

ПНЕВМОКОКОВА ІНФЕКЦІЯ: СТАН ПРОБЛЕМИ В СВІТІ ТА В УКРАЇНІ

Я.О. Дзюблик

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України», Київ

Резюме. В статті розглянуті питання епідеміології пневмококової інфекції. Проаналізовані результати досліджень, проведених в Україні та за кордоном. Автором дана стисла характеристика проблеми антибіотикорезистентності *Streptococcus pneumoniae* в світі та представлені результати пілотної фази дослідження ПАРУ'с. Одним з важливих методів контролю за захворюваністю на пневмококову інфекцію є масова імунізація населення. Автором описані властивості сучасних пневмококових вакцин й наведені показання до їх застосування.

Ключові слова: пневмококова інфекція, антибіотикорезистентність, пневмококова вакцина.

ПНЕВМОКОКОВА ІНФЕКЦІЯ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В МИРЕ И В УКРАИНЕ

Я.А. Дзюблик

Резюме. В статье рассмотрены вопросы эпидемиологии пневмококковой инфекции. Проанализированы данные исследований, проведенных в Украине и за рубежом. Автором кратко охарактеризована проблема антибиотикорезистентности *Streptococcus pneumoniae* в мире и представлены результаты пилотной фазы исследования ПАРУ'с. Одним из важных методов контроля заболеваемости пневмококковой инфекцией является массовая иммунизация населения. Автором описаны свойства существующих пневмококковых вакцин и приведены показания к их назначению.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, антибиотикорезистентность, пневмококковая вакцина.

PNEUMOCOCCAL INFECTION: STATE OF ART IN UKRAINE

Ya. A. Dziublyk

Resume. An epidemiology of pneumococcal infection was reviewed in the article. Data from the studies, conducted in Ukraine and abroad, were analyzed. Author briefly characterized the problem of worldwide antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* and presented the results of a pilot phase of PARU's study. One of the most important instruments in controlling of pneumococcal infection morbidity is wide immunization of population. Author described the features of available pneumococcal vaccines and summarized indication for their use.

Key words: pneumococcal infection, antibiotic resistance, pneumococcal vaccine.

Адреса для листування:

Дзюблик Ярослав Олександрович
03680, Київ, вул. М. Амосова, 10

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України»

Інфекції, викликані *Streptococcus pneumoniae*, залишаються однією із основних причин захворюваності і смертності серед дітей та дорослих. Особливої гостроти ця проблема набула в країнах, що розвиваються [35, 28]. За підрахунками експертів ВООЗ, щорічно пневмококовою інфекцією хворіють 10,6 млн дітей віком до 5 років [20]. Кожен рік від цієї інфекції в світі помирає 1,6 млн людей, серед яких близько 700 тис. — 1 млн — це діти молодшої вікової групи [49]. Щорічно реєструють близько 20 млн випадків пневмококової пневмонії, причому 1050000 із них закінчуються летально. На долю пневмококів припадає приблизно 9% дитячої смертності в світі.

З 1881 р., коли Пастер і Штернберг незалежно один від іншого відкрили *S. pneumoniae*, цей мікроорганізм набув величезного значення для медицини. Без перебільшення даний збудник посів перше місце у мікробному світі внаслідок кількості і тяжкості спричинених захворювань. Певне полегшення, яке відчуло людство із появою антибіотиків у 40-х роках минулого сторіччя, насправді

було тимчасовим, оскільки генетична пластичність мікроорганізму забезпечила його механізмами стійкості щодо багатьох антимікробних препаратів. З часу, коли почали вести статистику причин смертності, пневмокок став причиною загибелі більшої кількості людей аніж рак і серцево-судинні захворювання разом узяті [40].

Єдиним природним резервуаром пневмококів є носоглотка людини. Передача збудника від людини до людини здійснюється повітряно-крапельним шляхом із частками секрету. Теоретично, кожна дитина протягом перших років життя стає носієм одного або декількох серотипів пневмокока. За даними наукових досліджень, від 20 до 50% дітей Західної Європи та 90% дітей в Африці колонізовані пневмококом [25, 44]. На частоту носійства впливають різні фактори. Так найбільша частота носійства є у дітей віком до 7 років, найнижчою — у людей віком старше 16 років. Іншим фактором ризику колонізації є низький соціально-економічний рівень розвитку суспільства. Перебування дітей в організованих колективах, наявність

хронічних захворювань та спадкових вад, паління батьків також збільшують частоту колонізації пневмококом.

