

УДК 616.981.21:616.327.2-053.4:615.33

**Л.І. Чернишова<sup>1</sup>, А.М. Гільфанова<sup>1</sup>, А.В. Бондаренко<sup>1</sup>,  
В.В. Яновська<sup>2</sup>, Т.Г. Глушкевич<sup>2</sup>, С.А. Якимович<sup>3</sup>**

## **Серотипи пневмококів при назофарингеальному носійстві та менінгітах, їх чутливість до антибіотиків у дітей**

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Бактеріологічна лабораторія ДЗ «Український центр контролю та моніторингу захворювань МОЗ України», м. Київ, Україна

<sup>3</sup>Київська міська дитяча клінічна лікарня №1, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):68-74; doi 10.15574/SP.2016.78.68

**Мета** — порівняти серотиповий розподіл пневмококів при назофарингеальному носійстві та менінгітах у дітей до п'яти років, вивчити їх чутливість до антибіотиків.

**Пацієнти і методи.** Обстежено 900 здорових дітей до п'яти років — мешканців Києва та Київської області. Ліквор отримано від 89 дітей із пневмококовим менінгітом із семи дозорних регіонів України. Використовували класичні бактеріологічні методи та ПЛР. Дослідження чутливості проводилось до 13 антимікробних препаратів.

**Результати.** Серед 297 штамів пневмококів, виділених при назофарингеальному носійстві, 264 (88,9%) штами належали до капсульних, а 33 (11,1%) — до безкапсульних пневмококів. Провідні серотипи — 19F (25%), 6 (16,1%), 14 (9,8%), 23F (5,3%), 18 (3,0%). Ізоляти із серотипами, які покриваються ПКВ13, становили 65,5%, (92,6% у дітей із будинків дитини).

Збудником пневмококових менінгітів у 93,2% дітей до п'яти років були ті самі серотипи пневмококів, які колонізують носоглотку здорових дітей. Найчастішим серотипом 6 (25,8%). Нетиповані штами при менінгітах визначалися у 28% випадків. Серотипи 19F, 14, 23F, 18 були причиною гнійного менінгіту у 5,6%, 7,9%, 11,2% та 5,6% випадків відповідно. Помірна резистентність відмічена до захищених амоксицилінів. Високою антипневмоковою активністю вірізняються цефалоспорины III покоління.

**Висновки.** Збудником пневмококових менінгітів у дітей у 93,2% випадків є ті самі серотипи пневмококів, які визначаються при здоровому носійстві. Дані щодо антибіотикочутливості пневмококів у дітей при назофарингеальному носійстві можна враховувати при виборі антибіотиків для емпіричної терапії пневмококових захворювань. Доцільно введення пневмокової кон'югованої вакцини розпочати дітям із будинків дитини.

**Ключові слова:** пневмококи, серотипи, носійство, менінгіти, діти, антибіотики.

### **Вступ**

*Streptococcus pneumoniae* залишається провідною причиною дитячої смертності у світі [31]. Всесвітньою організацією охорони здоров'я було підраховано, що пневмокок відповідальний за понад півмільйона смертей у дітей до 5 років; понад 90% цих смертей трапились у країнах, що розвиваються [42]. *S. pneumoniae* є однією з основних причин таких інвазивних захворювань, як пневмонія, гнійний менінгіт, бактеріємія, а також гострого середнього отиту, синуситу та інших захворювань різної локалізації в усіх вікових групах у всьому світі [25,29,40].

При тому, що пневмокок є збудником багатьох захворювань, він є представником мікрофлори носоглотки. Вважається, що пневмокок є частиною нормальної мікрофлори носоглотки [41]. Пневмококова інфекція майже не виникає без попередньої колонізації носоглотки збудником [37]. Колонізація є необхідною умовою для пневмококових захворювань [18,48]. Носоглотка виступає як основний резервуар, де відбувається селекція стійких до антибіотиків штамів пневмокока [18]. Висока частота пневмокової колонізації, що коливається в межах від 27% у розвинених країнах до 85% у країнах, що розвиваються, і високий індекс скупченості притаманні маленьким дітям, ця група вважається основним резервуаром та найбільш важливим вектором для горизонтального розповсюдження пневмококів у суспільстві [42,44,46,47,50,52].

За нашими даними, рівень назофарингеального носійства *S. pneumoniae* у дітей від 6 місяців до 5 років становить 50,4% (95% ДІ: 47,4–53,4) й істотно залежить від соціальної активності дітей та їхніх сибсів. Так, у «домашніх» дітей він є найнижчим (37,3%), а зі зростанням тривалості соціальних контактів збільшується від

60,9% у дітей, що відвідують дошкільні навчальні заклади, до 95,6% у вихованців будинків дитини [2,10,13,15]. Активізація і розмноження пневмококів виникає при зміні умов для колонізації, наприклад, при респіраторних вірусних інфекціях.

Розрізняють за антигенною структурою полісахаридної капсули понад 90 серотипів (імунологічних варіантів) пневмококів, які діляться на 46 серогруп. Усі вони є потенційно патогенними [19,27], але важкі інвазивні інфекції викликають приблизно два десятки з них. 80–90% інвазивних пневмококових захворювань у дітей молодших за 5 років викликають 13–15 серотипів *S. pneumoniae* [8,11,34].

Для контролю за пневмоковою інфекцією Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує включення пневмококових кон'югованих вакцин (ПКВ) у програми імунізації дітей у всьому світі, що вже зробили 134 країни, зокрема, 125 — для універсальної вакцинації [31,35]. Цей крок дозволив знизити рівень захворюваності та безсимптомного носійства серед усіх вікових груп за рахунок ефекту колективного імунітету [23,24]. В Україні ПКВ доступні на приватному ринку, проте їх включення до Національного календаря щеплень для обов'язкової імунізації дітей до 5 років широко обговорюється та є пріоритетним [14,16]. Планування національних програм імунізації проти пневмокока повинно ґрунтуватись на наявній місцевій чи регіональній оцінці розподілу серотипів пневмокока в різних вікових групах [42]. Власні дані про серотиповий пейзаж *S. pneumoniae*, отримані в ході регіональних досліджень, можуть бути важливим інструментом епідеміологічного контролю, що дозволяє прогнозувати ефективність вакцин й оціню-

вати їх вплив на сероепідеміологію пневмокока в країні [8,28,30,34].

