

Nosicielstwo *Streptococcus pneumoniae* a rozwój choroby pneumokokowej

Streptococcus pneumoniae carriage and pneumococcal disease

IZABELA KORONA-GŁOWNIAK^{1/}, ARTUR NIEDZIELSKI^{2/}

^{1/} Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej z Pracownią Diagnostyki Mikrobiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

^{2/} Pracownia Otoneurologii III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streptococcus pneumoniae (pneumokok) pozostaje wciąż jednym z najważniejszych patogenów powodującym wysoką zachorowalność i śmiertelność na świecie, zwłaszcza u małych dzieci i ludzi w podeszłym wieku. Pneumokok posiada szeroki wachlarz czynników chorobotwórczości, z których najważniejsza jest wielocukrowa otoczka, której zróżnicowanie strukturalne jest podstawą klasyfikacji pneumokoków na ponad 90 typów serologicznych. Nosicielstwo tego drobnoustroju w jamach nosa i gardła może sprzyjać zapoczątkowaniu choroby, jak również jest źródłem rozprzestrzeniania się pneumokoków w populacji. Mimo, że związek pomiędzy nosicielstwem a rozwojem choroby nie został jeszcze dobrze poznany, badania wskazują, że zarówno miejscowe jak i inwazyjne infekcje pneumokokowe są wywoływane przez serotyp, który wcześniej skolonizował błonę śluzową górnych dróg oddechowych. Naturalna odporność gospodarza, budowana przeciwko pneumokokom jest w dużej mierze zależna od powstania przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom otoczkowym, jakkolwiek ostatnie badania wskazują również na znaczenie antygenów białek powierzchniowych tej bakterii w protekcji przeciwko nosogardłowej kolonizacji oraz chorobom inwazyjnym.

Słowa kluczowe: *Streptococcus pneumoniae*, nosicielstwo, choroba pneumokokowa, otoczka jako główny czynnik wirulencji

Streptococcus pneumoniae is a major cause of morbidity and mortality worldwide. The virulence of this bacterium is dependent on numerous virulence factors, but polysaccharide capsule is the most important, and differences in the composition of the capsule are the basis for the classification of pneumococci into more than 90 serotypes. Nasopharyngeal carriage of pneumococcus precedes disease and is the source of pneumococcal spread between people. Although the relationship between carriage and disease is not well understood, evidences suggest that local or invasive infection is caused by serotypes that bind to the epithelial surface of the respiratory tract. Natural immunity to the pneumococcus was largely mediated by antibodies to the polysaccharide capsule. However, last studies of human carriage have implicated a range of surface protein antigens in protection against both nasopharyngeal colonization and invasive disease.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, carriage, capsule as an important virulence factors, pneumococcal disease

© Otorinolaryngologia 2013, 12(1): 1-7

www.mediton.pl/orl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. farm. Izabela Korona-Głowniak
Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej z Pracownią Diagnostyki Mikrobiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Chodźki 1, 20-093 Lublin
e-mail: iza.glowniak@umlub.pl

Wprowadzenie

Choroba pneumokokowa, wywołwana przez bakterię *Streptococcus pneumoniae* (zwaną pneumokokiem), jest jedną z najczęstszych przyczyn zachorowań i śmiertelności dzieci na świecie. Pneumokok jest zdolny do infekcji większości tkanek ciała, stąd ponad 30 różnych jednostek chorobowych

może być związanych z chorobą pneumokokową. *S. pneumoniae* jest odpowiedzialny za zakażenia nieinwazyjne, związane z błonami śluzowymi, tj. zapalenie zatok obocznych nosa (*sinusitis*), zapalenie ucha środkowego (*otitis media*), oraz zapalenie płuc (*pneumonia*), jak również jest głównym czynnikiem etiologicznym poważnych inwazyjnych chorób, za-

liczanych do Inwazyjnej Choroby Pneumokokowej (IChP), jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (meningitis) oraz bakteriemia/sepsa. Zapalenie płuc, mimo, że nie jest chorobą inwazyjną, gdy w 40-50% przypadków przebiega z bakteriami jest raportowane jako IChP. Zapalenie ucha środkowego oraz zatok, chociaż nie zagrażają życiu bezpośrednio, mogą powodować ciężkie i chroniczne powikłania i stanowią jeden z głównych problemów zdrowia publicznego na świecie [1,2].

