

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Sigita Petraitiene

*STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* PADERMĖS VAIKŲ, LANKANČIŲ  
VILNIAUS IKIMOKYKLINĖS UGDYMO ĮSTAIGAS, NOSIARYKLĖJE

Daktaro disertacija  
Biomedicinos mokslai, medicina (07B)

Vilnius, 2009

Disertacija rengta 2005 – 2009 metais Vilniaus universitete

Mokslinis vadovas:

prof. habil. dr. Vytautas Usonis (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

***Nuoširdžiai dėkoju***

*darbo vadovui prof. Vytautui Usoniui, nepailstančiam mokslininkui, be kurio vertingų pastabų ir reiklumo šio darbo nebūtų*

***Atskiri darbo etapai atlikti bendradarbiaujant su***

- *G.Bernatonienė, G.Murauskaitė (VUVL)*
- *J.Bernatonienė (Oxford)*
- *R.Kvietkauskaitė (VU Imunologijos institutas)*
- *H.Erlendsdottr (Landspítali universitetinè ligoninè, Islandija)*

## Turinys

Santrumpos .....	6
1. Įvadas .....	7
1.1 Įžanga .....	7
1.2 Darbo aktualumas .....	7
1.3 Darbo tikslas .....	8
1.4 Darbo uždaviniai .....	8
1.5 Darbo mokslinis naujumas.....	8
1.6 Praktinė darbo rezultatų reikšmė.....	9
2. Literatūros apžvalga.....	10
2.1 Streptokokų morfologija, klasifikacija, laboratorinė diagnostika, žmogaus imuninis atsakas į pneumokokinę infekciją.....	10
2.1.1 Streptokokų gentis .....	10
2.1.2 <i>Streptococcus pneumoniae</i> rūšis .....	10
2.1.3 Žmogaus ir <i>S.pneumoniae</i> ryšys, žmogaus imuninis atsakas į pneumokokinę infekciją .....	11
2.2 <i>S.pneumoniae</i> paplitimas sveikų žmonių tarpe .....	13
2.3 <i>S.pneumoniae</i> atskirų serotipų pasiskirstymas tarp sveikų vaikų, nosiaryklėje nešiojančių pneumokoką, ir sergančiųjų pneumokokų sukeltomis ligomis .....	15
2.4 Sergamumas <i>S.pneumoniae</i> sukeltomis ligomis: priklausomybė nuo gyvenamosios vietos, kilmės, amžiaus ir skiepijimo pneumokoko vakcina. 23	
2.5 <i>S.pneumoniae</i> jautrumas antibakteriniams vaistams.....	26
2.6 Vakcinacijos įtaka <i>S.pneumoniae</i> paplitimui ir jautrumui antibakteriniams preparatams .....	33
2.7 Literatūros apžvalgos apibendrinimas .....	39
3. Tiriamieji asmenys ir tyrimo metodai.....	42
3.1 Tiriamieji asmenys.....	42
3.2 Tyrimo metodai.....	45
3.2.1 Mikrobiologiniai ir serologiniai <i>S.pneumoniae</i> tyrimo metodai .....	45
3.2.2 Imunologiniai seilių tyrimo metodai .....	46

3.3 Statistinis rezultatų įvertinimas .....	48
4. Rezultatai .....	49
4.1 Sveikų vaikų tyrimas.....	49
4.1.1 <i>S.pneumoniae</i> paplitimas sveikų vaikų nosiaryklėse .....	49
4.1.2 <i>S.pneumoniae</i> serotipų paplitimas sveikų vaikų nosiaryklėje.....	51
4.1.3 Imunoglobulinų atsakas seilėse į <i>S.pneumoniae</i> nešiojimą sveikų vaikų nosiaryklėje.....	53
4.1.4 Antibakterinių vaistų vartojimo poveikis <i>S.pneumoniae</i> nešiojimui nosiaryklėje .....	60
4.1.5 <i>S.pneumoniae</i> jautrumas antibakteriniams preparatams .....	63
4.2 Sveikų vaikų <i>S.pneumoniae</i> nešiojimo nosiaryklėje trijų tyrimo etapų duomenys .....	70
4.3 Dažnai sergančių vaikų tyrimas .....	73
5. Rezultatų aptarimas.....	77
5.1 <i>S.pneumoniae</i> paplitimo vaikų tarpe problemos aktualumas.....	77
5.2 <i>S.pneumoniae</i> serotipų paplitimo reikšmė vaikų sergamumui .....	79
5.3 Vaikų imuninio atsako į pneumokokinę infekciją ypatumai .....	80
5.4 <i>S.pneumoniae</i> gydymas antibakteriniais preparatais. ....	84
5.5 <i>S.pneumoniae</i> infekcija šiuolaikinėje visuomenėje .....	88
6. Išvados .....	89
7. Praktinės rekomendacijos .....	90
8. Disertantės skelbtų mokslinių darbų sąrašas .....	91
8.1 Disertacijos tema publikacijų sąrašas .....	91
8.2 Kitų publikacijų sąrašas .....	91
9. Literatūros sąrašas.....	92
10. Priedai .....	113

## **Santrumpos**

*S.pneumoniae* – *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokas)

Ig - imunoglobulinai

sIg – sekretiniai imunoglobulinai

CLSI – Klinikinių ir laboratorinių standartų institutas (angl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*)

CWPS – pneumokokų ląstelės sienelės polisacharidas (angl. *Cell Wall Polysaccharide*)

PSO – Pasaulinė sveikatos organizacija

IPL – invazinės pneumokokinės ligos

## 1. Įvadas

### 1.1 Įžanga

*S.pneumoniae* (*Streptococcus pneumoniae* arba pneumokokas) yra vienas dažniausiai sutinkamų bakterinių patogenų, sukeliančių ligas mažiems vaikams. *S.pneumoniae* kolonizuoja sveikų žmonių nosiaryklę ir čia sudaro dalį normalios tranzitinės mikrofloros. Pneumokoko nešiojimo sveikų žmonių nosiaryklėje dažnumas priklauso nuo žmogaus amžiaus, gyvenamosios vietos, kilmės. Sveikų nešiotųjų tarpe *S.pneumoniae* dažniausiai randamas ikimokyklinio amžiaus vaikų nosiaryklėje; sergamumas pneumokoku sukeltomis ligomis taip pat yra didžiausias šioje amžiaus grupėje. *S.pneumoniae* gali infekuoti bet kuri žmogaus organą, sukelti neinvazines (sinusitą, faringitą, otitą, bronchitą, pneumoniją be bakteremijos) ir invazines (pneumoniją su bakteremija, pleuritą, sepsį, meningitą) ligas. Daugumą ligų sukelia gana nedidelis *S.pneumoniae* serotipų skaičius, šie serotipai dažniausiai būna nejautrūs antibakteriniams preparatams (1-6).

### 1.2 Darbo aktualumas

*S.pneumoniae*, ypač atskirų jo serotipų, paplitimas, jautrumas antibakteriniams preparatams yra skirtingas įvairiose šalyse ir nuolat kinta. Vilniuje šios bakterijos paplitimo tyrimas paskutinį kartą atliktas 2001 metais. Vėlesniais metais surinkti laboratoriniai duomenys yra skurdūs: pneumokokai identifikuojami retai (nes neinvazinėmis ligomis arba lengvai sergantiems vaikams retai atliekami mikrobiologiniai tyrimai), dažniau jie randami sunkiems, invazinėmis ligomis sergantiems ligoniams. Kasdienėje praktikoje identifikavus *S.pneumoniae* nustatomas jo jautrumas antibakteriniams preparatams, tačiau serotipas nėra nustatomas.

Pagrindinis *S.pneumoniae* infekcijos šaltinis – sveiki ikimokyklinio amžiaus vaikai, nešiojantys pneumokoką nosiaryklėje. Šio tyrimo tikslas – išanalizuoti *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje dažnumą

tarp sveikų ir dažnai sergančių kvėpavimo takų ligomis vaikų Vilniuje tam tikru laikotarpiu, nustatyti vyraujančius *S.pneumoniae* serotipus ir jų jautrumą antibakteriniams preparatams. Taip pat nustatyti dažno antibakterinių preparatų vartojimo įtaką pneumokokų nešiojimui nosiaryklėje, atskirų serotipų paplitimui, jautrumui antibakteriniams preparatams.

### **1.3 Darbo tikslas**

Įvertinti vaikų, lankančių Vilniaus ikimokyklinės ugdymo įstaigas, *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje ypatumus.

