoniae* serotipus, kurie sukėlė invazines infekcijas vaikams iki 5 metų, nustatyta, kad 2006–2011 metais

dažniausiai buvo paplitusios 23F, 14, 6B, 1, 18C serotipų invazinės *Streptococcus pneumoniae* padermės. Visi dažniausiai nustatyti invaziniai *Streptococcus pneumoniae* padermių serotipai įeina į 10-valentę ir 13-valentę pneumokokų konjuguotas vakcinas. ■

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, invasive infection, serotype.

Summary

Streptococcus pneumoniae infections are vaccine – preventable diseases. Although all serotypes may cause serious disease in human, a relatively limited number of serotypes cause the majority of invasive pneumococcal disease. Therefore, it is appropriate to know the most common *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive infections in children under 5 years of age in the country.

After investigation of 45 *Streptococcus pneumoniae* strains, collected from the microbiology laboratories in Lithuania in 2006 – 2011 year, we found that the most common serotypes were 23F, 14, 6B, 1, 18C. All, the most common invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes included in the 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines.

Literatūra

1. Skoczynska A, Sadowy E, Bojarska K et al. The current status of invasive pneumococcal disease in Poland. J The Edward Jenner Society The International Society for Vaccines 2010, 29(11): 2199-2205.
2. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. J The Lancet 2009; 374(9693): 893-902.
3. WHO. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. Weekly Epidemiological Record 2007; 12(82): 93–104.
4. Weinberger DM, Dagan R, Givon-Lavi N, Regev-Yochay G, Malley R, Lipsitch M. Epidemiologic evidence for serotype-specific acquired immunity to pneumococcal carriage. J Infectious Diseases 2008; 197(11): 1511–1518.
5. Bratcher PE, Park IH, Hollingshead SK, Nahm MH. Production of a unique pneumococcal capsule serotypes belonging to serogroup 6. J Microbiology 2009; 155: 576–583.
6. Lynch JP, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae*: Molecular Epidemiology: Importance of Serotypes. J Semin Respir Crit Care Med 2009; 30(2): 189–209.
7. Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. Temporal Variations among Invasive Pneumococcal Disease Serotypes in Children and Adults in Germany (1992–2008). J International Journal of Microbiology 2010; ID 874189: 15.
8. Nuorti JP, Whitney CG. Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. Recommendations and Reports Center for Disease Control and Prevention 2010; 59(RR11): 1–18.
9. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, Farley MM, Jorgensen JH, Lexau CA, Petit S, Reingold A, Schaffner W, Thomas A, Whitney CG, Harrison LH. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis. J The New England Journal of Medicine 2009; 360: 244–256.
10. Reinert RR, Paradiso P, Fritzell B. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe. J Vaccines 2010; 9(3): 229–236.
11. 2009 m. gegužės 21 d. ministro įsakymas Nr. V-385 „Dėl patogeninių bakterijų, nustatytų asmens ir visuomenės sveikatos priežiūros įstaigų laboratorijose, identifikavimo ir tipavimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ (Žin., 2009, Nr. 63-2512).
12. Zemlickova H, Jakubu V, Urbaskova P, Motlova J, Musilek M, Adamkova V. Serotype-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in Czech children. J Medical Microbiology 2010; 59: 1079–1083.
13. Klemets P. Invasive Pneumococcal Infections in Finland before Routine Use of Conjugate Vaccines: Opportunities for Prevention. Helsinki, Finland 2009: 29–33.
14. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Gimenez MJ, Aragones-Fenoll L, Hanquet G, Casal J, Tarrago D. Temporal Trends of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Serotypes and Antimicrobial Resistance Patterns in Spain from 1979 to 2007. J Clinical Microbiology 2009; 47(4): 1012–1020.

Visas literatūros sąrašas redakcijoje