Sytuacja epidemiologiczna choroby pneumokokowej w Polsce i na świecie

Globalna liczba przypadków choroby pneumokokowej u dzieci do 5 roku życia jest szacowana na 14,5 mln rocznie, z których ponad 800 tysięcy kończy się śmiercią. Największa liczba przypadków jest obserwowana w krajach rozwijających się, głównie w Afryce i Azji Południowowschodniej, gdzie również notuje się 90% zgonów dzieci w wyniku choroby pneumokokowej [3]. Natomiast w krajach rozwiniętych najczęstszą przyczyną wizyt u lekarzy pediatrów jest zapalenie ucha środkowego.

Ocenia się, że w Stanach Zjednoczonych pneumokoki odpowiedzialne są za 3 tys. przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, 34 tys. przypadków bakteriemii, 175 tys. przypadków zapalenia płuc i 7 mln przypadków zapaleń ucha środkowego rocznie. Z powodu IChP umiera rocznie 5 tys. osób [3,4]. W Europie notuje się co roku około 260 tys. zachorowań o etiologii pneumokokowej u dzieci poniżej 5 roku życia, z których około 15 tys. kończy się śmiercią [3].

W Polsce, z badań przeprowadzonych w Centrum Zdrowia Dziecka w latach 1999-2002, pneumokoki były odpowiedzialne za 40% zapaleń zatok, 44% zapaleń ucha, 61% zapaleń płuc i 34% innych schorzeń górnych dróg oddechowych [5]. Natomiast dane Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Bakteryjnych Zapaleń Ośrodkowego Układu Nerwowego wskazują, że w latach 1997-2002 *S. pneumoniae* był odpowiedzialny za 23% ropnych zakażeń opon mózgowo-rdzeniowych [6]. Dopiero w 2005 roku Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny po raz pierwszy umieścił w meldunkach epidemiologicznych liczbę zgłoszonych przypadków inwazyjnych zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae*: zapalenie opon i/lub mózgu (B95.3/G04.2; G00.1), posocznica (A40.3), zapalenie płuc (J13), inna określona i nie określona (B95.3). W 2005 roku zgłoszono 176 przypadków pneumokokowej choroby inwazyjnej, w tym 111 to zapalenia opon i/lub mózgu; w 2006 roku zostało zgłoszonych 210 przypadków ogółem, w tym 116 to zapalenia opon

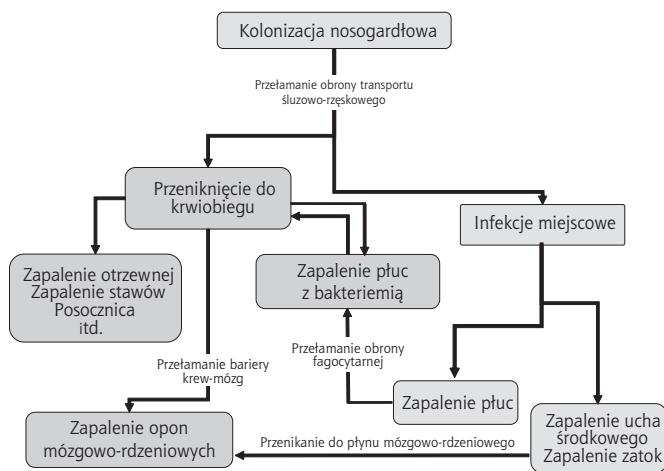
i/lub mózgu, natomiast w latach 2010, 2011 i 2012 zostało zgłoszonych odpowiednio 364, 430 i 359 przypadków pneumokokowej choroby inwazyjnej (IPD) (zapadalność na 100 tys. osób odpowiednio 0,95, 1,12 i 0,93), włączając 180, 192 i 140 przypadki zapalenia opon i/lub mózgu. Dane te podawane są z zastrzeżeniem, że są niepełne, ale wzrastająca z roku na rok liczba rejestrowanych zachorowań, prawdopodobnie świadczy, że coraz więcej przypadków jest zgłaszanych [7].