Колонізація пневмококом у більшості людей протікає безсимптомно, але при порушенні рівноваги під впливом зовнішніх або внутрішніх факторів, мікроорганізм здатний потрапляти в тканини, органи і систему кровообігу людини та викликати інфекційний процес. Вторгнення пневмокока у внутрішнє середовище макроорганізму і його патогенний вплив реалізується завдяки ферментам і токсинам, таким як нейрамінідаза, гіалуронідаза, ацетилглюкозамінідаза, гемолізін, пневмолізін та інш.

Пневмокок є грампозитивним інкапсульованим диплококом. Його поліаніонна полісахаридна капсула, яка регулює проходження молекул та іонів до клітини і відповідає за процес адгезії до органічних і неорганічних поверхонь, вважається основним фактором вірулентності, оскільки вона перешкоджає опсонізації і фагоцитозу мікроорганізму макрофагами та нейтрофілами макроорганізму [2]. В залежності від хімічної будови й антигенних властивостей полісахаридної капсули виділяють серотипи пневмокока. Існує 46 серогруп, в яких налічується не менш ніж 90 серотипів [25, 38]. В тому чи іншому регіоні у хворих різних груп спектр серотипів пневмокока є різним, проте було встановлено, що лише близько 20 серотипів пневмокока відповідають за виникнення 80% інвазивних пневмококових інфекцій. Локалізація пневмококової інфекції також залежить від серотипу. Так, за даними досліджень, середній отит частіше викликають серотипи 19F, 14, 23F, 6B, 3 і 19A; менінгіт — 14, 6B, 18C, 23F, 19F й 6A; інші інвазивні інфекції — 14, 6B, 19F, 18C, 4 й 23F [45]. Виникнення пневмонії у дітей віком до 5 років пов'язане з серогрупами 3, 4, 6, 9, 14, 19, 23, а у дорослих — із 3, 4, 6, 7, 8, 9, 19. На території колишнього СРСР серед дітей з різними клінічними формами пневмококової інфекції дихальних шляхів частіше виділяли серогрупи 3, 6, 7, 19, 23, 14 і 18 [11]. Отримані дані про залежність ступеня тяжкості перебігу інфекції від серотипу мікроорганізма. Неускладнений перебіг пневмонії серед дітей в Росії частіше викликали пневмококи 15, 18, 21, 23, 34, 37 і 42 серогруп, а пневмонію з тяжким перебігом, що супроводжувалась деструкцією тканин легень — 3, 9, 12, 14 серогруп [5]. Світовий досвід доводить, що моніторинг циркулюючих в регіоні серотипів пневмокока є вкрай необхідним для своєчасного і обґрунтованого вибору заходів із контролю захворюваності на пневмококову інфекцію.

На сьогодні найбільш розповсюдженою формою пневмококової інфекції вважають пневмонію, причому частота її є найвищою серед дітей віком до 2-х років та серед літніх людей віком понад 65 років. Далі за частотою йдуть бактеріальні менінгіти (особливо серед дітей молодшої вікової групи), сепсис та середній отит. Реєструють також

випадки пневмококового синуситу, ендокардиту та перитоніту. Окрім віку, фактором ризику виникнення пневмококової інфекції є також наявність супутніх захворювань та імунodefіцитний стан.

ІНВАЗИВНА ПНЕВМОКОКОВА ІНФЕКЦІЯ

Таку форму інфекції, за якої пневмокок відділяють із крові або цереброспінальної рідини (бактеріємія, сепсис, менінгіт) визначають як «інвазивну пневмококову інфекцію». У Європі у віковій групі дітей до 2-х років захворюваність на інвазивну пневмококову інфекцію досягає 20–40 випадків на 100 000 дітей, в де-яких країнах (Бельгія, Іспанія) — більш ніж 90. В США до появи вакцини у дітей першого року життя частота інвазивної пневмококової інфекції складала 167 на 100 000 дітей. Варто мати на увазі, що епідеміологічні показники є значно заниженими, оскільки пневмококову етіологію захворювання не завжди вдається встановити. Це пов'язано із недостатніми можливостями мікробіологічного методу, легкою доступністю придбання антибіотиків, не кажучи вже про матеріальні чинники, притаманні для країн із низьким рівнем розвитку економіки.