Основним методом лікування пневмококових інфекцій є антибактеріальна терапія. Оскільки результати мікробіологічного дослідження стають доступними не раніше 24–72 годин, лікування розпочинається з емпіричної терапії. Для вибору антибіотиків для емпіричної терапії доводиться користуватися даними західних країн, які ґрунтуються на дослідженнях чутливості мікроорганізмів у їх регіонах. Але резистентність до антибіотиків може відрізнятися в різних країнах [51].

В Україні практично невідомо, наскільки корелює серотиповий пейзаж пневмококів, які колонізують носоглотку дітей, із серотипами пневмококів, що викликають інвазивні захворювання, які серотипи є мультирезистентними до антибіотиків. Такі дані необхідні для визначення оптимальної тактики лікування і вибору вакцин для профілактики пневмококових захворювань у дітей.

**Мета** дослідження — порівняти серотипи пневмококів при назофарингеальному носійстві та менінгітах, вивчити їх чутливість до антибіотиків у дітей до п'яти років.

### Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводились в період з лютого 2013 р. по червень 2014 р. Для визначення назофарингеального носійства (НФ) пневмококів були досліджені мазки від 900 здорових дітей до п'ятирічного віку з 46 населених пунктів Києва та Київської області, у тому числі від 68 здорових дітей із трьох будинків дитини Києва та Київської області. Ліквор для дослідження серотипів отримано від 75 дітей з пневмококовим менінгітом (з 2007 р.) із семи дозорних регіонів України (за підтримки ВООЗ). Зразки слизу з носоглотки у дітей бралися одноразово методом глибокого трансназального мазка за допомогою двох стерильних ватних тампонів на тонкій алюмінієвій основі, один з яких (для бактеріологічного дослідження) поміщався у транспортне середовище Еймса, а інший (для ПЛР-дослідження) — у транспортне середовище для зберігання та транспортування респіраторних мазків. Протягом 24 годин зразки слизу доставлялись до лабораторії з дотриманням температурних вимог. Ліквор для ПЛР-досліджень відбирали у окрему мікроцентрифужну пробірку 1,5 мл, заморожували при  $-20^{\circ}\text{C}$  та передавали в лабораторію.

Для ідентифікації пневмококів використовували класичні бактеріологічні методи та полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) у реальному часі (термоциклер з Rotogene, Corbett Research, Австралія). Позитивні зразки типували методом мультиплексної ПЛР (термоциклер Light Cycler, Corbett Research, Австралія). Для ампліфікації використовували реакційну суміш «ПЦР-смісь-2 гед» з трифосфатами («АмпліСенс»®), ФДУН ЦНДІ епідеміології Росспоживнагляду, Росія) та праймери до 15 серотипів від носіїв та 40 — для дослідження зразків ліквору, отриманих від пацієнтів з менінгітами (Синтол, Росія). У число 40 праймерів входили і ті 15, які використовувались для серотипування зразків від здорових носіїв. Для штамів, ідентифікованих як 6А/В/С, додатково проводилась ПЛР з метою виявлення пневмококів із серотипом 6С. Серед досліджуваних серотипів 13 входять у пневмококову кон'юговану вакцину з найбільшим складом серотипів. Ізоляти пневмокока, що не мали гена *srpA* (безкапсульні), вважались «такими, що не типуються» (НТ) і не підлягали подальшому типуванню.

У дослідження чутливості до антибіотиків включено 180 ізолятів *S. pneumoniae*, виділених з носоглотки здоро-

вих дітей віком до п'яти років протягом 2013–2014 рр. Культури, ідентифіковані як *S. pneumoniae*, досліджували на чутливість до 13 антимікробних препаратів. Проводився рутинний скринінг на чутливість до оксациліну (Oxoid, США). Ізоляти *S. pneumoniae* із зоною затримки росту 20 мм і більше розцінювались як чутливі до пеніциліну та всіх  $\beta$ -лактамних антибіотиків. При виявленні діаметра зони пригнічення росту  $<20$  мм методом серійних розведень у бульйоні визначали чутливість до таких  $\beta$ -лактамних антибіотиків: бензилпеніциліну, амоксициліну, захищеного клавулановою кислотою, цефуроксиму, цефотаксиму, цефтриаксону, цефтазидиму та меропенему, а також до ванкомицину. Визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) — найменшу концентрацію препарату, що повністю пригнічує ріст бактерій. У якості поживного середовища використовували бульйон Мюллера—Хінтона з додаванням 5% лізованої крові коня. Чутливість до антимікробних препаратів інших груп визначалась диско-дифузійним методом на середовищі Мюллера—Хінтона (Biomerieux, Франція) з 5% дефібринованою кров'ю. За отриманими результатами ізоляти поділили на три категорії: чутливі, помірно резистентні та резистентні. Процедура постановки досліджень, облік та інтерпретацію результатів проводили згідно з наказом МОЗ України від 05.04.2007 № 167, рекомендаціями Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CLSI) та Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST). Мультирезистентними вважались ізоляти пневмокока, що були резистентними або помірно резистентними до представників трьох чи більше різних класів антибіотиків.

Для описання частоти НФ носійства як загалом, так і в окремих групах, розраховувався 95% ДІ (довірчий інтервал для вірогідності 95%) за допомогою методу Вальда, у тому числі відкоригованого. Порівняння поширеності НФ носійства пневмокока у двох незалежних вибірках проводилось з використанням параметричного критерію Z. З метою аналізу впливу різних медико-соціальних факторів на частоту колонізації носоглотки пневмококом і розвиток пневмококової інфекції, а також на резистентність до антибіотиків, використовувались таблиці спряженості й визначались критерій  $\chi^2$  Пірсона та точний критерій Фішера. Оцінювались сила зв'язку (критерії  $\phi$  та V Крамера) і відносний ризик (RR) з розрахунком 95% ДІ. За критичне значення рівня значущості приймали 5%. Отримані дані дослідження були оброблені методом математичної статистики за допомогою стандартних пакетів програм Microsoft Excel та IBM SPSS Statistics 22.