### **1.4 Darbo uždaviniai**

1. Nustatyti *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje dažnį sveikiems ikimokyklinės ugdymo įstaigas lankantiems vaikams.
2. Nustatyti *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje dažnį kvėpavimo organų ligomis dažnai sergantiems ir kartotinai antibakterinius preparatus vartojusiems vaikams, lankantiems ikimokyklinės ugdymo įstaigas.
3. Nustatyti identifikuotų *S.pneumoniae* serotipus.
4. Nustatyti identifikuotų *S.pneumoniae* jautrumą antibakteriniams preparatams.
5. Surinkti ir išanalizuoti tyrime dalyvavusių vaikų duomenis apie ankstesnį antibakterinių preparatų vartojimą.
6. Įvertinti sveikų *S.pneumoniae* nešiotųjų ir vaikų, kurių nosiaryklėje bakterijų nerasta, gleivinių imuninį atsaką į pneumokokinę infekciją pagal seilėse esančius imunoglobulinus.

### **1.5 Darbo mokslinis naujumas**

Darbo metu išanalizuota daugkartinio antibakterinių preparatų naudojimo įtaka *S.pneumoniae* ir jo atskirų serotipų nešiojimui vaikų



nosiaryklėje, jautrumui antibakteriniams preparatams - tokios pakraipos darbas Lietuvoje nebuvo atliekamas.

Pirmą kartą Lietuvoje atliktas vaikų seilių neinvazinis tyrimas, rodantis imuninį gleivinių atsaką į pneumokokinę infekciją.

### **1.6 Praktinė darbo rezultatų reikšmė**

Nustatytas pastaraisiais metais Vilniuje esantis *S.pneumoniae* jautrumas antibakteriniams preparatams suteiks gydytojams galimybę racionaliau skirti empirinį antibakterinį gydymą, įtarus viena dažniausių bakterinių infekcijų vaikų amžiuje – pneumokokinę infekciją.

## **2. Literatūros apžvalga**

### **2.1 Streptokokų morfologija, klasifikacija, laboratorinė diagnostika, žmogaus imuninis atsakas į pneumokokinę infekciją.**

#### **2.1.1 Streptokokų gentis**

Streptokokų gentis (*Streptococcus*) labai nevienalytė. Streptokokai pradėti klasifikuoti dar XX amžiaus pradžioje. Kartu su kitomis gentimis, jie priklauso gramteigiamiems, katelazei neigiamiems kokams (mažoms rutulio pavidalo bakterijoms). Patys streptokokai pirmiausiai suskirstyti į grupes pagal savo sugebėjimą lizuoti avies kraujo eritrocitus. Alfa hemoliziniai streptokokai tik dalinai pažeidžia eritrocitus dėl vandenilio peroksido išsiskyrimo, sudarydami žalsvą arba pilkšvą zoną apie kolonijas. Alfa hemoliziniai streptokokai tik dalinai pažeidžia eritrocitus dėl vandenilio peroksido išsiskyrimo, sudarydami žalsvą arba pilkšvą zoną aplink kolonijas augimo terpėje. Jeigu alfa hemoliziniai streptokokai auginami sumažintos anglies dioksido koncentracijos aplinkoje, vandenilio peroksidas nesusidaro ir kolonijos pasidaro nehemolizuojančios. Beta hemoliziniai streptokokai visiškai hemolizuoja avies kraujo agarą, todėl aplink kiekvieną koloniją susidaro skaidrus ratas.

Lancefield'as papildomai streptokokus sugrupavo pagal jų reakciją su atskirais antiserumais (dabar žinoma, kad šias savybes nulemia ląstelių paviršiaus angliavandeniai). Antigeniškai artimos grupės sugrupuotos pagal abėcėlę – nuo A iki H ir nuo K iki V. Vienos Lancefield'o grupės streptokokai gali būti ir alfa, ir beta hemoliziniai arba nehemoliziniai (2).

#### **2.1.2 *Streptococcus pneumoniae* rūšis**

*Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*, arba pneumokokas) – streptokokų genties bakterijų rūšis. *S.pneumoniae* yra gramteigiamas, katalazei neigiamas fakultatyvinis anaerobas. Tepinėlyje išsidėsto pavieniais kokais,

diplokokais, arba grandinėlėmis. Augimas sustiprinamas 5% anglies dioksido arba anaerobinėmis sąlygomis. Augdamas kraujo agare sudaro plokščias, per vidurį įdubusias kolonijas. Kolonijos yra alfa hemolizinės – aplink jas dėl dalinės eritrocitų hemolizės susidaro žalsvas arba rudas žiedas. Kolonijos iš dalies atpažįstamos pagal jautrumą optochinui arba latekso agliutinacijos testą. Pneumokokų rūšis patvirtinama tipuojant su tam tikrais serumais arba mikroskopuojant.

Pneumokoką dengianti polisacharidinė kapsulė nulemia serotipui būdingus požymius. Šiuo metu identifikuota 90 skirtingų kapsulės polisacharidų, kurie sudaro 45 serogrupes. Pagal JAV naudojamą sistemą, serotipai sunumeruoti nuo 1 iki 90 pagal atradimo eiliškumą. Plačiau taikomoje sistemoje, sukurtoje Danijoje, serotipai sugrupuoti pagal panašias antigenines savybes, pvz., 9A, 9L, 9N ir 9V. Šiame darbe naudojama Danijoje sukurta sistema (2).

### **2.1.3 Žmogaus ir *S.pneumoniae* ryšys, žmogaus imuninis atsakas į pneumokokinę infekciją.**

*S.pneumoniae* kolonizuoja sveikų žmonių nosiaryklę ir čia sudaro dalį normalios mikrofloros. Patekęs į viršutinius kvėpavimo takus *S.pneumoniae* prisijungia prie nepažeisto epitelio ląstelės paviršiuje esančių angliavandenių (N-acetyl-glikosamino). Ši prisijungimą skatina su pneumokoko ląstelės sienele susiję baltymai, tarp jų – pneumokoko paviršiaus adhezinai A (PsaA). Šie baltymai taip pat sudaro hidrofobinį elektrostatinį lauką, kuris palengvina streptokokų adheziją prie epitelio ląstelių. Tokia kolonizacija nesukelia ligos. Invazinei ligai atsirasti reikalinga uždegiminių citokinų – interleukino 1 ir tumorų nekrozės faktoriaus – gamyba (jų atsiranda sergant virusinėmis ir kitomis ligomis) (7).

Pneumokokas, patekęs į kitus organus tam tikromis sąlygomis, sukelia ligas. Pneumokų sukeltų ligų patogenezę sąlygoja pneumokokų perėjimas (translokacija) iš nosiaryklės į kitus organus, tarp jų ir plaučius. Šis procesas yra daugialypis ir iki šiol nėra iki galo suprastas. Manoma, kad

pneumonija susergama įkvėpus (aspiravus) pneumokokų iš viršutinių kvėpavimo takų į apatinius, tačiau taip pat galima diseminacija kraujo keliu iš viršutinių kvėpavimo takų po visą organizmą (8).

Skiriasi įvairių streptokoko serotipų virulentiškumas (sugebėjimas sukelti ligą), kolonizacijos trukmė ir to paties serotipo kolonizacijos dažnumas. Vieni serotipai dažniau randami nešiotojams ir sergantiesiems neinvazinėmis kvėpavimo takų ligomis, kiti dažniau linę sukelti invazines ligas. Manoma, kad tie pneumokokų serotipai, kurių kapsulėje yra daugiausiai polisacharidų, yra virulentiškiausi (9-11).

Prieš kelis dešimtmečius tiriant antikūnus kraujo serume nustatyta, kad vaikų imuninis atsakas į pneumokokinę infekciją priklauso nuo amžiaus ir pneumokoko serotipo. Vaikų iki 2 metų imuniteto ypatumai lemia didelį imlumą polisacharidinę kapsulę turinčių bakterijų poveikiui, todėl maži vaikai šių pneumokokų sukeltomis ligomis serga labai sunkiai.

Pirmiausia su pneumokokine infekcija, kaip ir dauguma kitų, susiduria vaiko gleivinės imuninė sistema (12). Užsikrėtus pneumokokais, visavertis gleivinių imuninis atsakas neleidžia infekcijai išplisti po visą organizmą, apsaugo nuo ilgalaikio bakterijų nešiojimo nosiaryklėje (7, 13, 14). Literatūroje randama nedaug duomenų apie imuninį atsaką ir besimptomį pneumokokų nešiojimą nosiaryklėje. Žinoma, kad kontaktas su pneumokoku pirmiausia sukelia IgA gamybą (15). Nors IgA išlieka svarbiausiu gleivinių imuninio atsako komponentu, Ig M papildo jo apsaugines funkcijas (16). Tradiciškai manoma, kad IgG patenka į seiles difuzijos būdu iš kraujo, tačiau dalis jo gaminama ir gleivinėse (17, 18). Taigi, gleivinių imunitetui svarbūs visos trys imunoglobulinų klasės: IgA, IgG, IgM. Sunku įvertinti bendrojo IgA atsaką į pneumokokinę infekciją dėl mažos šių antikūnų koncentracijos serume (19). Nosiaryklės gleivinėje susidarantį imuninį atsaką galima nustatyti tiriant seiles. Įvairių antikūnų koncentracija seilėse vienodo amžiaus vaikams labai skiriasi, ji taip pat priklauso nuo pneumokokų nešiojimo nosiaryklėje (20).