Kolonizacja nosogardłowa *Streptococcus pneumoniae* a zakażenie i rozwój choroby

Głównym naturalnym rezerwuarem *S. pneumoniae* jest człowiek. Pomiędzy poszczególnymi osobami bakterie są przenoszone drogą kontaktu bezpośredniego oraz drogą powietrzno-kropelkową. Częstość nosicielstwa może być bardzo różna i jest uwarunkowana wieloma czynnikami, z których najistotniejszymi są wiek, częstość kontaktów z nosicielami, warunki socjoekonomiczne (odżywianie, sytuacja mieszkaniowa, niska higiena, wielkość rodziny, liczba rodzeństwa), działanie czynników uszkadzających nabłonek dróg oddechowych (czynne i bierne palenie, przebyte infekcje wirusowe), a także pora roku. Najwyższą częstość kolonizacji pneumokokami obserwuje się u dzieci do lat 5 (35-60%); stopniowo maleje ona z wiekiem. U dzieci ze szkół podstawowych wykrywana jest kolonizacja w 29-35%, a u młodzieży i dorosłych od 9-25%. Częstość nosicielstwa może być wyższa od przeciętnej w specyficznych sytuacjach, takich jak pobyt w żłobku, przedszkolu, domu opieki, więzieniu, koszarach, gdzie częste kontakty między ludźmi przebywającymi na stosunkowo małej powierzchni sprzyjają rozprzestrzenieniu się drobnoustrojów [8-10].

Skolonizowanie nosogardzieli jest koniecznym warunkiem i pierwszym etapem wystąpienia choroby [11]. Rozwój choroby jest najczęściej wynikiem rozprzestrzeniania się pneumokoka drogą ciągłości tkanek z nosogardzieli do zatok czy ucha środkowego, jak również aspiracji pneumokoków z górnych dróg oddechowych do płuc, chociaż możliwe jest również rozsiewanie się komórek bakterii z nosogardzieli drogą krwi [12] (ryc. 1). Nieskuteczność specyficznej (sekrecyjne IgA1) i niespecyficznej (odruch kaszlu, wydzielanie śluzu, transport rzęskowy) obrony w obrębie układu oddechowego może ułatwić dotarcie pneumokoków do oskrzeli i płuc [10]. Wpływ pneumolizyny porażający rzęski komórek nabłonka może dodatkowo osłabić te mechanizmy obrony. Jednoczesne niszczenie warstwy nabłonka przez nadtlenek wodoru (produkowany przez pneumokoki) i przez pneumolizynę może

bezpośrednio ułatwić przedostanie się patogenów do krwi [2]. Jeżeli pojawia się bakterie w przebiegu infekcji rośnie ryzyko wystąpienia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Drogą krwi komórki bakterii mogą migrować do opon mózgowo-rdzeniowych, a po uszkodzeniu śródbłonna dotrzeć do przestrzeni podpajęczynówkowej [12].



Ryc. 1. Patogeneza chorób wywoływanych przez *S. pneumoniae* [10]

Istnieje wyraźna korelacja epidemiologiczna między liczbą zachorowań a częstością, z jaką inwazyjne serotypy kolonizują zdrowe osoby. Z drugiej strony, choroba występuje u niewielkiego odsetka skolonizowanych i zależy zarówno od tła genetycznego oraz aktualnego statusu immunologicznego gospodarza, jak i od właściwości kolonizującego szczepu [12]. Okres kolonizacji może być bardzo różny i sięgać nawet kilku miesięcy. Średni czas trwania kolonizacji szacuje się na 31 dni u dorosłych i 60,5 dni u dzieci, ale długość okresu nosicielstwa zależy od typu serologicznego pneumokoka, wcześniejszej immunologicznej ekspozycji, jak również wieku i immunokompetencji gospodarza [13,14]. Podczas długotrwałego nosicielstwa szczepu pneumokoka najczęściej nie dochodzi do rozwoju zakażenia. W większości przypadków infekcja pojawia się jako następstwo kolonizacji nowym szczepem, charakteryzującym się innym serotypem [15,16]. Pojawienie się szczepu, który wywołał infekcję, ma miejsce w okresie miesiąca poprzedzającego wystąpienie klinicznych objawów. Badania prowadzone podczas dwóch epidemii zapalenia płuc koszarach wojskowych wykazały, że bezobjawowe nosicielstwo szczepu *S. pneumoniae* wiąże się z produkcją typowo swoistych przeciwciał na poziomie pozwalającym zapobiec wywołaniu choroby przez szczep o danym serotypie. Z tych badań wynika, że aspiracja obecnych w nosogardzieli pneumokoków