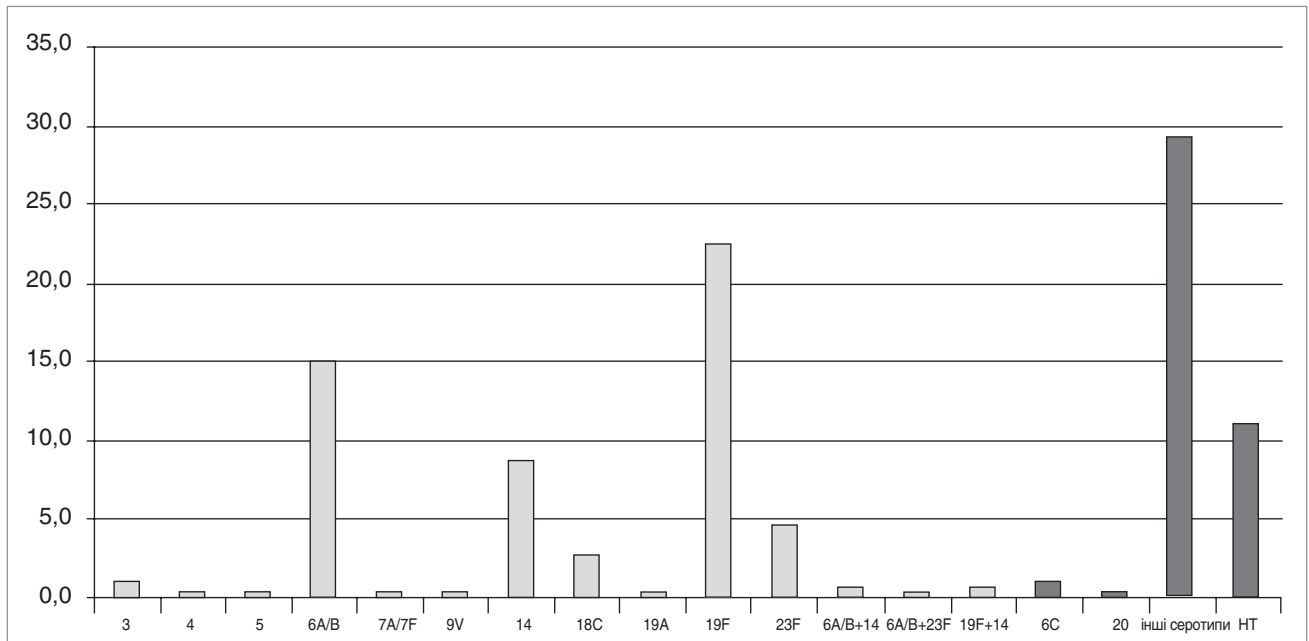
Законні представники дітей підписали «Форму інформованої згоди» на участь у дослідженні.

### Результати дослідження та їх обговорення

Для вивчення розподілу серотипів було протиповано 297 штамів пневмококів, виділених при назофарингеальному носійстві у здорових дітей. З них 264 (88,9%) штамів належали до капсульних, а 33 (11,1%) — до безкапсульних (НТ) пневмококів. Після послідовного проведення чотирьох реакцій мультиплексної ПЛР визначити серотипову приналежність 87 ізолятів пневмокока (33%) не вдалось (можливо, вони належать до інших серотипів, не включених у дослідження).

Серед виділених капсульних штамів пневмокока (88,9%) ідентифіковано 14 різних серотипів.

Як видно з рис. 1, домінує серотип 19F, він зустрічається у кожній четвертій дитини при НФ носійстві. На другому



**Рис. 1.** Розподіл серотипів пневмококів у здорових дітей до 5 років при назофарингеальному носійстві (світлосірий — вакцинальні серотипи, темносірий — серотипи, що не покриваються ПКВ)

місці — серогрупа 6 (6A, 6B і 6C, разом 16,1%), третє місце належить серотипу 14 (9,8%), четверте — 23F (5,3%) і п'яте — 18 (3,0%). Інші серотипи були виявлені у кількості менше 1%.

У дітей, які виховуються в будинках дитини, також переважав при НФ носійстві серотип 19F (54,8%), на другому місці була серогрупа 6 (24,1%).