## 2.2 *S.pneumoniae* paplitimas sveikų žmonių tarpe

*S.pneumoniae* apsigyvena žmogaus viršutiniuose kvėpavimo takuose ir sudaro dalį normalios tranzitinės žmogaus mikrofloros. Pneumokoko nešiojimo nosiaryklėje dažnumas sveikiems žmonėms priklauso nuo amžiaus, gyvenamosios vietos, tautybės, socialinių sąlygų (2, 7).

*S.pneumoniae* nešiojimas nosiaryklėje yra dinamiškas procesas. Svarbi tarpusavio konkurencija tarp nosiaryklės nuolatinės floros ir tranzitinių mikroorganizmų. Nuolatinė flora, tame tarpe alfa hemoliziniai streptokokai, slopina tranzitinių *S.pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ir *Staphylococcus aureus* kolonizaciją. Antibakterinių preparatų vartojimas taip pat viršutinių kvėpavimo takų infekcijos susilpnina gynybinius nuolatinės floros mechanizmus (7, 21-23).

2003 metais PSO pateikė žmonių tyrimo dėl *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje standartizuotus metodus (24).

2004–2005 metais Kaune ištyrus sveikus globos įstaigose gyvenančius vaikus (viso 601) dėl *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje nustatyta, kad dažniausiai nešiojimas pasitaiko vaikams iki 3 metų: *S.pneumoniae* nešiojimas nosiaryklėje rastas 34,9% tirtų vaikų iki 3 metų, 29% 3–7 metų vaikams ir tik 3,4% vaikų virš 7 metų (25, 26). 1999 metais Vilniuje ištyrus 508 sveikus 2–7 metų darželių lankančius vaikus *S.pneumoniae* nešiojimas nosiaryklėje rastas 51% vaikų (27, 28). Estijoje *S.pneumoniae* randamas 44 % sveikų 1 – 7 metų amžiaus vaikų nosiaryklėje. Tyrimo metu 1999-2000 ir 2003 metų žiemomis ištirti 685 sveiki, 29 skirtingus vaikų darželius lankantys, vaikai (29). Rusijoje, Sankt Peterburge, ištirti 125 sveiki 16-70 mėn. amžiaus vaikai: pasėliai imti ir iš nosiaryklės ir iš burnaryklės. *S.pneumoniae* nustatytas 60% vaikų. Nosiaryklėje *S.pneumoniae* nešiojimas buvo 48%, burnaryklėje 36%, abu teigiami pasėliai buvo 36% (30). 2004 -2005 metų žiemą ištirti 425 sveiki 3–6 metų vaikai iš 16 vaikų darželių 9 Čekijos miestuose: *S.pneumoniae* nešiojimas nosiaryklėje rastas 38 % vaikų (31). Olandijoje ištyrus 3198 sveikus 1–19 metų vaikus *S.pneumoniae* nešiojimas

rastas 598 (19%) vaikams. Nešiojimo dažnis priklausė nuo amžiaus ir vaikų kolektyvo lankymo (dažniausiai randama kolektyvus lankantiems 2–3 metų vaikams – 55%) (32, 33).

Dažnesnis *S.pneumoniae* paplitimas vaikų nosiaryklėje stebimas Azijoje, Afrikoje. Indijoje nustatytas 50–70% pneumokokų paplitimas 2–6 mėnesių vaikų nosiaryklėje (34). Kenijoje 2004 metais ištirta 450 sveikų asmenų, suskirstytų į 8 amžiaus grupes. Iki 1 metų vaikų grupę sudarė 98 vaikai, jų nosiaryklėje *S.pneumoniae* rasta 98%. Tarp 1-2 metų vaikų (ištirta 130) *S.pneumoniae* nešiojimas sudarė 61%, tarp 3–4 metų vaikų (ištirtas 121) – 50%. Iš 109 5–9 metų vaikų 41% nustatytas pneumokoko nešiojimas nosiaryklėje. *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje rizikos veiksnių įvertinimui tyrimas kartotas du kartus – sausuoju ir lietinguoju metų laikotarpiu, palygintas nešiojimas tarp skirtingų lyčių asmenų, kaimo ir miesto gyventojų. Nustatyta, kad lietinguoju metų laikotarpiu *S.pneumoniae* nešiojimas dažnesnis (28% sausuoju ir 35% lietinguoju laikotarpiu). Lytis, gyvenamoji vieta neturėjo įtakos *S.pneumoniae* nešiojimui nosiaryklėje nė vienoje amžiaus grupėje (35). Kituose Afrikoje atliktuose tyrimuose dalyvavo daugiau sergantys vaikai. Vienas 2002 metais paskelbtas tyrimas atliktas pietinėje Afrikos dalyje, Ganoje. Ištirtas 311 į ambulatoriją atvykusių lengvai sergančių vaikų, *S.pneumoniae* nešiojimas nustatytas 51,4% (36). 2003 metais paskelbtais duomenimis, Malavijoje tarp sergančių vaikų *S.pneumoniae* nešiojimas randamas 84% (37), 2006 metais Mozambike - 87% (38). Tarp kitų Afrikos šalių labai išsiskiria Gambijos kaimuose atliktas tyrimas. Tirti sveiki asmenys dėl *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje. Viso ištirti 2872 žmonės, bendras nešiojimas nosiaryklėje buvo 72%. Atskirai panagrinėjus vaikų grupę, kūdikių iki 1 metų nešiojimas siekė 97%, o kūdikių iki 1 mėnesio – net 93% (39). Kitame tyrime Gambijoje sekti kūdikiai dėl *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje nuo gimimo iki 1 metų. Tėpinėliai iš 21 kaime gyvenančių 236 kūdikių nosiaryklės imti iškart po gimimo, du kartus per mėnesį iki 6 mėnesių amžiaus ir vėliau vieną kartą per mėnesį iki metų amžiaus. Visiems kūdikiams bent vieną kartą išaugo pneumokokas. Viso rasti 65 serotipai, dominavo penki

– 6B, 19F, 6A, 14, 23F (sudarė 51% visų padermių). Pirmą kartą pneumokokas vidutiniškai rastas 33 dienų amžiuje. Skyrėsi atskirų serotipų nešiojimo trukmė, laikas iki pakartotino užsikrėtimo (40). Turkijoje tirti 0–2 metų sveiki kolektyvų nelankantys vaikai dėl *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje. Dalis vaikų gyveno mieste, dalis – kaimo vietovėje. Iš 564 ištirtų vaikų 22,5% nešiojo pneumokoką. Rizikos veiksniai buvo amžius virš 2 mėnesių ir šeimoje kartu gyvenantys mokyklinio amžiaus vaikai. Dažniausiai rasti serotipai 11 (11.8%), 23 (7.9%), 19F (7.1%), 22 (6.3%), 9 (5.5%), 19 (5.5%) ir 23B (5.5%) (41). Japonijoje tirtas *S.pneumoniae* nešiojimas sveikų ikimokyklinio amžiaus vaikų burnaryklėje. Ištirti 683 sveiki vaikai *S.pneumoniae* rastas 21 (4.2%) vaiko burnaryklėje (42). Portugalijoje, kur apie 70% vaikų lanko vaikų dienos priežiūros centrus, viename jų tyrimas truko metus. 47 vaikai tirti dėl *S.pneumoniae* nešiojimo 11 kartų. Iš 414 ėminių 61.4% išaugo pneumokokai. Nešiojimo dažnis, priklausomai nuo mėginių ėmimo laikotarpio buvo nuo 38% iki 77%. Identifikuota 21 pneumokoko padermė. Nustatyti serotipai 19F (34,2%), 23F (15,2%), 6B (11,3%), 14 (8,6%), 10A (7,8%), 19A (5,4%), 9V (3,1%), 11A (1,9%), 16F (1,9%), 18F (1,9%), 15A (0,8%), 8 (0,4%), 23B (0,4%); 7% padermių serotipo nepavyko nustatyti. Naujų nešiotųjų atsiradavo visus metus. 98% klonų rasta keletui vaikų. Vaikai metų bėgyje užsikrėtė iki 6 klonų (vidutiniškai 3,6) ir iki 5 skirtingų serotipų pneumokokais (43).