w okresie pierwszych kilku tygodni kolonizacji może spowodować zapalenie płuc, natomiast po tym czasie większość zdrowych nosicieli wydawała się być chroniona przed rozwojem tej choroby [17]. Gray i wsp. [15] analizowali mikroflorę nosogardłową małych dzieci kilkakrotnie: co miesiąc do 6 miesiąca życia, a następnie co 2-3 miesiące do 2 roku życia. Poprzez korelację okresów kolonizacji nosogardzieli dzieci przez różne szczepy pneumokoków z chorobą pneumokokową potwierdzoną hodowlą (w 90% było to ostre zapalenie ucha środkowego) stwierdzono, że choroba ta związana była z pojawieniem się nowego serotypu. Mimo, że u badanych dzieci stwierdzono długotrwałe nosicielstwo pneumokoka, to w 74% przypadków infekcja spowodowana była przez serotyp kolonizujący badane dziecko w czasie krótszym niż miesiąc przed wystąpieniem choroby.

Stwierdzono, że w trakcie różnych postaci choroby pneumokokowej obserwuje się zdecydowanie większą częstość nosicielstwa *S. pneumoniae* u chorych dzieci [18,19]. Mimo, że wykrycie szczepów pneumokoka jednocześnie w nosogardzieli i miejscu fizjologicznie jałowym (ucho środkowe, płuca, krew) może oznaczać jedynie czasowy związek pomiędzy nosicielstwem a chorobą, jest jednak argumentem-potwierdzeniem, że obecność szczepu pneumokoka w nosogardzieli jest warunkiem koniecznym dla rozwoju choroby. W przypadku osób z ostrym zapaleniem ucha środkowego, od których szczep *S. pneumoniae* izolowano z wysięku z ucha środkowego, w większości przypadków (czasami nawet do 100%) szczep pneumokoka był izolowany jednocześnie z nosogardzieli chorej osoby [19-21].

Otoczka jako główny czynnik chorobotwórczości pneumokoków i jej znaczenie w patogenezie zakażeń

Pneumokok posiada liczne czynniki zjadliwości, które umożliwiają mu kolonizację błon śluzowych nosogardzieli gospodarza, jak i, w sprzyjających warunkach, wnikanie do organizmu i wywoływanie zakażeń inwazyjnych. Wrotami zakażenia są górne drogi oddechowe. W pierwszym etapie kolonizacji błony śluzowej nosogardzieli bakterie muszą dokonać skutecznej adhezji do komórek gospodarza, czemu towarzyszy niejednokrotnie zaburzenie pracy rzęsek wyściełających drogi oddechowe [1,2].

Otoczka od dawna jest uznawana za główny czynnik zjadliwości pneumokoków [2]. Zbudowana jest z polimerów, tworzonych przez jednostki powtarzających się oligosacharydów, które zawierają od jednego do ośmiu monosacharydów. Posiada ona działanie antyfagocytarne, nie dopuszczając do

opsonizacji komórek bakterii przez składnik C3b dopełniacza, a tym samym do ich fagocytozy przez makrofagi. W czasie zakażenia szczepy otoczkowe są 100 tys. bardziej wirulentne od szczepów nieposiadających otoczki [22]. W zakażonym organizmie powstają swoiste przeciwciała antyotoczkowe, głównie izotypu IgG2, które odgrywają rolę opsonizującą w procesie fagocytozy. Obecnie znanych jest ponad 90 typów serologicznych *S. pneumoniae*, spośród których 20 jest odpowiedzialnych za około 90% zakażeń u ludzi [1]. Częstość występowania poszczególnych serogrup/serotypów zależy od położenia geograficznego, wieku pacjenta, jak również zmienia się na przestrzeni lat. Występowanie poszczególnych serotypów wydaje się być odmienne u dzieci i u dorosłych, jak również obserwuje się różnice w ich zdolności i długości czasu kolonizacji dróg oddechowych oraz inwazyjności [23-25]. Szczepy o odmiennych serotypach różnią się opornością na fagocytozę *in vitro* oraz zdolnością do aktywacji odpowiedzi humoralnej, stąd też pewne serotypy są częściej związane z chorobami u ludzi. Szczepy należące do serotypów 1, 2, 3, 5, 8, 38 rzadko występują u nosicieli, ale są izolowane z zakażeń inwazyjnych, natomiast szczepy zaliczane do serogrup/serotypów 6, 7, 9, 12F, 14, 15, 18C, 19F, 23F, powszechnie kolonizujące górne drogi oddechowe, są również odpowiedzialne za klinicznie istotne zakażenia u dzieci i dorosłych [24,26,27]. U dzieci najczęściej spotykane są szczepy zaliczane do serogrup 6, 14, 19, 23 zwane „pediatrycznymi”. Są one powszechnie izolowane zarówno od nosicieli oraz jako czynniki etiologiczne chorób pneumokokowych w tej grupie [9,28,29].