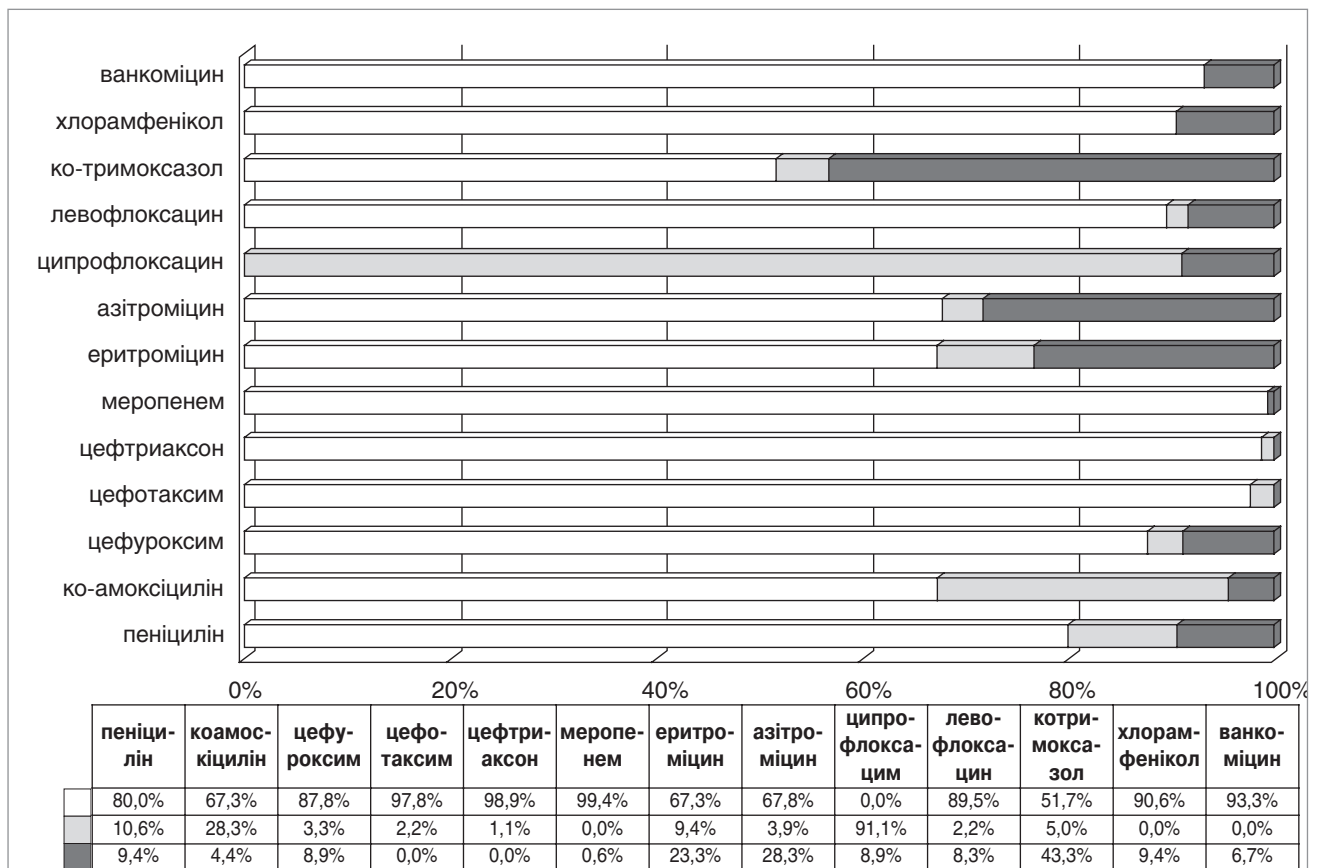
Виявлено достовірний зв'язок ( $p=0,028$ ) середньої сили ( $V$  Крамера=0,33) між соціальною активністю дитини та розподілом серотипів пневмокока. Хоча у всіх групах дітей переважали серотипи 19F, 6A/B, 14 та 23F,

у вихованців будинків дитини їх сума становила 92,6% (найвужчий серотиповий пейзаж), у дітей з ДНЗ — 56,6%, а у «домашніх» дітей — лише 22,1% (найширший серотиповий пейзаж). Такі серотипи, як 19A, 3 та 6C, зустрічались лише у дітей з ДНЗ, а 4, 5, 7A/7F, 9V та 20 — у дітей, що виховувались вдома. Серотип 1 не зустрічався при НФ носійстві у здорових дітей до п'яти років.

В українській популяції дітей питома вага ізолятів із серотипами, які покривались ПКВ13, склала загалом 65,5%: від 52,7% у «домашніх» дітей до 92,6% у мешканців будинків дитини. З віком покриття ПКВ13 штамів пнев-



**Рис. 2.** Розподіл серотипів пневмококів, виділених з ліквору дітей до 5 років при гнійному менінгіті (білий — вакцинальні серотипи, світлосірий — серотипи, що не покриваються ПКВ)



**Рис. 3.** Чутливість пневмококів, виділених з носоглотки дітей, до протимікробних препаратів (білим кольором позначено чутливі ізоляти пневмокока, світлосірим — помірно резистентні, темносірим — резистентні)

мококів, виділених із носоглотки, збільшувалось у всіх когортах дітей з різною соціальною активністю.

При пневмококових менінгітах у дітей до 5-річного віку був досить широкий пейзаж серотипів збудника, але кожний третій випадок (30,5%) гнійного менінгіту був спричинений пневмококами серогрупи 6 (рис. 2). При носійстві ця серогрупа займає також значне місце— 16,1%.

Отже, покриття вакцинацією ПКВ13 при менінгітах може бути в 64,7% випадків.

Серотип 19F, який домінував при НФ носійстві у дітей, тільки в 6,7% був причиною гнійного пневмококового менінгіту. Можливо, цей серотип іще не набрав достатньої патогенності. Три інші серотипи пневмококів, які входили в першу п'ятірку при носійстві (14, 23F, 18), також були причиною гнійного менінгіту в 9,3%, 13,3% та 6,7% відповідно. Більшість пневмококових менінгітів у дітей були спричинені тими самими серотипами пневмококів, які визначалися при НФ носійстві. Лише в 8,0% менінгітів були виділені з ліквору серотипи пневмококів, які не визначалися при НФ носійстві.

Привертав увагу досить значний відсоток штамів пневмококів, які не типувалися (НТ): при менінгітах визначалися в 16% випадків, при носійстві — в 11,1%. За останніми даними літератури, безкапсульні штамми при НФ носійстві в різних країнах становлять від 3% до 19% і характеризуються множинною резистентністю до антибіотиків. Збільшення безкапсульних штамів пневмокока при безсимптомному носійстві пов'язують із впровадженням універсальної протипневмококової вакцинації, в результаті якої з'являлася ніша для інших невакцинальних штамів [38]. В ізраїльській популяції дітей, де застосо-

вується масова вакцинація проти пневмокока, НТ штамми виявлялися при носійстві у понад 5% зразків [49], в той час як у невакцинованих дітей в Польщі 3,9% пневмококових штамів були НТ [21]. Як збудник НТ пневмококи описано в основному при неінвазивних захворюваннях і рідко у пацієнтів з інвазивними інфекціями [20,22,36,43]. Хоча НТ не мають капсули, яка є основним фактором патогенності, вони виробляють більшу кількість біоплівки, ніж інкапсульовані бактерії [17,39]. Це сприяє кращій колонізації, зниженню чутливості до антибіотиків і реакції організму [26]. Колонізація НТ пневмококами та утворення біоплівки дозволяють пневмококу розповсюджуватися на інші локуси організму і викликати інфекційні захворювання. У публікації 2012 р. показано, що в різних регіонах Південно-Східної Азії інвазивні захворювання від 0 до 15% були спричинені безкапсульними пневмококами [45]. У наших дослідженнях при такому інвазивному захворюванні, як менінгіт, виявлявся досить високий відсоток безкапсульних пневмококів (16%), що не пов'язане з вакцинацією, тому що в Україні універсальна імунопрофілактика проти пневмококової інфекції не проводиться. Хоча глобальний розподіл пневмококових серотипів варіює залежно від географічного положення [33], не виключається, що за останні роки відбувається збільшення інвазивних інфекцій, які викликаються безкапсульними пневмококами. На жаль, існуючі протипневмококові вакцини не захищають від безкапсульних пневмококів.