### **2.3 *S.pneumoniae* atskirų serotipų pasiskirstymas tarp sveikų vaikų, nosiaryklėje nešiojančių pneumokoką, ir sergančiųjų pneumokokų sukeltomis ligomis**

*S.pneumoniae* rūšį sudaro virš 90 skirtingomis ir imunologinėmis epidemiologinėmis savybėmis pasižyminčių serotipų. Vieni serotipai dažniau sutinkami tarp sveikų asmenų, nešiojančių pneumokokus nosiaryklėje, kiti labiau linkę sukelti invazines ligas. Lyginant pneumokokus, kurie retai sutinkami sveikų nešiotųjų tarpe arba linkę tik trumpai kolonizuoti nosiaryklę,

serotipus su serotipais pneumokokų, kurie dažnai sutinkami ir ilgai išlieka mažų vaikų nosiaryklėje, pastarieji sukelia natūralų imunitetą, todėl vaikai nesuserga šių serotipų sukeliamomis invazinėmis ligomis. Dar kiti serotipai labai svarbūs kūdikiams ir vyresniems vaikams, kurių imunitetas susilpnėjęs, bei vyresnio amžiaus žmonių pneumokokų sukeltų ligų patogenezėi. Kai kurie serotipai siejami su klinikiniais sindromais, pavyzdžiui, komplikuotomis vaikų pneumonijomis arba dažnesne vaikų hospitalizacija, suaugusiųjų mirtingumu, ligų protrūkiams tik tam tikroje populiacijoje. Kadangi kiekviena pneumokokinė vakcina specifiška atskiriems serotipams, būtina kiekvienai šaliai parinkti ir įtraukti į nacionalinį skiepų kalendorių tinkamiausią vakcinos variantą (5).

XX amžiaus 8 dešimtmetyje pasirodė straipsnių šia tema. 1965–1969 metais Australijoje išanalizuoti duomenys apie 294 žmones, sergančius pneumokokų sukeltomis ligomis (pneumonija, meningitu, peritonitu, vidurinės ausies uždegimu, mastoiditu, žaizdų infekcija, konjunktyvitu). Jų nosiaryklėje rasti 33 skirtingi pneumokokų serotipai. Dažniausiai ligas sukėlė serotipai 3 ir 19. Mirtimi baigėsi 17 susirgimų. Visi mirties atvejai, išskyrus vieną, buvo kūdikių ir vyresnių nei 50 metų žmonių tarpe. Iš 101 sirgusiojo pneumonija 21 kartą išskirtas 3 serotipo pneumokokas. Sergantiesiems meningitu (dauguma sergančiųjų buvo vaikai) dažniausiai išskirtas 14 serotipas. Aštuoni dažniausiai rasti serotipai – 1, 3, 4, 6, 9, 14, 19, 23 – sukėlė 52% visų pneumonijų ir 67% meningitų (44). Vokietijoje 1997–2003 metais tirti 494 vaikai, hospitalizuoti dėl invazinių pneumokokinių ligų. Mirštamumas nuo šių ligų buvo 5,3%. Didžiausias mirštamumas ir sunki ligos eiga buvo sergant serotipo 7F sukeltomis ligomis, kiek mažiau mirčių sukėlė serotipai 23F ir 3 (45).

Meksikoje išanalizuotas *S.pneumoniae* serotipų paplitimas tarp pneumokokų, išskirtų iš nešiotojų nosiaryklės ir sergančiųjų invazinėmis ligomis ėminių. Viso ištirti 48 invazinėmis *S.pneumoniae* sukeltomis ligomis sergantieji ir 50 sveikų *S.pneumoniae* nešiotojų. Meningitą sukėlė serotipų 19F, 3, 6B, 23F, kitas invazines ligas – serotipų 19F ir 3 pneumokokai. Iš sveikų vaikų nosiaryklės išskirti serotipai 6A, 6B, 19F, ir 23F (46).



*S.pneumoniae* nešiojimas sveikų žmonių nosiaryklėje ir perdavimas kitiems yra būtini veiksniai pneumokokų sukeltų invazinių ligų epidemiologijai. Rytų Afrikoje atliktu tyrimu norėta išsiaiškinti, kaip šis patogenas plinta tarp atskirų žmonių grupių: 450 žmonių ištirti dėl *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje sausuoju metų laikotarpiu, vėliau 414 pakartotinai ištirti lietinguoju laikotarpiu. Dažniausiai *S.pneumoniae* nustatytas 0–4 metų (57%) ir 5–9 metų (41%) vaikams; viso rasta 40 skirtingų serotipų. 47% vaikų iki 5 metų rasti į septynvalentės konjuguotos vakcinos sudėtį įeinantys serotipai. (35). Graikijoje ištyrus 780 *S.pneumoniae* kultūrų iš sveikų vaikų nosiaryklės, dominavo serotipai 19F, 14, 23F, 6B (47). Rusijoje ištyrus 125 sveikų darželių lankančių 16–70 mėnesių vaikų *S.pneumoniae* nešiojimą nosiaryklėje, nustatyta, kad septynvalentėje vakcinoje esantys serotipai sudaro 45% visų rastų pneumokoko serotipų (30).

Mozambike ištirti *S.pneumoniae* sukeltomis invazinėmis ligomis ir lengvomis viršutinių kvėpavimo takų ligomis sirgę vaikai. Iš 88 kultūrų, išskirtų iš invazinėmis ligomis sergančių iki 15 metų vaikų, net 40% sudarė serotipas 1, 10% – serotipas 5. Šių serotipų nebuvo tarp lengvai sergančių iki 5 metų vaikų nosiaryklėse rastų *S.pneumoniae* kultūrų. Čia dominavo (49%) į septynvalentės vakcinos sudėtį įeinantys serotipai (38, 48). Gambijoje ištyrus 2872 vaikus, 43% visų rastų pneumokokų sudarė septynvalentės vakcinos serotipai. Vaikų iki 5 metų grupėje šie pneumokokai sudarė 63% (39).

Kanadoje ištirti 1322 vaikai, lankantys vaikų darželius. Pneumokoko paplitimas buvo 44.3%, dažniausiai rasti serotipai – 6B, 23F, 6A, 19F, 14, 11A, 19A – sudarė 78% (49). Kuveite ištirtos 2004–2005 metais iš 397 vaikų nosiaryklių surinktos *S.pneumoniae* kultūros. Dažniausi serotipai buvo 23F, 19F, 6A, 6B, 14, 19A. Invazines ligas sukėlė serotipai 14, 23F, 19A, 9V (50). Kinijoje ištirtas 451 vaikas, iš jų 31 sergantis invazine *S.pneumoniae* sukelta liga. Dažniausiai nustatyti serotipai 19F, 19A, 14, 6B, 23F, 15. Įvairiuose miestuose serotipų pasiskirstymas buvo skirtingas. Trijuose miestuose į septynvalentės vakcinos sudėtį atitinkamai įėjo 63,6%, 64,8%, ir 79,6% visų pneumokokų serotipų (51).

Čilėje surinkti duomenys apie 1994–2007 metais pneumokokų sukeltas invazines vaikų ligas. Duomenys suskirstyti į tris grupes: 1 – ligos, kai buvo būtina hospitalizacija, 2 – bakteremija nustatyta febriliai karščiavusiems ligoninės priėmimo kambaryje, tačiau vėliau ambulatoriškai gydytiems vaikams iki 36 mėnesių amžiaus, 3 – pneumokoko nešiojimas nosiaryklėje metus laiko. Iš 2369 hospitalizuotų vaikų 1878 (79.3%) buvo 0–59 mėnesių amžiaus. Iš jų 1200 (50.7% visų grupės vaikų) buvo 6–35 mėnesių amžiaus. Iš hospitalizuotų 0–5 mėnesių kūdikių 48.4% sirgo meningitu ir sepsiu (ligą daugeliu atvejų sukėlė serotipas 5). Pneumonija su bakteremija vyravo 6–35 mėnesių vaikų tarpe – sirgo 522 (43.5%) iš 1200 hospitalizuotų vaikų (vyravo serotipas 14). Serotipo 1 sukeltas peritonitas buvo būdingas 5–41 mėnesių mergaitėms. Visose amžiaus grupėse buvo didelis mirtingumas nuo pneumokokinio meningito ir sepsio (14–29%). Tarp sergančių vaikų iki 36 mėnesių vyravo serotipas 5, tarp ambulatorinių ligonių – 18C. Visus tyrimo metus išliko panašus sergamumas serotipo 14 sukeltomis ligomis, serotipų 1 ir 5 sukeltomis ligomis sergamumas skyrėsi įvairiais laikotarpiais (1 grafikas). Palyginus sergančius vaikus su sveikais nešiotojais nustatyta, kad tarp sergančiųjų žymiai dažniau sutinkami serotipų 1, 5 ir 14 pneumokokai (52).