При потрапленні пневмокока в кров (частіше лімфогенним шляхом через грудний лімфатичний проток) розвивається бактеріємія. Спонтанну пневмококову бактеріємію спостерігають у 3–5% дітей віком до 3-х років навіть без визначеного джерела інфекції [29]. Її єдиним проявом може бути лише лихоманка. У більшості хворих даний синдром проходить без ускладнень. Приблизно у 10% хворих бактеріємія прогресує в зв'язку з інтенсивним розмноженням мікроорганізму, призводячи до таких ускладнень як сепсис, менінгіт, пневмонія, остеомієліт, артрит і целюліт. Летальність від пневмококової бактеріємії може в цілому досягати 20%, а у хворих похилого віку — 60% [42]. Проте слід зазначити, що за результатами дослідження CAPO (the Community-Acquired Pneumonia Organization, 2008), бактеріємія, яка супроводжує перебіг негоспітальної пневмонії, не збільшує частоту фатального наслідку захворювання [47].

В розвинутих країнах на долю пневмококового менінгіту припадає приблизно 50% від загальної кількості бактеріального менінгіту. В США в усіх вікових групах кожного року реєструють близько 6000 випадків пневмококового менінгіту, а в когорті дітей віком до 5 років — 1400. Необхідно підкреслити, що тяжкий перебіг, множинні ускладнення і висока летальність притаманні саме для менінгіту пневмококової етіології. Так, середня летальність коливається в межах 30%, сягаючи максимуму у 80% серед літніх хворих [22]. У 2006 р. в Україні встановили 1899 випадків гнійного менінгіту. Згідно даних С.О. Крамарева і співавторів (2008), отриманих при ретроспективному вивченні історій хвороб, пневмокок виділяли у 7,1% хворих дітей [4]. Автори відзначають тяжкий перебіг і недостатню ефективність антимікробної хіміотерапії у даної групи хворих. Етіологію та особливос-

ті клінічного перебігу бактеріального менінгіту вивчали М.Б. Дашо та співавтори (2008) шляхом аналізу історій хвороб дітей, госпіталізованих до інфекційної лікарні Львова у 2002–2006 рр. [3]. При цьому частка пневмококового менінгіту складала 22,9%. У Росії пневмокок займає третє місце після менінгокока і гемофільної палички серед збудників бактеріальних менінгітів. Його питома вага в структурі етіології даного захворювання складає від 5 до 20% в різних містах країни [14].

НЕІНВАЗИВНА ПНЕВМОКОКОВА ІНФЕКЦІЯ

Згідно даних МОЗ України, захворюваність на пневмонію серед дорослих у 2007 та 2008 рр. складала відповідно 411 і 394 випадків на 100 000 населення. Найвищі показники захворюваності реєстрували в Київській, Полтавській і Тернопільській областях. Щороку в Україні хворіє на пневмонію 200–250 тис. людей. Смертність від пневмонії серед дорослого населення у 2007 і 2008 рр. становила відповідно 14,1 і 14 випадків на 100 000 населення [15]. В США щорічно реєструють близько 4–5 млн випадків пневмонії. У Великобританії та Швеції захворюваність на пневмонію у дорослих знаходиться в межах від 1 до 5 випадків на 1000 дорослих людей. В Росії кількість випадків пневмонії за неофіційними даними сягає 1,5 млн на рік [17]. Захворюваність на пневмонію серед дітей у Західній Європі і Північній Америці складає 34–40 випадків на 1000 дітей віком до 5 років і 11–16 випадків на 1000 серед дітей віком від 5 до 12 років [34]. Середній рівень летальності від пневмонії серед госпіталізованих хворих досягає 14%, причому, за даними різних авторів, він коливається в межах від 2 до 30% [33]. Пневмокок є етіологічним чинником розвитку негоспітальної пневмонії у 30–50% випадків [12].