Отже, у наших дослідженнях збудником 93,2% пневмококових менінгітів у дітей є ті самі штамми пневмококів, які колонізують носоглотку. У зв'язку з цим важливо було



вивчити чутливість до антибіотиків пневмококів, носіями яких є наші діти.

Ізоляти пневмокока (n=180), виділені з носоглотки здорових дітей віком до п'яти років, характеризувались високим рівнем резистентності до протимікробних препаратів (рис. 3).

Кількість штамів пневмокока, що перейшла 25% бар'єр резистентності, за якого вже недоцільно, за даними ВООЗ, застосовувати препарат, виявлено щодо таких антибіотиків, як ко-тримоксазол, еритроміцин та азитроміцин. До ципрофлоксацину чутливих штамів пневмококів взагалі не виявлялося.

До «захищених» амоксицилінів, що застосовуються як препарати першої лінії для емпіричної терапії пневмококових інфекцій, повна резистентність іще не досягла бар'єра, але помірна резистентність вже її перейшла. Застосування амоксициліну/клавуланату для емпіричної терапії пневмококових інфекцій у низьких та середніх дозах, які традиційно застосовуються в педіатричній практиці, може супроводжуватись клінічними невдачами. Можна припустити, що застосування високодозового режиму терапії (90 мг/кг/д) дозволить більш активно та ефективно використовувати захищені пеніциліни, у тому числі й на госпітальному етапі [12].

Привернула увагу висока чутливість пневмококів до цефалоспоринів III покоління — цефтриаксону і цефотаксиму. Хоча вважається, що цефалоспорины II покоління мають більшу дію на грампозитивні бактерії, резистентність до них наближається до критичної.

Серед резервних антибіотиків залишається найбільш активним меропенем, при застосуванні ванкоміцину у 6,7 % випадків може бути невдача.

Більшість ізолятів пневмокока (79%) були резистентними до одного або більше антимікробних препаратів, не враховуючи 100% нечутливості до ципрофлоксацину. Особливо мультирезистентними до атимікробних препаратів виявились пневмококи із серотипами 14, 6A/B, 19F та НТ бактерії, які разом складають 52,2% при носійстві у дітей та 69,1% при менінгіті. Такі серотипи, як 3, 4, 6С та 9V/A, характеризувались чутливістю до всіх антимікробних препаратів (виняток — висока резистентність серотипу 6С до ко-тримоксазолу). Наші дані щодо мультирезистентності безкапсульних пневмококів (НТ) збігаються з даними, отриманими в інших країнах [32].

У цілому отримані нами дані щодо антибіотикорезистентності пневмококів вищі, ніж у інших дослідженнях, проведених в Україні, але порівнянні з глобальними даними [51]. Найбільше наші дані збігалися з результатами досліджень, що вивчали ізоляти пневмокока, виділені у дітей переважно з нестерильних локусів [6,7]. Проте результати нашої роботи відрізнялись від даних дослідників, що вивчали клінічні ізоляти *S. pneumoniae*, виділені у дорослих [3–5]. Порівняно з дослідженням SOAR (2011–2013 рр.), у якому лише 31 зі 134 ізолятів пневмоко-

ка були виділені у дітей до 12 років із 7 дослідницьких центрів, ми отримали вищі показники резистентності пневмококів до пеніциліну, амоксициліну/клавуланату, цефуроксиму, макролідів, левофлоксацину та ципрофлоксацину [5]. Ми показали, що феномен мультирезистентності був притаманний саме пневмококам, виділеним із верхніх дихальних шляхів маленьких дітей [9]. Таку особливість отриманих нами даних можна пояснити тим, що назофарингеальні штами пневмококів першими набувають стійкості до антимікробних препаратів у процесі еволюції [1].

Результати наших досліджень показали, що пневмококи, виділені у дітей-носіїв від 6 місяців до 5 років, характеризувались більшою стійкістю до амоксициліну/клавуланату, цефуроксиму та макролідів — тих антибіотиків, які рекомендовані для стартової емпіричної терапії захворювань, що найчастіше викликаються пневмококом. Діти цього віку є групою ризику щодо розвитку пневмококової інфекції і, відповідно, часто отримують антибіотики. Аналіз підходів до емпіричної терапії позалікарняної пневмонії у дітей до п'яти років показав, що її лікування становило значні труднощі для лікарів, які надавали допомогу дитячому населенню.

Отже, найбільшою антипневмококовою активністю відзначались цефалоспорины III покоління: цефтриаксон (98,9%), цефотаксим (97,8%) та меропенем (99,4%). Ці антибіотики можуть розглядатись як вдала альтернатива для лікування інфекції, спричиненої пневмококами. Проте необхідне виважене їх використання для запобігання ескалації антибіотикорезистентності в майбутньому, що вже відмічається у глобальному масштабі [51].