Brazilijoje ištirti 648 neskiepyti vaikai iki 5 metų. Tyrimo metu 2000–2001 metų žiemą vieni tiriamieji buvo sveiki, kiti sirgo ūmine kvėpavimo takų liga arba meningitu. Bendrai pneumokoko nešiojimas sudarė 35,8%. Nosriaryklėje dažniausiai rasti serotipai 14, 6B, 6A, 19F, 10A, 23F, 18C. Penki iš jų įeina į septynvalentės vakcinos sudėtį. Kiek rečiau rasti serotipai 4 ir 9V. Serotipai 1 ir 5 nosiaryklėje rasti retai. Palyginus 222 pneumokokų padermes iš sveikų vaikų nosiaryklės su 125 padermėmis iš invazinėmis ligomis sergančiųjų, nustatytas panašus jautrumas penicilinui. Vyravo tie patys penicilino grupės antibakteriniams vaistams nejautrūs pneumokokų serotipai (6B, 14, 19F, 19 A, 23B ir 23F). 52,2% serotipų iš sveikų nešiotojų ir 62,4% invazinių padermių įeina į septynvalentės vakcinos sudėtį, taigi, statistiškai patikimo skirtumo tarp šių grupių nėra (53).

Serotipų, sukeliančių invazines pneumokokines ligas, pasiskirstymas daugiausiai priklauso nuo asmens amžiaus. Vieni serotipai dažniau sukelia ligas vaikams, kiti – visų amžiaus grupių asmenims. Vadinamieji invaziniai serotipai 1, 5, 7F yra pirminiai patogenai (pažeidžia sveikus žmones). Mažiau invaziniai serotipai yra vadinamieji oportunistiniai patogenai.

Ryšys tarp serotipo ir ligos baigties priklauso ne tik nuo žmogaus amžiaus, bet ir infekcijos lokalizacijos žmogaus organizme, kartu esančių lėtinių ligų (54). Belgijoje ištirtos 11163 *S.pneumoniae* padermės iš žmonių, kuriems pasireiškė pneumokokinė bakteremija. Vaikams ligą dažniausiai sukėlė serotipai 6, 9, 14, 19 ir 23 (47.4%). Suaugusiųjų tarpe vyravo serotipai 1, 5 ir 7 (55).

Anglijoje daugėja vaikų, sergančiųjų pūlingu pleuritu (empiema). Daugumą ligų (53%) sukelia pneumokoko serotipas 1 (56). 2003–2004 metais, lyginant su keliais praėjusiais metais, stebėtas tris kartus padažnėjęs vaikų sergamumas pūlingu pleuritu. Ištyrus 27 iš 29 sirgusiųjų ištirti pleuros skystį 18 ligonių nustatytas pneumokoko serotipas 1 (57). Panašūs duomenys gauti Ispanijoje. Ištirti 208 pleuritu sergantys vaikai, atlikti kraujo ir pleuros punktato tyrimai taikant molekulinės diagnostikos metodus. *S.pneumoniae* rasta 79% vaikų, kuriems ir mikrobiologiniais tyrimo metodais rasta *S.pneumoniae*, ir 84% vaikų, kurių ėminių pasėliuose pneumokokas neišaugo. Net 48% visų pleuritų sukėlė serotipo 1 *S.pneumoniae* (58). Šio serotipo nėra šiuo metu naudojamose septynvalentėje vakcinoje.

Apibendrinant šiuos duomenis galima teigti, kad vyraujantys klinikiniai sindromai sergant invazinėmis pneumokokų sukeltomis ligomis yra skirtingi atskiroms amžiaus grupėms.

Invazines ligas sukeliančio pneumokoko plitimui būtinas jo nešiojimas žmonių nosiaryklėje. XXI amžiaus pradžioje moksliniuose leidiniuose pateikiami prieštaringi duomenys apie susidariusį serotipui specifinį imunitetą esant besimptominiam pneumokoko nešiojimui nosiaryklėje. Atliekami tyrimai norint išsiaiškinti, ar skirtingi *S.pneumoniae* serotipai sukelia tokį patį imuninį atsaką, ar susidaro apsauginis nuo serotipų

priklausantis imunitetas esant *S.pneumoniae* nešiojimui. Vertinant ilgalaikius stebėjimus dėl *S.pneumoniae* nešiojimo Izraelyje pastebėta mažesnė tikimybė pakartotinai užsikrėsti serotipais 6A, 14, 23F. Dalinė apsauga susidaro dėl serotipų 19A ir 23A nešiojimo. Specifinio serotipams imuniteto susidarymo nestebėta esant serotipų 6B, 19F ir 15 pneumokokų nešiojimui nosiaryklėje. 14 ir 23F sukelia specifinių antikūnių šiems serotipams padidėjimą. Autoriai pateikia išvadą, kad kai kurių serotipų pneumokokai sukelia antikapsulinių serotipui specifinių antikūnų, sumažinančių pakartotino užsikėtimo riziką, gamybą neskiepytiems kūdikiams (59).

Atskirų serotipų paplitimas skiriasi toje pačioje šalyje įvairiais metais (1grafikas).

1987–1997 metais Švedijoje pneumokokų sukeltos bakteremijos padažnėjo 4 kartus. Atliekant tyrimus serotipuotos invazinės pneumokokų padermės (viso 1136) iš 18 mikrobiologijos laboratorijų. Bakteremiją dažniausiai sukėlė serotipai 1 ir 14. Tris kartus dažniau serotipo 14 sukeltų bakteremijų pasitaikė 1982–1992 metais, dešimt kartų dažniau serotipo 1 sukeltų bakteremijų pasitaikė 1987–1992 metais (60, 61). 1998–2001 metais Švedijoje iširtos 204 *S.pneumoniae* padermės iš sergančiųjų invazinėmis ligomis vaikų iki 18 metų. Dauguma (166) padermių išskirta iš kraujo, 38 – iš cerebrospinalinio skysčio. Dažniausiai išskirti serotipai 6B, 1, 7F, 14, 18C, 19F, 6A, 4, 23F, 9V ir 19A (išvardinti retėjimo tvarka). Visus metus stebėta serotipų fluktuacija – 6B paplitimas didėjo nuo 14.3% 1998 metais iki 28.3% 2001 metais, serotipo 1 paplitimas mažėjo atitinkamai nuo 20.4% iki 9.4%. Serotipas 1 dažniausiai rastas vyresniems nei 2 metų vaikams, tačiau jo visiškai nerasta mažesniems iki 2 metų vaikams (62).

Norvegijoje 1995–2001 metais išskirtos 4624 *S.pneumoniae* padermės iš sergančiųjų sisteminėmis pneumokokų sukeltomis ligomis. Dažniausiai (70,5%) ligas sukėlė serotipai 1, 4, 9, 14, 7, 6 ir 23 (63). Norvegijoje septynvalentė konjuguota vakcina užregistruota 2001 metais, į valstybės kompensuojamų vakcinų sąrašą įtraukta 2006 metais. Skiepijimo mastai metų bėgyje pasiekė 95%. Vakcinoje esančių pneumokoko serotipų

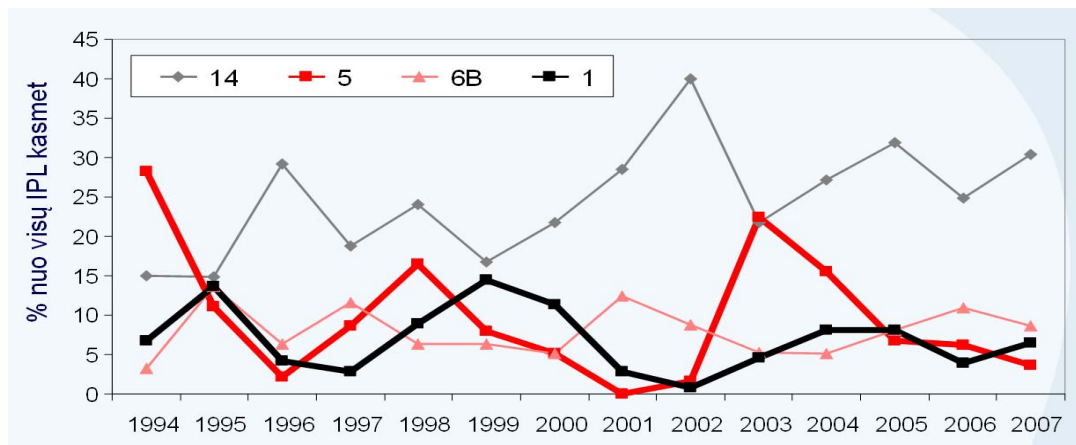
sukeliamų ligų vaikams iki 2 metų sumažėjo nuo 47,1/100000 iki 13,7/100000. Sergamumas vakcinoje nesančių serotipų sukeltomis invazinėmis ligomis išliko nepakitęs (64).