Stale prowadzone są badania nad znaczeniem otoczki w procesie kolonizacji nosogardzieli. Stwierdzono, że bezotoczkowe mutanty są mniej zdolne do kolonizacji nabłonka dróg oddechowych, jednak z drugiej strony obecność grubej otoczki jest czynnikiem zmniejszającym efektywność tego procesu. Niewiele wiadomo na temat regulacji ekspresji genów otoczkowych, ale przypuszcza się, że w środowisku nosogardzieli zmniejsza się poziom produkcji otoczki, natomiast zwiększa się poziom ekspresji genów kodujących czynniki niezbędne do adherencji [30].

Naturalna odporność na zakażenie *S. pneumoniae* rozwija się podczas ekspozycji na drobnoustrój lub jego antygeny. Niekontrolowanemu rozwojowi pneumokoków w miejscu infekcji zapobiegają makrofagi pęcherzykowe i leukocyty wielojądrowe, które w obecności specyficznych przeciwciał i dopełniacza usuwają komórki bakterii. Opsonizacja pneumokoków jest bardzo ważnym etapem, co potwierdza fakt, że zarówno nieefektywność

fagocytozy (asplenia, neutropenia), jak i brak produkcji przeciwciał (np. hipogammaglobulinemia, niezdolność do produkcji przeciwciał przeciwko antygenom polisacharydowym u dzieci, brak IgA) czy niespecyficznych opsonin (brak składników dopełniacza) są czynnikami predysponującymi do zakażeń pneumokokowych [31]. Od dawna uważa się, że pojawienie się odporności na pneumokoki jest związane z obecnością przeciwciał antyotoczkowych i one posiadają największą zdolność ochronną. Spadek nosicielstwa i zachorowalności jest związany z wiekiem, dotyczy większości serotypów; nawet przy nieobecności powstałych w naturalny sposób przeciwciał antyotoczkowych u ludzi [32,33]. Sugeruje to istnienie uniwersalnego mechanizmu ochrony przeciw pneumokokowej, prawdopodobnie niezależnego od serotypu pneumokoka. Donosowe podawanie myszom szczepionki zawierającej całe komórki bezotoczkowych pneumokoków zapobiega kolonizacji przez szczepy o różnych typach serologicznych, co pozwala przypuszczać, że inne składniki układu immunologicznego, poza przeciwciałami antyotoczkowymi, pełnią ważną rolę w tym procesie [34].

Naturalna ekspozycja na pneumokoki indukuje powstanie u dzieci przeciwciał wydzielniczych klasy IgA, skierowanych przeciwko wielocukrowi otoczkowemu, ale także przeciwko pneumokokowym białkom [35,36]. Mimo, że ochronna rola tych przeciwciał nie jest jeszcze jasna, badania na immunizowanych myszach potwierdzają ich ważną ochronną rolę przed kolonizacją nosogardzieli przez pneumokoki [37,38]. Ostatnie badania ukazały, że protekcja przeciwko kolonizacji pneumokokami jest zależna od limfocytów T CD4 i prawdopodobnie występuje niezależnie od pojawienia się przeciwciał [39]. Badania nosicielstwa *S. pneumoniae* u zwierząt, porównujące to zjawisko u osobników z defektem tworzenia przeciwciał i osobników z defektem limfocytów T, sugerują, że uczulone limfocyty T CD4 są kluczowe dla zjawiska usuwania pneumokoków ze śluzówek, natomiast przeciwciała skierowane przeciwko antygenom pneumokokowym nie są wymagane dla ochrony przed kolonizacją [40].

Profilaktyka choroby pneumokokowej

W chwili obecnej dostępne są dwa rodzaje szczepionek przeciwko zakażeniom *S. pneumoniae*; w przypadku obu typów działanie protekcyjne opiera się na tworzeniu przeciwciał przeciwko antygenom wielocukrowej otoczki. Powstałe po immunizacji przeciwciała są zdolne do opsonizacji szczepów posiadających serotyp włączony do szczepionki.