Гострий середній отит реєструють у хворих усіх вікових груп, проте частіше хворіють діти віком до 5 років, причому досить часто реєструють множинні епізоди захворювання на протязі дитинства [36, 41]. Щорічно в США реєструють більше 20 млн випадків звернення за медичною допомогою з приводу даного захворювання. В Росії на долю гострого середнього отиту припадає 25–40% усіх випадків ЛОР-захворювань у дітей [6]. Найвищими показниками захворюваності є у дітей віком від 3-х місяців до 3-х років; близько 60% дітей переносять гострий середній отит протягом першого року життя і близько 80% — протягом 3-х років. Пневмокок є основним збудником захворювання, на його долю припадає більше 40% випадків захворювання [30]. В Україні за даними Є.І. Юліш та співавторів (2009), пневмокок виділяли в 46,1% випадків гострого середнього отиту у дітей із визначеною етіологією хвороби [8]. Для гострого середнього отиту пневмококової етіології характерним є розвиток гнійних ускладнень (мастоїдит, лабіринтит, субдуральна емпієма), а також таких процесів як гідроцефалія, тромбоз латерального

синуса, тимпаносклероз та ін. Завдяки досягненням антибактеріальної терапії загальна летальність від гострого середнього отиту в розвинутих країнах не перевищує 1 випадку на 100 000 спостережень.

З меншою частотою, у порівнянні із гострим середнім отитом, зустрічають іншу форму пневмококової інфекції ЛОР-органів — гострий синусит. Згідно епідеміологічних даних симптоми цього захворювання спостерігають у 5% дітей віком 1–5 років. Пневмокок є причиною виникнення 30–66% випадків гострого синуситу у дітей [19]. Так, в Росії пневмокок є причиною синуситу у 44,9% випадків [9], а в Україні — у 52,1% [8]. З меншою частотою виділяють при даному захворюванні такі збудники, як *H. influenzae* (у 20–30% випадків) та *M. catarrhalis* (у 12–28%).

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) визначають у 4–10% населення Земної кулі і воно є однією із основних причин захворюваності і смертності в сучасному суспільстві [16]. В даний час у загальній популяції ХОЗЛ займає четверте місце серед усіх причин смерті [27]. Основним приводом звернень за медичною допомогою хворих на ХОЗЛ є загострення цієї недуги. Саме тяжке загострення, яке призводить до виникнення гострої дихальної недостатності, є основною причиною смерті хворих на ХОЗЛ. Летальність серед госпіталізованих пацієнтів із ХОЗЛ за наявності гіперкапнії досягає 10% [23]. Виникнення загострення ХОЗЛ пов'язують із інфекційним процесом у трахео-бронхіальному дереві та/або впливом поллютантів у зовнішньому середовищі. В третині випадків причину розвитку загострення встановити не вдається. На долю бактеріальної інфекції, за даними стандартизованих досліджень, припадає близько половини загострень ХОЗЛ, що підтверджується наявністю високої концентрації мікроорганізмів в нижніх дихальних шляхах. Етіологія інфекційного загострення ХОЗЛ, згідно даних різних літературних джерел, суттєво не відрізняється. На першому місці серед збудників знаходиться *H. influenzae* (20–47% випадків захворювання) [1, 32], на другому — пневмокок (7–23%), а на третьому — *M. catarrhalis* (2–3%) [1]. Роль інфекції в прогресуванні ХОЗЛ і виникненні його загострень не є однозначною, оскільки трактування результатів мікробіологічного дослідження ускладнене внаслідок вираженої колонізації нижніх дихальних шляхів значною кількістю мікроорганізмів [13]. Крім того, слід відзначити, що із вдосконаленням методів лабораторної діагностики зростає частота виділення вірусів у хворих із загостренням ХОЗЛ.

Терапія хворих на пневмококову інфекцію базується на застосуванні антиінфекційних хіміопрепаратів, здебільшого пеніцилінів. Однак з 1967 р. почали з'являтися повідомлення щодо виділення стійких до пеніциліну штамів пневмокока. З 1980-х років проблема резистентності пневмокока досягла глобального значення. Вперше мультирези-