Galimai pneumokokinių konjuguotų vakcinų naudai įvertinti Danijoje buvo analizuojamos invazinių pneumokokų sukeltos ligos. 2000–2005 metais kasmet vidutiniškai registruota 1080 ligų. Sergamumas pneumokokų sukeltomis invazinėmis ligomis padidėjo nuo 15,4/100000 gyventojų 2000 metais iki 20,7/100000 gyventojų 2005 metais ( $p < 0,01$ ), daugiausiai bakteremijų sąskaita (65). Kitame tyrime Danijoje analizuotos 1381 vaikų iki 5 metų pneumokokų sukeltos invazinės ligos. Tyrimo duomenimis priešlaikinis gimdymas, mažas gimimo svoris, vyresni broliai/seserys yra rizikos faktoriai invazinių pneumokokinių ligų išsivystymui (66).

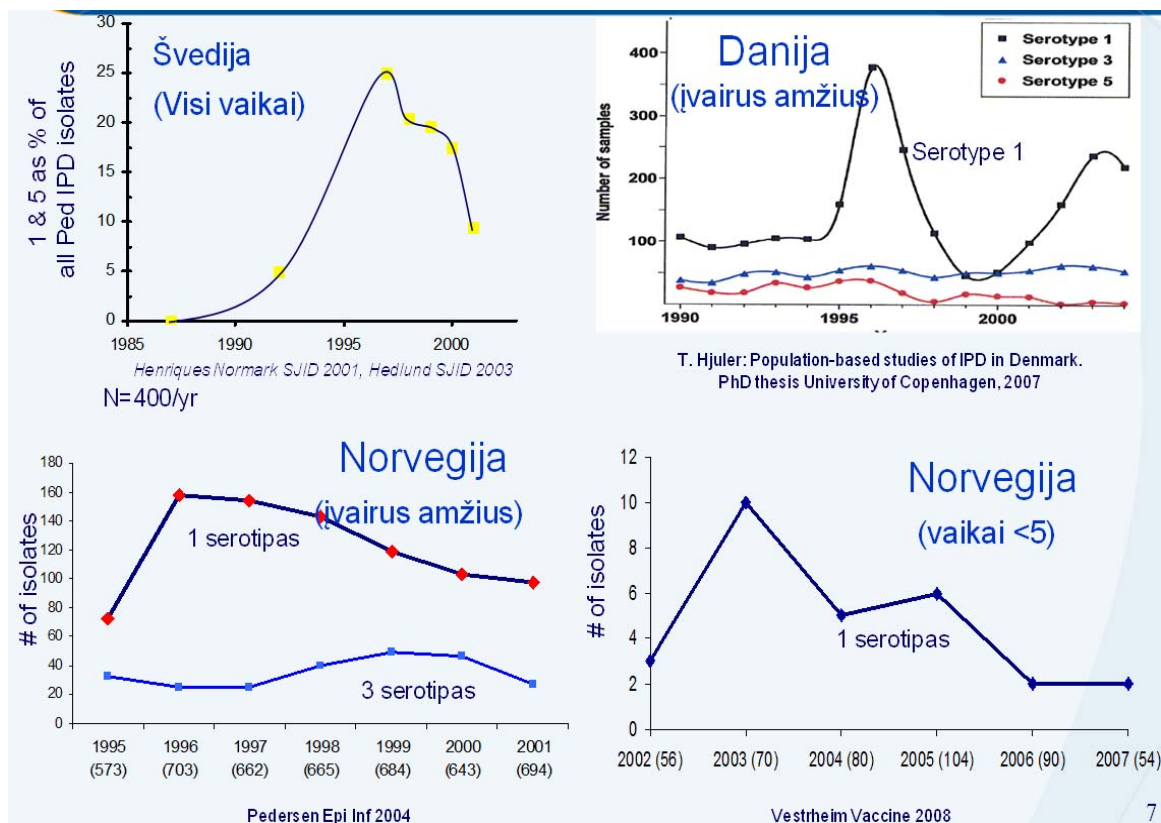
Paskutiniaisiais metais atliekamuose tyrimuose pastebima, kad keičiasi ligas sukeliančių serotipų pasiskirstymas, kurią lemia dažnėjanti vakcinacija pneumokokinėmis vakcinomis. JAV atliktame retrospektyviniame tyrime išanalizuotos 1995–2007 metais nuo mastoidito, sukulto *S.pneumoniae*, gydytų vaikų ligos istorijos. Nustatyta, kad daugumą (19 iš 41) mastoiditų sukelia pneumokoko serotipas 19A. Visi serotipo 19 A sukelti mastoiditai nustatyti po 1999 metų, kai buvo pradėtas visuotinis skiepijimas septynvalente vakcina. Šio serotipo sukeltas mastoiditas, lyginant su kitų serotipų, dažniau komplikavosi poantkauliniais (subperiostiniais) abscesais, dėl kurių buvo atliekama mastoidektomija (67). Nevajo, apačių, genties indėnų naujagimių tyrimo rezultatų duomenims septynvalentė vakcina veiksminga mažinant laboratoriskai patvirtintų *S.pneumoniae* sukeltų vidurinės ausies uždegimų skaičių: vakcinoje esančių serotipų sukeltų otitų sumažėjo 64% (68). Kanadoje, 12 centrų 1998–2003 buvo įgyvendinama pneumokokų paplitimo stebėjimo programa IMPACT. Kaupti duomenys apie pneumokokus, išaugintus iš fiziologinėmis sąlygomis sterilių terpių paimtos medžiagos vaikams iki 17 metų. Užfiksuoti 1868 pneumokokų augimo atvejai. 79% atvejų rastų pneumokokų padermės yra septynvalentėje vakcinoje, tarp jų 84% atvejų buvo 6-23 mėnesių vaikams ir 80% – 2–5 metų vaikams. Vakcinoje esančių serotipų

palaiapsniui buvo randama vis mažiau – nuo 81% 1998 metais iki 79% 2003 metais. Vaikams iki 2 metų 90% pneumokokų padermių buvo Pneumo23 vakcinoje (69).

1 grafikas. *S.pneumoniae* 1 ir 5 serotipų kaita Pietų Amerikoje (IPL dažnis vaikų iki 60 mėnesių amžiuje) (52)



2 grafikas. *S.pneumoniae* serotipų fluktuacija neskiepytų vaikų tarpe (60-66)



## 2.4 Sergamumas *S.pneumoniae* sukeltomis ligomis: priklausomybė nuo gyvenamosios vietos, kilmės, amžiaus ir skiepijimo pneumokoko vakcina.

Patekę į kraujotaką *S.pneumoniae* gali infekuoti bet kurį žmogaus organą, sukeldami jo uždegimą ir sutrikdydami funkciją. *S.pneumoniae* žmogui gali sukelti vadinamąsias neinvazines ligas (sinusitą, faringitą, otitą, bronchitą, pneumoniją be bakteremijos) ir invazines ligas (pneumoniją su baktetremija, sepsi, meningitą). Dažniausiai pneumokokinė infekcija reiškiasi vidurinės ausies uždegimu, pneumonija, bakteremija (su uždegiminiu židiniu ar be jo), rečiau – meningitu, pleuros empiema, sinusitu, konjunktyvitu. Sergant šiomis ligomis *S.pneumoniae* būna vienintelis ligos sukėlėjas arba vienas iš kelių ligos priežasčių (2, 6, 8). Mokslinėje literatūroje aprašyti ir pavieniai *S.pneumoniae* sukelti laboratoriškai patvirtinti susirgimai faringitu (70).

Sergamumas pneumokokų sukeltomis ligomis skirtingas ne tik įvairiose šalyse, bet ir tos pačios šalies įvairiuose regionuose. Sergamumas būna skirtingas net tarp tame pačiame regione gyvenančių, tačiau skirtingos kilmės ir amžiaus žmonių. Australijoje 2002–2006 metais ištyrus 1445 asmenis, sergančius invazinėmis *S.pneumoniae* sukeltomis ligomis, nustatyta, kad sergamumas buvo 7/100000 gyventojų. Šis rodiklis skyrėsi įvairiose šalies dalyse. Didžiausias rodiklis buvo šalies šiaurėje, kur didesnę dalį gyventojų sudaro vietiniai Australijos gyventojai. Dažniausiai sirgo vaikai iki 1 metų ir vyresni nei 85 metų amžiaus žmonės. Tyrimo laikotarpiu mirtingumas dėl invazinių *S.pneumoniae* sukeltų ligų sudarė 9% visų mirčių priežasčių. Australijos aborigenai nuo pneumokokinės infekcijos mirė keturis kartus dažniau, nei naujieji gyventojai (71).