Polisacharydowe 23-walentne szczepionki zawierają wielocukry otoczkowe pochodzące z 23 serotypów (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), które są przyczyną więcej niż 90% uogólnionych infekcji pneumokokowych w USA oraz 70-80% odpowiedzialnych za zapalenie ucha środkowego [28,41]. Szczepionki te wykazują dużą skuteczność w zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom: pneumokokowemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i bakteriemii u osób z prawidłową odpornością (57-85% skuteczności), u osób z współistniejącymi chorobami (65-84% skuteczności) oraz w zapobieganiu epidemicznym zapaleniom płuc bez bakteriemii. Brak działania ochronnego stwierdzono w przypadku infekcji górnych dróg oddechowych [41]. Obserwuje się brak skuteczności szczepionek polisacharydowych u dzieci poniżej 2 roku życia, a więc w grupie wiekowej, w której zakażenia pneumokokami są szczególnie częste, jak również słabszą immunogennością u dzieci poniżej 7-8 roku życia. Wynika to faktu, że antygeny wielocukrowe, jako antygeny T-niezależne nie indukują u dzieci trwałej odporności poszczepiennej i pamięci immunologicznej. Wyjątek stanowią antygeny wielocukrowe serotypów 3 i 8, które nawet u małych dzieci są skutecznymi immunogenami [41].

Większą skuteczność szczepionek pneumokokowych stwierdzono po skoniugowaniu wielocukru otoczkowego z białkami nośnikowymi o wysokiej immunogenności, jak np. anatoksyna błonicza, anatoksyna tężcowa, oczyszczona nietoksyczna odmiana toksyny maczugowca błonicy, meningokokowy kompleks białkowy błony zewnętrznej (OMPC, *outer membrane protein complex*). Jest to wynikiem pobudzenia odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego, zależnej od limfocytów T, które po kontakcie z kompleksami polisacharydowo-białkowymi uzyskują zdolność indukowania wzmożonej proliferacji antygenowo swoistych limfocytów B oraz dojrzewania komórek pamięci immunologicznej. Uważa się, że po szczepieniu szczepionką koniugowaną uzyskuje się wyższe miano przeciwciał antyotoczkowych klasy IgA oraz IgG w surowicy [42].

Pierwsza koniugowana szczepionka 7-walentna (PCV7) została zarejestrowana w 2000 roku i zawierała wielocukry otoczkowe szczepów najczęściej izolowanych z krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego

u dzieci poniżej 6 roku życia w Stanach Zjednoczonych (4, 6B, 14, 19F, 18C, 23F, 9V) [26]. Szczepionki koniugowane wykazały skuteczność u dzieci poniżej 2 roku życia, w zapobieganiu nie tylko inwazyjnym zakażeniom pneumokokowym, ale także, chociaż w mniejszym stopniu, w zapaleniu płuc czy zapaleniu ucha środkowego. Dane wskazują również na efekt redukcji nosicielstwa *S. pneumoniae* u osób szczepionych, co może w konsekwencji doprowadzić do ograniczenia rezerwuaru drobnoustroju i zmniejszenia liczby zakażeń [43]. Szczepionka koniugowana, zapobiegając nabywaniu nosicielstwa przez dziecko, zmniejsza częstość występowania zakażeń inwazyjnych u dorosłych, głównie w dwóch grupach wiekowych: 20-40 lat (rodziców) i powyżej 60 lat, a więc dziadków, co opisuje się jako efekt pośredni tzw. odporność grupową (populacyjną) [43,44].

W 2009 roku zarejestrowano koniugowaną szczepionkę 10-walentną, zawierającą dodatkowo polisacharydy pochodzące serotypów 1, 5, i 7F pneumokoków, z których 8 jest sprzężonych z białkiem D pochodzącym z bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae*, a najnowsza szczepionka 13-walentna, wprowadzona w lutym 2010 roku, chroni dodatkowo przed zakażeniami serotypami 3, 6A i 19A. W następnych latach spodziewana jest rejestracja nowej 15-walentnej szczepionki koniugowanej [45].

Podsumowanie

S. pneumoniae jest czynnikiem etiologicznym wielu postaci zakażeń, zwłaszcza nieinwazyjnych. Rozwój choroby pneumokokowej jest wynikiem wielokierunkowych i złożonych interakcji patogen-organizm gospodarza. Warunkiem koniecznym do rozwoju choroby jest kolonizacja nosogardzieli przez *S. pneumoniae*. W większości przypadków jest to kolonizacja nowym serotypem, nawet podczas długotrwałego nosicielstwa pneumokoka.