стентний штам пневмокока був виділений у 1977 р. у Південній Африці. Із середини 90-х років минулого століття резистентність *S. pneumoniae* до β -лактамів, макролідів та фторхінолонів стає актуальною проблемою в багатьох регіонах Світу [7]. Згідно даних European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), на кінець 2008 р. 10% досліджених штамів *S. pneumoniae* в Європі були стійкими до пеніциліну. В більшості країн Північної Європи цей показник не перевищує 5%, за виключенням Фінляндії (11%) та Ірландії (23%). Високий рівень резистентності пневмокока до пеніциліну, понад 25% штамів, встановлений переважно на півдні та сході континенту. Так на Кіпрі стійкість визначають на рівні 43% штамів, в Франції — 30%, в Угорщині — 27%, в Мальті — 47%, в Туреччині — 34%. У Боснії і Герцоговині стійкість пневмокока до пеніциліну сягала 55% штамів, а в Румунії — 69% [24]. У 2002 р. були опубліковані результати дослідження рівня резистентності пневмокока в різних регіонах Росії (PeGAC-1) [7]. При цьому встановили, що β -лактамі антибіотики зберігали високу активність *in vitro* по відношенню до даного збудника: частота резистентних та помірно резистентних штамів до амоксициліну і амоксициліну/клавуланату складала 0,5% штамів, цефотаксиму і цефепіму — 2%, до пеніциліну — 9%. За результатами діяльності робочої групи ANSORP (Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group), відмічається неухильне збільшення кількості резистентних штамів пневмококів в Азійському регіоні (в багатьох країнах більше 50%, а в Південній Кореї та В'єтнамі — більше 70%). Крім того, в Гонконзі, Тайвані, Південній Кореї і В'єтнамі досить поширеним (більше 30% штамів) є феномен мультирезистентності пневмокока — стійкості до антимікробних препаратів трьох і більше груп [46]. В Китаї в 2005–2007 рр. стійкість до пеніциліну штамів *S. pneumoniae* коливалась від 22 до 36,9%. [43]. Серед світових тенденцій розвитку антибіотикорезистентності пневмокока варто виділити поширення стійкості до макролідів [31]. З'являються також повідомлення про виділення штамів збудника стійких до фторхінолонів та глікопептидів [21, 26]. Крім того, пневмокок здатний формувати стійкість до тетрациклінів, сульфаніламідів, хлорамфеніколу та рифампіцину.

В Україні багаточисельні широкомасштабні дослідження із вивчення стану антибіотикорезистентності збудників інфекційних захворювань до 2008 р. не проводили. В літературних джерелах наявні лише поодинокі повідомлення, які містять дані власних досліджень окремих авторів. Здебільшого вивчали антибіотикорезистентність збудників в деяких клініках при певних захворюваннях [10]. Тільки у 2008 р. вперше в Україні розпочали багаточислове дослідження по вивченню рівня резистентності пневмокока до антибактеріальних препаратів. Дане дослідження отримало назву ПАРУ'с (пневмококова антибіотикорезистент-

ність в Україні). Культури пневмокока, виділені від хворих із інфекційною патологією дихальних шляхів в Львові, Києві, Дніпропетровську та Вінниці, доставляли для реідентифікації та визначення резистентності до антибіотиків у мікробіологічну лабораторію Науково-дослідного інституту антимікробної хіміотерапії Смоленської державної медичної академії (Росія). За результатами дослідження 50 штамів пневмокока встановили, що стійкими (МПК₉₀ >2 мг/мл) до пеніциліну були 2% штамів. Такий самий рівень стійкості було визначено до цефіксиму, азитроміцину та хлорамфеніколу. До тетрацикліну були стійкими 6% штамів даного збудника. Значні рівні стійкості до ципрофлоксацину (22%) та ко-тримакозолу (34%) викликають певне занепокоєння, оскільки свідчать про надмірне застосування даних препаратів в практиці українських лікарів всупереч існуючим рекомендаціям. Особливо варто зазначити, що всі досліджені штами зберігали чутливість до амоксициліну/клавуланату. На даний момент дослідження триває й наведені вище дані є попередніми. Проте вони дають можливість зробити певні висновки, а саме щодо спільних тенденцій стану антибіотикорезистентності в Україні і Росії.

Одним із найважливіших методів профілактики пневмококової інфекції є масова імунізація населення. Останнім часом знайшли застосування два типи вакцин — 23-валентна полісахаридна (pneumococcal polysaccharide vaccine — PPV) і 7-валентна (гептавалентна) кон'югована вакцини (7-valent pneumococcal polysaccharide-protein conjugated vaccine — PCV-7). Полісахаридну вакцину застосовують в різних регіонах світу з 1983 р. Вона рекомендована дітям, віком від 2 років за наявності показань, а також людям, старшим 65 років. Механізм дії PPV полягає в тому, що пневмококові капсулярні полісахаридні антигени стимулюють продукцію серотипоспецифічних антитіл, які, в свою чергу, підвищують ефективність опсонізації, комплекс-залежного фагоцитозу і руйнування пневмококів лейкоцитами та іншими фагоцитуючими клітинами. Концентрація цих антитіл починає підвищуватись протягом першого тижня після вакцинації, перевищуючи для більшості антигенів їх вихідний (до проведення щеплення) рівень. Ефективність PPV була підтверджена результатами рандомізованих епідеміологічних досліджень, проведених серед літніх людей і дітей від 2 років із супутніми захворюваннями [39, 48]. За даними Центру з контролю за інфекційними захворюваннями США, станом на 2003 р. імунізацією PPV було охоплено 64% людей віком від 65 років та старше і лише 37% людей віком 18–64 роки із груп ризику щодо розвитку пневмококової інфекції, зокрема хворих на цукровий діабет [37].