Vidutiniškai per metus Olandijoje 2000–2005 metais užregistruota 1080 pneumokokų sukeltų invazinių ligų. Sergamumas svyravo nuo 15,4/100000 gyventojų 2000 metais iki 20,7/100000 gyventojų 2005 metais, taip pat padaugėjo bakteremijų. Mirtingumas nuo šių ligų sudarė 18%, vidutiniškai 190 mirčių per metus. Vaikų iki 5 metų daugumą pneumokokinių

ligų (nuo 64% iki 91% įvairiais metais) sukėlė į septynvalentės vakcinos sudėtį įeinantys serotipai (65).

Retrospektyviniu tyrimu Danijoje analizuoti duomenys apie *S.pneumoniae* sukeltomis invazinėmis ligomis sirgusius ligonius iki 16 metų, gydytus vienoje Danijos ligoninių, 1996–2007 metų laikotarpiu nustatyti 106 tokie atvejai. Vaikų iki 16 metų sergamumas buvo 11/100000 gyventojų, tačiau vaikų iki 2 metų sergamumas sudarė net 62/100000 gyventojų. Tarp sergančiųjų pneumokokiniu meningitu net 86% sudarė vaikai iki 2 metų. Ilgalaikiai sveikatos sutrikimai po ligos stebėti 10% ligonių, tarp sirgusiųjų pneumokokiniu meningitu – 27% ligonių. Pneumokokinės infekcijos sukeltų mirčių nebuvo. Vaikams iki 2 metų 72% invazinių *S.pneumoniae* sukeltų ligų sukėlė į septynvalentės vakcinos sudėtį įeinančių serotipų pneumokokai, vaikams virš 2 metų – tik 24%. Iki visuotinės imunizacijos septynvalente vakcina, vaikams iki 2 metų 75% invazinių pneumokokinių ligų sukėlė į vakcinos sudėtį įeinantys serotipai (72).

Naujojoje Zelandijoje per 8 metus (1998-2005 metais) užfiksuota 3903 susirgimai *S.pneumoniae* sukeltomis invazinėmis ligomis. Didžiausias sergamumas buvo vaikų iki 2 metų – 100,8/100000 gyventojų. Didžiąją dalį – 80,9% – ligų šio amžiaus vaikams sukėlė septynvalentės vakcinos sudėtyje esantys serotipai (73).

Singapūre 1997–2004 metais atlikto tyrimo duomenimis, vaikų iki 5 metų sergamumas *S.pneumoniae* sukeltomis invazinėmis ligomis buvo 13,6/100000 gyventojų. Pneumonija sudarė 63,3% (tarp jų – 14,3% pneumonija su empiema), bakteremija – 17%, meningitas – 15,6%, kitos ligos – 4,1% visų susirgimų. Serotipai, įeinantys į septynvalentės konjuguotos vakcinos sudėtį, sudarė 89% pneumokokų, sukėlusių invazines ligas vaikams iki 5 metų (74).

Aliaskoje vietinių gyventojų sergamas *S.pneumoniae* sukeltomis invazinėmis ligomis 1999–2005 metais buvo 43/100000, šiaurinėje Kanados dalyje – 38/100000 gyventojų. Vaikų iki 2 metų sergamumas svyravo nuo 21 iki 153/100000 gyventojų. (75).



Labai didelis sergamumas – daugiausia mažų vaikų – yra silpnos ekonomikos šalyse. Mozambike, Manhiso rajoninėje ligoninėje 2001–2003 metais vietinių gyventojų vaikų iki 5 metų sergamumas *S.pneumoniae* sukeltomis invazinėmis ligomis buvo– 416/100000 gyventojų. Vaikų iki 3 metų sergamumas sudarė net 779/100000 gyventojų. Vaikai sirgo tiek lietinguoju, tiek sausuoju metų laikotarpiu. Didžiąją dalį ligų (69%) sudarė pneumonija. Mirtingumas dėl *S.pneumoniae* sukeltų invazinių ligų sudarė 10% visų susirgimų, daugiausia dėl meningito (56%) (48).

Dėl vakcinacijos sumažėjo sergančiųjų pneumokokų sukeltomis invazinėmis ir neinvazinėmis ligomis. JAV, septyniuose geografiniuose rajonuose apibendrinti duomenys apie pneumokokines invazines ligas. Palyginus 1998–1999 ir 2001 metų duomenis, sergamumas šiomis ligomis sumažėjo nuo 24,3/100000 iki 17,3/100000 gyventojų. Daugiausia sumažėjo vaikų iki 2 metų sergamumas – net 69%. Ligas sukėlusią padermių atsparumas penicilinui sumažėjo 35% (76).

Kanadoje, Kvebeko provincijoje, 2002 metais pradėtas didelės rizikos vaikų skiepijimas konjuguota pneumokoko vakcina. 2004 metais pradėtas visuotinis vaikų skiepijimas. Vakcinės efektyvumo įvertinimui tirti vaikai iki 5 metų, gydyti stacionare dėl pneumonijos (viso 25319 susirgimų). Daugiausia (32%) pneumonijų sudarė skiltinės pneumonijos. Jau nuo 2004 metų pavasario ženkliai sumažėjo šių pneumonijų skaičius. Visų pneumonijų sumažėjo 13% (77).

Ispanijoje, pradėjus visuotinį skiepijimą septynvalente vakcina, vaikų iki 5 metų sergamumas pneumokokų sukeltu meningitu sumažėjo nuo 6,14/100000 iki 2,83/100000 gyventojų. Į vakcinės sudėtį neįeinančių pneumokoko serotipų sukeltų meningitų nepadaugėjo (78).

Kanadoje, Didžiajame Vankuveryje, (473000 vaikų populiacija), pradėjus visuotinę kūdikių vakcinaciją septynvalente vakcina žymiai sumažėjo 6–23 mėnesių vaikų sergamumas pneumokokinėmis invazinėmis ligomis. Patvirtintų pneumokokinių invazinių ligų sumažėjo net 84.6%, o vakcinoje esančių serotipų sukeltų invazinių ligų sumažėjo net 92.5% (79).

## 2.5 *S.pneumoniae* jautrumas antibakteriniams vaistams

Iki XX amžiaus aštuntojo dešimtmečio manyta, kad pneumokokai yra jautrūs penicilinui, todėl klinikinėje praktikoje išskyrus pneumokoką iš sergančio žmogaus ėminių jautrumas antibakteriniams vaistams dažniausiai nebūdavo tiriamas. Buvo žinoma tik apie pneumokokų, išskirtų iš lėtiniu bronchitu sergančiųjų žmonių skreplių, atsparumą tetraciklinui (80). Tačiau apie 1977 metus pasirodė straipsnių, skelbiančių tyrimus iš Afrikos, Australijos, Kanados ir kitų šalių apie pavienes penicilinui ir net daugeliui kitų antibiotikų atsparias *S.pneumoniae* padermes, išskirtas iš sergančiųjų pneumokokų invazinėmis sukeltomis ligomis klinikinės medžiagos (80-83). Pradėti tyrimai dėl *S.pneumoniae* nešiojimo tarp sveikų žmonių. Australijoje dvejose ligoninėse 1977 metais dėl *S.pneumoniae* nešiojimo ištirti 543 vaikai ir 434 ligoninės darbuotojai. 29% vaikų tarpe ir 2% ligoninės darbuotojų nešiojo penicilinui rezistentiškus serotipų 6A ir 19A pneumokokus. Iš jų net 128 pneumokokų padermės buvo atsparios daugumeliui antibiotikų (80).

Daugelis šalių pateikia savo duomenis apie *S.pneumoniae* jautrumą antibiotikams. Dažniausiai šie tyrimai tęsiasi keletą metų, kadangi jautrumas antibiotikams nuolat kinta. Aprašyti tyrimai, nustatantys pneumokoko, išskirto iš sveikų vaikų nosiaryklės, jautrumą antibakteriniams vaistams. Kituose tyrimuose aprašomi pneumokokai, išskirti iš medžiagos, paimtos iš sergančių apatinių kvėpavimo organų ligomis vaikų nosiaryklės arba išskirti iš invazinėmis ligomis sergančių vaikų ir suaugusiųjų.

Paskelbtuose tyrimuose jautrumas antibiotikams buvo nustatomas vadovaujantis tarptautinėmis Klinikinių ir laboratorinių standartų instituto (CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute) rekomendacijomis (84).