Nowe badania prowadzone na modelach zwierzęcych oraz dotyczące nosicielstwa u ludzi wskazują, że przed kolonizacją i wystąpieniem choroby pneumokokowej chronią nie tylko przeciwciała skierowane przeciwko wielocukrowej otoczce pneumokoka, ale również te powstałe przeciwko antygenom białkowym tego drobnoustroju, co może mieć znaczenie w projektowaniu nowych szczepionek pneumokokowych.

Piśmiennictwo

1. Mitchell TJ. Virulence factors and the pathogenesis of disease caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Res Microbiol* 2000; 151(6): 413-9.
2. AlonsoDeVelasco E, Verheul AFM, Verhoef J, Snippe H. *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors, pathogenesis and vaccines. *Microbiol Rev* 1995; 59(4): 591-603.
3. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N i wsp. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374(9693): 893-902.
4. Pneumococcal Disease - Centers for Disease Control and Prevention www.cdc.gov/vaccines/pubs/.../pneumo.pdf
5. Semczuk K, Łopaciuk U, Dzierżanowska-Fangrat K, Gabińska E, Dmeńska H. Analiza wrażliwości *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* wyodrębnionych z materiałów klinicznych od dzieci z zakażeniami dróg oddechowych leczonych i IP-CZD w latach 1999-2002. *Pediatr Pol* 2003; 73(3): 173-81.
6. Skoczyńska A, Kadłubowski M, Hryniewicz W. Inwazyjna choroba meningokokowa i inne bakteryjne zakażenia ośrodkowego układu nerwowego – zasady postępowania. *Przew Lek* 2005; 8: 28-30.
7. Meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce. http://www.pzh.gov.pl/epimeld/index_p.html. (1.02.2013)
8. Garcia-Rodriguez JA, Martinez MJF. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (Suppl. S2): S59-73.
9. Ghaffar F, Friedland IR, McCracken GH. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(7): 638-46.
10. Obaro S, Adegbola R. The pneumococcus: carriage, disease and conjugate vaccines. *J. Med Microbiol* 2002; 51(2): 98-104.
11. 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 Infect Dis* 2008; 197(11): 1511-8.
12. Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR. Pathogenesis of pneumococcal infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 1280-4.
13. Hill PC, Townend J, Antonio M, Akisanya B, Ebruke C, Lahai G i wsp. Transmission of *Streptococcus pneumoniae* in rural Gambian villages: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2010; 50(11): 1468-76.
14. Turner P, Turner C, Jankhot A, Helen N, Lee SJ, Day NP i wsp. A longitudinal study of *Streptococcus pneumoniae* carriage in a cohort of infants and their mothers on the Thailand-Myanmar border. *PLoS One* 2012; 7: e38271.
15. Gray BM, Converse GM, Dillon HC. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980; 142(6): 923-33.
16. Syrjänen RK, Auranen KJ, Leino TM, Kilpi TM, Mäkelä PH. Pneumococcal acute otitis media in relation to pneumococcal nasopharyngeal carriage. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(9): 801-6.
17. Musher DM, Groover JE, Reichler MR, Riedo FX, Schwartz B, Watson DA i wsp. Emergence of antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* during outbreaks of pneumonia: association with nasopharyngeal colonization. *Clin Infect Dis* 1997; 24(3): 441-6.
18. Sleeman KL, Daniels L, Gardiner M, Griffiths D, Deeks JJ, Dagan R i wsp. Acquisition of *Streptococcus pneumoniae* and nonspecific morbidity in infants and their families: a cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(2): 121-7.
19. Eldan M, Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S, Press J, Yagupsky P i wsp. Predictive value of pneumococcal nasopharyngeal cultures for the assessment of nonresponsive acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(4): 298-303.
20. Syrjänen RK, Herva EE, Mäkelä PH, Puhakka HJ, Auranen KJ, Takala AK i wsp. The value of nasopharyngeal culture in predicting the etiology of acute otitis media in children less than two years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(11): 1032-6.
21. Radzikowski A, Skórka A, Mikołajczyk W, Woźniak M, Wysocki J. Does nasopharyngeal bacterial flora predict etiology of acute otitis media in children? *Pediatr Pol* 2011; 86(6): 620-3.
22. Watson DA, Musher DM. Interruption of capsule production in *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 by insertion of transposone Tn916. *Infect Immun* 1990; 58(9): 3135-8.
23. Högberg L, Geli P, Ringberg H, Melander E, Lipsitch M, Ekdahl K. Age- and serogroup-related differences in observed durations of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant pneumococci. *J Clin Microbiol* 2007; 45(3): 948-52.
24. Bruggemann AB, Peto TE, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. *J Infect Dis* 2004; 190(7): 1203-11.
25. Greenberg D, Givon-Lavi N, Newman N, Bar-Ziv J, Dagan R. Nasopharyngeal carriage of individual *Streptococcus pneumoniae* serotypes during pediatric pneumonia as a means to estimate serotype disease potential. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(3): 227-33.
26. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive diseases: implications for conjugate vaccine formulation and use, Part I. *Clin Infect Dis* 2000; 30(1): 100-21.
27. Bruggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal relationship between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *J Infect Dis* 2003; 187(9): 1424-32.
28. Hausdorff W, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(2): 83-93.
29. Müller-Graf CDM, Whatmore AM, King SJ, Trzcinski K, Pickerill AP, Doherty N i wsp. Population biology of *Streptococcus pneumoniae* isolated from oropharyngeal carriage and invasive disease. *Microbiology* 1999; 145(Pt11): 3283-93.