Результати проведених досліджень щодо застосування полісахаридної вакцини у дітей віком до 2-х років вказували на відсутність клінічного ефекту. Крім того, для більшості серотипів, які найчастіше зустрічаються серед штамів пневмоко-

ка і викликають інфекцію у дітей віком від 2 до 5 років, імунна відповідь теж була недостатньою. Цю проблему було вирішено шляхом кон'югації полісахаридних антигенів із білком-носієм, завдяки чому імунна відповідь стає Т-залежною. Як наслідок, вакцина стимулює більш високий рівень утворення антитіл у дітей раннього віку. У лютому 2000 р. компанія Wyeth отримала реєстраційне свідоцтво на гептавалентну кон'юговану вакцину Prevnar у США. Відразу вакцину включили до національного календаря щеплень в цій країні. Від початку широкого застосування вакцина Prevnar (в деяких країнах – Prevepar) довела свою високу ефективність. За даними ряду досліджень, ефективність PCV-7 складає понад 97% у відношенні до інвазивної пневмококової інфекції, викликаній серотипами збудника, полісахариди яких входять до складу вакцини, і понад 89% — стосовно всіх серотипів. Вже у 2001 р. частота інвазивної пневмококової інфекції у США знизилась майже на 69%. Крім того, вакцина продемонструвала чудовий профіль безпеки. Сьогодні накопичено великий досвід застосування цієї вакцини, вона зареєстрована у 90 країнах світу, в 28 із них — включена до переліку обов'язкових щеплень. Тільки у США було введено майже 50 млн доз 10 млн дітей. У 2009 р. вакцина Prevnar (Превенар) була зареєстрована в Росії. Розширення спектру пневмококових полісахаридів у складі кон'югованої вакцини призводить до появи нових вакцин. Так, у Європейському союзі вже схвалено застосування нових вакцин: декавалентної (Synflorix, компанії GlaxoSmithKline) та 13-валентної (Prevenar-13, компанії Pfizer).

Незважаючи на велике соціально-економічне значення пневмококової інфекції, а також її суттєвий тягар для системи охорони здоров'я, в Україні зустрічаються лише поодинокі дослідження щодо розповсюдженості цього захворювання. Невідомим залишається спектр циркулюючих серотипів даного мікроорганізму. Разом із тим сучасна медицина має в наявності дієві засоби, здатні значно покращити епідеміологічну ситуацію, особливо серед вразливих верств населення нашої країни. Впровадження в лікарську практику принципів раціональної антибіотикотерапії, які суттєво зменшують летальність від тієї чи іншої форми пневмококової інфекції, неможливе без знання регіональних особливостей резистентності пневмокока. Саме тому створення національної програми моніторингу пневмококової інфекції, систематичне дослідження антигенного спектру та розповсюдженості резистентних штамів повинні бути серед пріоритетних завдань системи охорони здоров'я України сьогодні.