### Висновки

1. Серед виділених серотипів пневмококів при назофарингеальному носійстві у дітей до 5-річного віку домінують серотипи 19F (26,1%), 6A/B (18,2%), 14 (11,4%) і 23F (5,7%). Розподіл серотипів суттєво залежить від соціальної активності дитини. Частка вакцинних серотипів серед капсульних пневмококів становить 65,53%, у дітей — мешканців будинків дитини — 92,6%.
2. Збудником пневмококових менінгітів у дітей у 98% випадків є ті самі серотипи пневмококів, які колонізують носоглотку.
3. Серотипи пневмококів, які колонізують носоглотку дітей віком до п'яти років, мають підвищену резистентність до антимікробних препаратів, близько третини (33,8%) ізолятів мультирезистентні.
4. Зберігають високу антипневмококову активність цефалоспорины III покоління — цефтриаксон (98,9%), цефотаксим (97,8%), з антибіотиків резерву — меропенем (99,4%). Ці антибіотики можуть розглядатись як вдала альтернатива для лікування інфекції, спричиненої пневмококами.
5. Доцільно введення пневмококової кон'югованої вакцини розпочати дітям із будинків дитини.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Березняков И. Г. Новые возможности терапевтического использования левофлоксацина / И. Г. Березняков // Здоровья Украины. — 2010. — № 4 (233). — С. 42—43.
2. Вплив ранньої соціальної активності на назофарингеальне носійство *S. pneumoniae* та розподіл серотипів пневмокока у дітей перших п'яти років життя / Л. І. Чернишова [та ін.] // Современная педиатрия. — 2014. — № 2 (58). — С. 58—63.
3. Дзюблик Я. О. Клінічні аспекти антибіотикорезистентності збудників негоспітальних інфекцій дихальних шляхів / Я. О. Дзюблик // Український пульмонологічний журн. — 2010. — № 3. — С. 53—56.
4. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999—2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) / Р. С. Козлов, О. В. Сивая, О. И. Кречкова, Н. В. Иванчик // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2010. — Т. 12, № 4. — С. 329—341.
5. Дослідження антибіотикорезистентності штамів *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, виділених від хворих із негоспітальними інфекціями дихальних шляхів у 2010—2012 рр. в Україні / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Вісник морфології. — 2014. — Т. 20, № 2. — С. 395—401.