30. Magee AD, Yother J. Requirement for capsule in colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 2001; 69(6): 3755-61.
31. Obaro SK, Monteil MA, Henderson DC. Pneumococcal problem. *Br Med J* 1996; 312(7045): 1521-5.
32. Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, Porat N, Shainberg B, Pinco E i wsp. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis* 2004; 38(5): 632-9.
33. Hussain M, Melegaro A, Pebody RG, George R, Edmunds WJ, Talukdar R i wsp. A longitudinal household study of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in a UK setting. *Epidemiol Infect* 2005; 133(5): 891-8.
34. Malley R, Lipsitch M, Stack A, Saladino R, Fleisher G, Pelton S i wsp. Intranasal immunization with killed unencapsulated whole cells prevents colonization and invasive disease by capsulated pneumococci. *Infect Immun* 2001; 69(8): 4870-3.
35. Simell B, Korkeila M, Pursiainen H, Kilpi TM, Käyhty H i wsp. Pneumococcal carriage and otitis media induce salivary antibodies to pneumococcal surface adhesin A, pneumolysin, and pneumococcal surface protein a in children. *J Infect Dis* 2001; 183(6): 887-96.
36. Simell B, Kilpi TM, Käyhty H. Pneumococcal carriage and otitis media induce salivary antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in children. *J Infect Dis* 2002; 186(8): 1106-14.
37. Briles DE, Miyaji E, Fukuyama Y, Ferreira DM, Fujihashi K. Elicitation of mucosal immunity by proteins of *Streptococcus pneumoniae*. *Adv Otorhinolaryngol.* 2011; 72: 25-7.
38. Fukuyama Y, King JD, Kataoka K, Kobayashi R, Gilbert RS, Oishi K i wsp. Secretory-IgA antibodies play an important role in the immunity to *Streptococcus pneumoniae*. *J Immunol* 2010; 185(3): 1755-62.
39. Malley R, Trzcinski K, Srivastava A, Thompson CM, Anderson PW, Lipsitch M. CD4+ T cells mediate antibody-independent acquired immunity to pneumococcal colonization. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102(13): 4848-53.
40. Trzcinski K, Thompson C, Malley R, Lipsitch M. Antibodies to conserved pneumococcal antigens correlate with, but are not required for, protection against pneumococcal colonization induced by prior exposure in a mouse model. *Infect Immun.* 2005; 73(10): 7043-6.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports* 1997; 46 (RR-8): 1-31.
42. Eskola J. Immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(4): 388-93.
43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998-2003. *MMWR Recommendations and Reports* 2005; 54(36): 893-7.
44. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E i wsp. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006; 295(14): 1668-74.
45. Skinner JM, Heinrichs JH, Blue J, Winters M, Macnair J i wsp. Pre-clinical evaluation of a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15-CRM197) in an infant-rhesus monkey immunogenicity model. *Vaccine* 2011; 29(48): 8870-6.