ЛІТЕРАТУРА

- Бялик, О. Й. Основні збудники інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / О. Й. Бялик // Укр. пульмонолог. журн. — 2008. — № 2. — С. 9–12.
- Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae* (методические рекомендации) [Текст] / О. И. Кречикова [и др.] // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 88–98.
- Дашо, М. Б. Етіологія та клінічні особливості бактерійних менінгітів у дітей [Текст] / Дашо, М. Б., Гринаш, Ю. І., Петрашкевич, О. І. // Здоров'я ребенка. — № 4 (13). — 2008 [електронний ресурс] / Режим доступу: <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-7045/article-7210/>.
- Крамарев, С. О. Ефективність емпіричної антибіотикотерапії гнійних менінгітів у дітей [Текст] / С. О. Крамарев [и др.] // Здоров'я ребенка. — № 1 (10). — 2008 [електронний ресурс] / Режим доступу: <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-4269/article-4341/>.
- Кешикбаева, А. А. Клинико-микробиологическая характеристика острых пневмоний у детей [Текст] / А. А. Кешикбаева: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1986. — 18 с.
- Козлов, М. Я. Острые отиты у детей и их осложнения [Текст] / М. Я. Козлов. — Л.: Медицина, 1986. — 232 с.
- Козлов, Р. С. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-1) [Текст] / Р. С. Козлов [и др.] // КМАХ. — 2002. — № 3, Т. 4. — С. 267–277.
- Юлиш, Е. И. Особенности антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей раннего возраста в закрытом коллективе Дома ребенка [Текст] / Юлиш Е. И. [и др.] // Здоров'я ребенка. — 2009. — № 1 (16) [електронний ресурс] / Режим доступу <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-7922/article-7940/>.
- Отвагин, И. В. Фармакоэпидемиологическое и клинико-бактериологическое обоснование применения цефалоспоринов у больных острым синуситом [Текст] / Отвагин, И. В.: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Смоленск, 1998. — 22 с.
- Перцева, Т. А. Инфекционное обострение ХОЗЛ: подходы к терапии [Текст] / Перцева, Т. А., Плеханова О. В. // Укр. пульмонолог. журн. — 2009. — № 4. — С. 39–41.
- Рагинская, В. П. Серологические типы штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных на территории СССР [Текст] / В. П. Рагинская // Препараты для диагностики и профилактики пневмококковых заболеваний: Сб. научн. трудов НИИВС им. И. И. Мечникова АМН СССР. — М., 1985. — С. 20–24.
- Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Текст] / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
- Перцева, Т. О. Анамнестичні та клініко-функціональні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень залежності від характеру і ступеня мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна // Укр. пульмонолог. журн. — 2009. — № 2. — С. 26–30.
- Федосеенко, М. В. Перспектива вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции: современный взгляд на проблему [Текст] / М. В. Федосеенко // Русский медицинский журнал. — 2009. — № 1. — С. 36–41.
- Фещенко, Ю. И. Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями нижних дыхательных путей [Текст] / Ю. И. Фещенко, А. Я. Дзюблик // Укр. пульмонолог. журн. — 2009. — № 4. — С. 5–8.
- Фещенко, Ю. И. Фармакотерапия больных с обострениями хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Ю. И. Фещенко, В. К. Гаврисюк, А. Я. Дзюблик // Укр. пульмонолог. журн. — 2008. — № 2. — С. 5–8.
- Чучалин, А. Г. Предисловие [Текст] // Пневмония. Под ред. Чучалина А. Г., Синопальникова А. И., Черняховской Н. Е. — М.: Экономика и информация, 2002, с. 7–8.
- Alamoudi, O. S. Bacterial infection and risk factors in outpatients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [Текст] // Укр. пульмонолог. журн. — 2009. — № 4. — С. 15–18.