6. Леженко Г. О. Обґрунтування тактики антибактеріальної терапії у дітей, хворих на гострий обструктивний бронхіт бактеріального генезу / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова // Современная педиатрия. — 2015. — № 4 (68). — С. 63—66.
7. Марченко В. Ф. Частота виділення мікроорганізмів з різних біологічних матеріалів та порівняльний аналіз їх антибіограму / В. Ф. Марченко, Л. Г. Махнюва, В. Л. Тиндикевич // Современная педиатрия. — 2010. — № 1 (29). — С. 52—56.
8. Маянский А. Н. Стрептококки: микробиология и патология / А. Н. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2010. — № 1. — С. 9—19.
9. Множинна антибактеріальна резистентність Streptococcus pneumoniae. Можливості емпіричної антибактеріальної терапії пневмококової інфекції у дітей / Л. І. Чернишова [та ін.] // Современная педиатрия. — 2015. — № 5 (69). — С. 49—54.
10. Назофарингеальне носійство Streptococcus pneumoniae у вихованців будинків дитини: серотиповий репертуар та чутливість до антимікробних препаратів / Л. І. Чернишова [та ін.] // Здоровье ребенка. — 2014. — № 6 (57). — С. 9—14.
11. Райнерт Р. Р. Новые данные по эффективности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины в отношении инвазивных пневмококковых инфекций, пневмоний, острого среднего отита и назофарингеального носительства / Р. Р. Райнерт, Б. Тайши // Педиатрическая фармакология. — 2012. — № 3. — С. 12—18.
12. Резистентність Streptococcus pneumoniae до β-лактамічних антибіотиків в Україні / Л. І. Чернишова [та ін.] // Профілактична медицина. — 2015. — № 1—2. — С. 32—37.
13. Розподіл серотипів Streptococcus pneumoniae при назофарингеальному носійстві у здорових дітей віком від 6 місяців до 5 років в Україні / Л. І. Чернишова [та ін.] // Современная педиатрия. — 2014. — № 4 (60). — С. 77—83.
14. Толстанов О. К. Пріоритетні завдання педіатричної освіти та науки в контексті реформування галузі охорони здоров'я [Електронний ресурс] / О. К. Толстанов // Здоровье ребенка. — 2013. — № 5 (48). — С. 11—17.
15. Факторы риска колонизации носоглотки Streptococcus pneumoniae у детей первых 5 лет жизни, проживающих в Украине / Л. И. Чернышова, А. М. Гильфанова, А. В. Бондаренко, В. В. Яновская // Педиатрия. Восточная Европа. — 2014. — № 3 (07). — С. 21—30.
16. Чернишова Л. І. Пневмококові захворювання — проблема, що має рішення / Л. І. Чернишова // Здоровье ребенка. — 2013. — № 3 (46). — С. 107—110.
17. Allegrucci M. Characterization of colony morphology variants isolated from Streptococcus pneumoniae biofilms / M. Allegrucci, K. Sauer // Journal of Bacteriology. — 2007. — № 189. — P. 2030—2038.
18. Bogaert D. Streptococcus pneumoniae colonization: the key to pneumococcal disease / D. Bogaert, R. De Groot, P. W. Hermans // The Lancet Infectious Diseases. — 2004. — № 4. — P. 144—154.
19. Capsular serotype-specific attack rates and duration of carriage of Streptococcus pneumoniae in a population of children / K. L. Sleeman [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. — 2006. — № 5 (194). — P. 682—688.
20. Changes in pneumococcal serotypes and antibiograms carried by vaccinated and unvaccinated day-care centre attendees in Portugal, a country with widespread use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine / R. Sa-Leao [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. — 2009. — № 15. — P. 1002—1007.
21. Characteristics of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Moraxella catarrhalis isolated from the nasopharynx of asymptomatic children and molecular analysis of S. pneumoniae and H. influenzae strain replacement in the nasopharynx / A. Sulikowska [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — 2004. — № 42. — P. 3942—3949.
22. Characterization of non-typable and atypical Streptococcus pneumoniae pediatric isolates from 1994—2010 / J. Ing [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — 2012. — № 50. — P. 1326—1330.
23. Continued impact of pneumococcal conjugate vaccine on carriage in young children / S. S. Huang [et al.] // Pediatrics. — 2009. — № 124. — P. 1—11.
24. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: an update after 7 years of use in the United States / G. T. Ray [et al.] // Vaccine. — 2009. — № 27. — P. 6483—6494.
25. Dagan R. New insights on pneumococcal disease: What we have learned over the past decade / R. Dagan // Vaccine. — 2009. — № 27. — P. 3—5.
26. De Beer D. Measurement of local diffusion coefficients in biofilms by microinjection and confocal microscopy / D. De Beer, P. Stoodley, Z. Lewandowski // Biotechnology and Bioengineering. — 1997. — № 53. — P. 151—158.
27. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of Streptococcus pneumoniae / I. H. Park [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — 2007. — № 45 (4). — P. 1225—1233.
28. Epidemiology and evolution of invasive pneumococcal disease caused by multidrug resistant serotypes of 19A in the 8 years after implementation of pneumococcal conjugate vaccine immunization in Dallas, Texas / C. Techasaensiri [et al.] // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2010. — № 29 (4). — P. 294—300.
29. Farha T. The burden of pneumonia in children in the developed world / T. Farha, A. H. Thomson // Paediatric Respiratory Reviews. — 2005. — № 6 (2). — P. 76—82.
30. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study / E. Miller [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. — 2011. — № 11 (10). — P. 760—768.
31. Hib and pneumococcal global burden of disease study team. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates / K. L. O'Brien [et al.] // Lancet. — 2009. — Vol. 379. — P. 893—902.
32. High rates of transmission of and colonization by Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae within a day care center revealed in a longitudinal study / R. Sa-Leao [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — 2008. — № 46. — P. 225—234.
33. Genetic diversity and clonal patterns among antibiotic-susceptible and —resistant Streptococcus pneumoniae colonizing children: day care centers as autonomous epidemiological units / R. Sa-Leao [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — 2000. — № 38. — P. 4137—4144.
34. Global serotype distribution among S. pneumoniae isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines / G. L. Rodgers, A. Arguedas, R. Cohen, R. Dagan // Vaccine. — 2009. — № 27. — P. 3802—3810.
35. Global Vaccine Introduction Report: a report on current global access to new childhood vaccines [Electronic resource] / Vaccine Information Management System (VIMS), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. — 2015. — URL : <http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/vims/IVAC-VIMS-Report-2015Dec.pdf>. — Title from screen.
36. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and susceptibility trends of pediatric non-invasive Streptococcus pneumoniae isolates in Tokai, Japan over a 5-year period / H. Okada [et al.] // Journal of Infection and Chemotherapy. — 2014. — № 20. — P. 423—428.
37. Individual risk factors associated with nasopharyngeal colonization with Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae: A Japanese Birth Cohort Study / T. Otsuka [et al.] // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2013. — Vol. 32. — № 7. — P. 709—714.
38. Keller L. E. Nonencapsulated Streptococcus pneumoniae: emergence and pathogenesis / L. E. Keller, D. A. Robinson, L. S. McDaniel // mBio. — 2016. — Vol. 7. — № 2. — P. e01792—15.
39. Moscoso M. Biofilm formation by Streptococcus pneumoniae: role of choline, extracellular DNA, and capsular polysaccharide in microbial accretion / M. Moscoso, E. Garcia, R. Lopez // Journal of Bacteriology. — 2006. — № 188. — P. 7785—7795.
40. Nuorti J. P. Prevention of pneumococcal disease among infants and children. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / J. P. Nuorti, C. G. Whitney // Morbidity and Mortality Weekly Report. — 2010. — № 59 (№ RR—1). — P. 1—18.
41. O'Brien K. L. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of Streptococcus pneumoniae / K. L. O'Brien, H. Nohynek // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2003. — Vol. 22. — № 2. — P. 133—140.
42. Pneumococcal vaccines / WHO position paper 2012 // Weekly epidemiological record. — 2012. — № 14 (87). — P. 129—144.
43. Population-based analysis of invasive nontypeable pneumococci reveals that most have defective capsule synthesis genes / I. H. Park [et al.] // PLoS One. — 2014. — № 9. — P. e97825.
44. Potential impact of accelerating the primary dose of pneumococcal conjugate vaccine in infants / J. M. Stancil, T. R. Peters, L. B. Givner, K. A. Poehling // Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine. — 2009. — № 163 (5). — P. 422—425.
45. Prevalence of Streptococcus pneumoniae serotypes causing invasive and non-invasive disease in South East Asia: a review / E. Jauneikaite,

- J. M. Jefferies, M. L. Hibberd, S. C. Clarke // *Vaccine*. — 2012. — № 30. — P. 3503—3514.
46. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive *Streptococcus pneumoniae* pre- and post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000—2006 / G. J. Tyrrell [et al.] // *Vaccine*. — 2009. — № 27. — P. 3553—3560.
47. Soley C. Understanding the link between pneumococcal serotypes and invasive disease / C. Soley, A. Arguedas // *Vaccine*. — 2009. — № 27. — P. 19—21.
48. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease / B. Simell [et al.] *Pneumococcal Carriage Group* // *Expert review of vaccines*. — 2012. — № 11. — P. 841—855.
49. The important role of nontypable *Streptococcus pneumoniae* International clones in acute conjunctivitis / N. Porat [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2006. — № 194. — P. 689—696.
50. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease / A. Kadioglu, J. N. Weiser, J. C. Paton, P. W. Andrew // *Nature Reviews Microbiology*. — 2008. — № 6 (4). — P. 288—301.
51. Tomic V. Regional and global antimicrobial susceptibility among isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) from 2009 to 2012 and comparison with previous years of T.E.S.T. (2004—2008) / V. Tomic, M. J. Dowzicky // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. — 2014. — № 13. — P. 52.
52. Tzanakaki G. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region / G. Tzanakaki, P. Mastrantonio // *International Journal of Antimicrobial Agents*. — 2007. — № 29 (6). — P. 621—629.