- tive pulmonary disease: a 2-year prospective study. [Text] / O. S. Alamoudi // *Respirology*. – 2007. – Vol. 12, S. 2. – P. 283–287.
19. Anon, J. B. Acute bacterial rhinosinusitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management [Text] / J. B. Anon // *Paediatr Drugs*. – 2003. – Vol. 5, S. 1. – P. 25–33.
 20. Black S., Eskola J., Whitney C., Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines [Text]. In: Plotkin S. A., Orenstein W. A., Offit P. A., editors. *Vaccines 5th ed.* Philadelphia: Saunders-Elsevier. – 2008. – P. 531–567.
 21. Linares, J. Changes in microbial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over 30-year period [Text] / J. Linares [et al.] // *Clinical microbiology and infection*. – 2010. – Vol. 16 (5). – P. 402–410.
 22. Fiore, A. E. Clinical outcomes of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in the era of antibiotic resistance [Text] / Fiore A. E. [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 30. – P. 71–77.
 23. Connors, A. F. Outcomes following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. F. Connors [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – P. 959–967.
 24. EARSS Annual Report 2008 [электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202008_final_tcm61-65020.pdf.
 25. Finn, A. The pneumococcus: 'old man's friend' and children's foe [Text] / A. Finn, H. F. Jenkinson // *Microbiology*. – 2006. – Vol. 152. – P. 281–283.
 26. Fuller, J. D. A review of *Streptococcus pneumoniae* infection treatment failures associated with fluoroquinolones resistance [Text] / J. D. Fuller, D. E. Low // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41. – P. 118–121.
 27. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2009: [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.goldcopd.org/>.
 28. Greenwood, B. M. Childhood pneumonia-preventing the worlds biggest killer of children [Text] / B. M. Greenwood, M. W. Weber, K. Mulholland // *Bull. World Health Organ.* – 2007. – Vol. 85. – P. 502–503.
 29. Harper, M. B. Occult bacteremia in the 3-month-old to 3-year-old age group [Text] / M. B. Harper, G. R. Fleisher // *Pediatr. Ann.* – 1993. – Vol. 22. – P. 487–493.
 30. Jacobs, M. R. Increasing importance of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media [Text] / M. R. Jacobs // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1996. – Vol. 15. – P. 940–943.
 31. Jenkins, S. G. Increase in pneumococcus macrolide resistance, United States [Text] / S. G. Jenkins, D. J. Farrell // *Emerg. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 15, S. 8. – P. 1260–1264.
 32. Larsen, M. V. Bacteriology in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted to hospital [Text] / M. V. Larsen [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 41, S 1. – P. 26–32.
 33. Lim, W. S. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009 [Text] / W. S. Lim [et al.] // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64, S. 3. – P. iii3–iii55.
 34. McIntosh, K. Community-acquired pneumonia in children [Text] / K. McIntosh // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 429–437.
 35. Mulholland, K. Childhood pneumonia mortality – a permanent global emergency [Text] / K. Mulholland // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 285–289.
 36. Pelton, S. I. Recent advances in otitis media [Text] / S. I. Pelton, E. Leibovitz // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2009. – Vol. 28, Suppl. 10. – P. 133–137.
 37. Pilishvili, T. Pneumococcal Disease [Text] / T. Pilishvili, B. Noggle, M. R. Moore // *VPD Surveillance Manual*. – 4th Edition. – 2008. – Chapter 11. – P. 1–12.
 38. Siber, G. R. Pneumococcal vaccines the impact of conjugate vaccine [Text] / edited by G. R. Siber, K. P. Klugman, P.H. Makela. – ASM Press. – 2008. – 450 p.
 39. Butler, J. C. Polysaccharide pneumococcal vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations [Text] / Butler J.C. [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 1993. – Vol. 270. – P. 1826–1831. 563.
 40. Lopez, R. *Streptococcus pneumoniae* and its bacteriophages: one long argument [Text] / R. Lopez // *International microbiology*. – 2004. – Vol. 7. – P. 163–171.
 41. Teele, D.W. Recent advances in otitis media. Epidemiology and natural history [Text] / Teele D.W. [et al.] // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl.* – 1989. – Vol. 139. – P. 11–13.
 42. Rodriguez-Creixems, M. Recurrent pneumococcal bacteremia. A warning of immunodeficiency [Text] / Rodriguez-Creixems M. [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 156. – P. 1429–1434.
 43. Sun, H. L. Resistance study of community respiratory pathogens isolated in China from 2005 to 2007 [Text] / H. L. Sun [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2009. – Vol. 17, № 89. – P. 2983–2987.
 44. Katsarolis, I. Risk factors for nasopharyngeal carriage of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from a nation-wide surveillance study in Greece [Text] / I. Katsarolis [et al.] // *J. Infect.* – 2008. – Vol. 56, S. 5. – P. 332–339.
 45. Butler, J. C. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* infections among preschool children in the United States, 1978–1994: implications for development of a conjugate vaccine [Text] / Butler J. C. [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 171. – P. 885–889.
 46. Song, Jae-Hoon. Global Epidemiology of Pneumococcal Resistance. ISAAR Lectures, 2005 [электронный ресурс] / Jae-Hoon Song. Режим доступа: http://www.ansorp.org/ansorp2008/isaar/down/2003/sa_Jae_Hoon_Song.pdf.
 47. Bordin, J. The presence of pneumococcal bacteremia does not influence clinical outcomes in patients with community-acquired pneumonia: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort study [Text] / J. Bordin [et al.] // *Chest*. – 2008. – Vol. 133, S. 3. – P. 618–624.
 48. Shapiro, E. D. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine [Text] / Shapiro E.D. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 1453–1460.
 49. WHO Weekly Epidemiological Record, 2007 [электронный ресурс] / World Health Organization. Режим доступа: <http://www.who.int/wer>.