### Серотипы пневмококков при назофарингеальном носительстве и менингитах, их чувствительность к антибиотикам у детей

Л. И. Чернышова<sup>1</sup>, А. М. Гильфанова<sup>1</sup>, А. В. Бондаренко<sup>1</sup>, В. В. Яновская<sup>2</sup>, Т. Г. Глушкевич<sup>2</sup>, С. А. Якимович<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Бактериологическая лаборатория ГУ «Украинский центр контроля и мониторинга заболеваний МЗ Украины», г. Киев, Украина

<sup>3</sup>Киевская городская детская клиническая больница №1, Украина

**Цель** — сравнить распределение серотипов пневмококков при назофарингеальном носительстве и менингитах у детей до пяти лет, изучить их чувствительность к антибиотикам.

**Пациенты и методы.** Обследовано 900 здоровых детей до пяти лет — жителей Киева и Киевской области. Ликвор получен от 89 детей с пневмококковым менингитом из семи доторных регионов Украины. Использовались классические бактериологические методы и ПЦР. Исследование чувствительности проводилось к 13 антимикробным препаратам.

**Результаты.** Из 297 штаммов пневмококков, выделенных при назофарингеальном носительстве, 264 (88,9%) штамма принадлежали к капсульным, а 33 (11,1%) — к безкапсульным пневмококкам. Доминирующие серотипы — 19F (25%), 6 (16,1%), 14 (9,8%), 23F (5,3%), 18 (3,0%). Изоляты с серотипами, которые покрываются ПКВ13, составляют 65,5%, (92,6% у детей из домов ребенка).

Возбудителем 93,2% пневмококковых менингитов у детей до 5 лет были те же серотипы пневмококков, которые колонизируют носоглотку здоровых детей. Наиболее частым серотипом был 6 (25,8%). Нетипированные штаммы при менингитах определялись в 28% случаев. Серотипы 19F, 14, 23F, 18 были причиной гнойного менингита в 5,6%, 7,9%, 11,2% и 5,6% случаев соответственно.

Умеренная резистентность отмечена к защищенным амоксициллинам. Высокой антипневмококковой активностью отличались цефалоспорины III поколения.

**Выводы.** Возбудителем пневмококковых менингитов у детей в 93,2% случаев являются те же серотипы пневмококков, которые определяются при здоровом носительстве. Данные по антибиотикочувствительности пневмококков у детей при назофарингеальном носительстве можно учитывать при выборе антибиотиков для эмпирической терапии пневмококковых заболеваний. Целесообразно введение пневмококковой конъюгированной вакцины начинать детям из домов ребенка.

**Ключевые слова:** пневмококки, серотипы, носительство, менингиты, дети, антибиотики.

### Pneumococcal Serotypes in Nasopharyngeal Carriage and Meningitis, Their Susceptibility to Antibiotics in Children

L.I. Chernyshova<sup>1</sup>, A.M. Giffanova<sup>1</sup>, A.V. Bondarenko<sup>1</sup>, V.V. Yanovska<sup>2</sup>, G.G. Glushkevich<sup>2</sup>, S.A. Yakimovich<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bacteriological Laboratory SI «Ukrainian Center for Diseases Control and Monitoring of the Ministry of Health of Ukraine» Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Kyiv City Children's Clinical Hospital № 1, Ukraine

Nasopharyngeal pneumococcal carriage is important part of invasive infections pathogenesis and of selection of strains resistant to antibiotics.

**Aim of study** — to compare serotypic pneumococcal spectrum in nasopharyngeal carriage and meningitis in children up to 5 years old and study their susceptibility to antibiotics.

**Materials and Methods.** 900 healthy children up to 5 years old from Kiev and Kiev oblast were studied. Liquor was obtained from 89 children with pneumococcal meningitis from 7 regions of survey in Ukraine. PCR and classic bacteriologic methods were used. Study of susceptibility to 13 anti-microbial preparations was made.

**Results.** Among 297 pneumococcal strains isolated in nasopharyngeal carriage, 264 strains (88.9%) were capsulated and 33 (11.1%) — uncapsulated pneumococci. Main serotypes were 19F (25%), 6 (16.1%), 14 (9.8%), 23F (5.3%), 18 (3.0%). Isolates of serotypes which are covered by PCV13 composed 65.5% (92.6% in children from nurseries).

Meningitis pathogens in children up to 5 years were in 93.2% the same pneumococcal serotypes as those colonizing nasopharynx of healthy children. The most often serotype was 6 (25.8%). Non typed serotypes were found in 28% cases of meningitis Serotypes 19F, 14, 23F, 18 were the cause of purulent meningitis in 5.6%, 7.9%, 11.2% and 5.6% respectively.

Moderate resistance to amoxiclav was found. In cephalosporines of 3-rd generation high antipneumococcal activity was marked.

**Conclusions.** Pneumococcal meningitis pathogens were in 93.2% cases the same pneumococcal serotypes as in healthy carriage. Data on pneumococcal susceptibility to antibiotics in nasopharyngeal carriage must be taken into account while choosing antibiotics for empiric therapy of pneumococcal diseases. It is worth starting giving pneumococcal conjugated vaccine to children from nursery.

**Key words:** pneumococci, serotypes, carriage, meningitis, children, antibiotics.

### Сведения об авторах:

**Чернышова Людмила Ивановна** — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

**Гильфанова Анна Михайловна** — аспирант каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

**Бондаренко Анастасия Валериевна** — к.мед.н., доц. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98

**Яновская Валентина Владимировна** — к.мед.н., зав. Референс-центра молекулярной диагностики инфекционных болезней МЗ Украины, ГЗ «Украинский центр

контроля и мониторинга заболеваний МЗ Украины», г. Киев.

**Глушкевич Татьяна Георгиевна** — зав. бактериологической лабораторией ГЗ «Украинский центр контроля и мониторинга заболеваний МЗ Украины», г. Киев.

**Якимович С.А.** — Киевская городская детская клиническая больница №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Статья поступила в редакцию 12.09.2016 г.