Kinijoje, Pekino vaikų ligoninėje, 2000–2005 metais tirti 1 mėnesio – 5 metų vaikai, sergantys viršutinių kvėpavimo takų ligomis. 519 ligoniams buvo išskirti pneumokokai, vertintas jų jautrumas penicilinui, amoksicilinui su klavulanine rūgštimi, cefriaksonui, cefuroksimui, cefaklorui, eritromicinui, tetraciklinui, kotrimoksazoliui (sulfametoksazoliui su trimetoprimu) ir

chloramfenikoliui. Nejautrių penicilinui pneumokokų kiekis didėjo nuo 26% 2000–2001 metais ir 21% 2002–2003 metais iki 31,5% 2004–2005 metais. Atsparumas cefaklorui ir cefuroksimui padidėjo nuo 6% 2000–2001 metais iki 23% 2004–2005 metais ( $p < 0.01$ ). Atsparumas eritromicinui kito atitinkamai nuo 87% iki 94%. Atsparumas tetraciklinui ir kotrimoksazoliui buvo daugiau 80%. Palengva didėjo antibakterinių preparatų vartojimas, išskyrus chloramfenikolio, kuriam sumažėjo ir pneumokokų atsparumas (85). Apžvalginiam straipsnyje apie jautrumą eritromicinui, tetraciklinui, kotrimoksazoliui visoje Kinijoje nurodoma, kad šiems antibiotikams atsparumas siekia net 80% (86).

Skiriasi įvairių serotipų streptokokų sugebėjimas ne tik sukelti invazines ligas (vieni dažniau, kiti žymiai rečiau sukelia invazines ligas), bet ir atsparumo antibiotikams dažnis. Meksikoje ištirti 48 vaikai, sergantys invazinėmis ligomis, ir 50 sveikų vaikų, nešiojančių pneumokokus nosiaryklėje. Pneumokokų sukeltu pūlingu meningitu sirgo 31 vaikas. Ligą dažniausiai sukėlė serotipai 19F, 3, 6B, 14 ir 23F. Jų atsparumas penicilinui buvo 16%, kotrimoksazoliui – 58%. Iš kitų 17 vaikų, nesirgusių meningitu, ėminių daugiausia išskirti serotipų 19F ir 3 pneumokokai, visi jautrūs penicilinui ir 82% nejautrūs kotrimoksazoliui. Sveikų pneumokoko nešiotųjų nosiaryklėje vyravo serotipai 6A, 6B, 19F ir 23F (46).

Lietuvos kaimyninėje šalyje – Lenkijoje – 5 metus tirti dėl viršutinių kvėpavimo takų infekcijų ambulatoriškai gydyti ligoniai. Nustatyta, kad net 53,8% visų nosiaryklėje rastų pneumokokų buvo atsparūs keliems antibiotikams; šis skaičius statistiškai nekito visą tyrimo laikotarpį. Pneumokokai dažniausiai buvo atsparūs kotrimoksazoliui – 86,7%, penicilino grupės vaistams – 38%, eritromicinui – 36,7%. Tyrimo metu pamažu didėjo atsparumas beta laktaminiais antibakteriniams vaistams. (87)

Italijoje provincijos vienoje ligoninių 1992–2006 metais atliktas retrospektyvinis 15 metų laikotarpį apimantis tyrimas. *S.pneumoniae* išskirtas iš medžiagos, paimitos iš 640 vaikų. Iš jų 47,8% buvo nešiotojai, 49% sirgo lokaliomis *S.pneumoniae* sukeltomis ligomis ir 3,2% sirgo invazinėmis

ligomis. *S.pneumoniae* buvo 25% meningito sukėlėjas ir 16% sepsio sukėlėjas. Nejautrūs penicilinui buvo 10,2%, eritromicinui – 35,2% pneumokokų; atsparumas eritromicinui kasmet didėjo. Invazines ligas dažniausiai sukėlė pneumokokų serotipai 1 ir 7F (88).

Australijos antibiotikų rezistentiškumo darbo grupė (AGAR – Australian Group for Antimicrobial Resistance) paskelbė 2005 metų darbo rezultatų apžvalgą. Dvidešimtyje laboratorijų ištirtos 1776 *S.pneumoniae* kultūros. Gauti duomenys palyginti su tos pačios darbo grupės rezultatais 1989, 1994, 1999 ir 2002 metais. Nejautrūs penicilinui *S.pneumoniae* štamai sudarė 28%, eritromicinui – 22,7%, klindamicinui – 15,6%, tetraciklinui – 18,4%, atsparūs kotrimiksazoliui – 31%. Keliems antibiotikams atsparūs buvo 17,3% visų *S.pneumoniae*. Lyginant visų metų duomenis paaiškėjo, kad nuolat didėja atsparumas antibakteriniams vaistams, daugiausiai ne beta laktaminiams antibiotikams, išskyrus kotrimoksazolį. Lyginant 1999 ir 2005 metais sirgusių pneumokokų sukeltomis invazinėmis ligomis, antibiotikams atsparūs pneumokokai sukėlė atitinkamai 2,6% ir 5,4% ligų (89).

PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin) tyrime nagrinėtas *S.pneumoniae* atsparumas eritromicinui visame pasaulyje. 2001-2004 metais ištirtos 20142 *S.pneumoniae* kultūros. 2007 metais skelbti 151 centro iš 40 šalių duomenys. Penktųjų tyrimo metų duomenimis, kurie paskelbti 2008 metais, 2003–2004 metais visame pasaulyje ištirtos 7083 *S.pneumoniae* kultūros. Bandiniai imti iš ligonių, sergančių visuomenėje įgytomis kvėpavimo organų ligomis, per 48 valandas nuo atvykimo į ligoninę. Atsparumas eritromicinui sudarė 37,2%, jis įvairiais metais nekito, tačiau buvo labai skirtingas įvairiose šalyse (duomenų pasiskirstymas buvo nuo <10% iki >50%) (90). Nustatytas didelis jautrumas naujai tiriamam antibakteriniam vaistui – telitromicinui (91). JAV 2000–2004 metais (PROTEKT US tyrimas) ištirtos 39495 *S.pneumoniae* kultūros. Nustatytas atsparumas antibiotikams: eritromicinui – 29,3%, penicilinui – 21,2%, levofloksacinui – 0,9%, telitromicinui – 0,02%. Šis atsparumas buvo

skirtingas įvairiuose šalies regionuose. Keliems vaistams atsparūs štamai sudarė apie 30%.(92)

Pneumokokų atsparumą antibiotikams lemia pneumokoko serotipai, antibakterinių vaistų vartojimas ir vakcinacija. Pritaikius linijinės regresijos modelį nustatyta, kad padažnęjęs makrolidų grupės antibiotikų vartojimas buvo vienintelis veiksnys, lėmęs didėjantį atsparumą eritromicinui (93).

Ispanijos 40 ligoninių, kurios aptarnauja apie 30% šalies gyventojų, 2001–2003 metais siuntė duomenis apie bakterijų atsparumą antibakteriniams vaistams. Invazines ligas *S.pneumoniae* šiuo laikotarpiu sukėlė 1968 ligoniams. Iš jų 20% buvo vaikai iki 14 metų. Nejautrios penicilinui padermės sudarė 9,2%, vidutiniškai jautrios – 26,4%. Nuo 2001 iki 2003 metų atsparumas penicilinui sumažėjo nuo 39,5% iki 33%. Vaikams iki 14 metų *S.pneumoniae* atsparumas penicilinui sumažėjo nuo 60,4% iki 41,2%. Nejautrios eritromicinui padermės sudarė 26,6%, iš jų nejautrios ir penicilinui buvo 19,1%. Tyrimo laikotarpiu padidėjo atsparumas ciprofloksacinui – nuo 0,4% (2001) iki 3,9% (2003). Antibakterinių vaistų vartojimas šalyje 1998–2002 m. sumažėjo nuo 21,66 iki 19,71/1000 gyventojų per dieną. Mažiau suvartota plataus veikimo spektro antibiotikų ir eritromicino, tačiau padažnėjo amoksicilino su klavulanine rūgštimi ir chinolonų suvartojimas atitinkamai 17,5% ir 27% (94).

Graikijoje 2004–2006 metais ištyrus 780 *S.pneumoniae* padermių, išaugintų iš vaikų iki 6 metų nosiaryklės, nustatytas jų jautrumas antibakteriniams preparatams. Nejautrūs penicilinui buvo 34,7%, cefuroksimui – 25,1%, ceftriaksonui – 1,0%, eritromicinui – 33,5%, tetraciklinui – 26,4%, kotrimoksazoliui – 44,2% *S.pneumoniae* padermių (47).

Kanadoje 12 sveikatos priežiūros centrų sektas vaikų iki 17 metų sergamumas *S.pneumoniae* sukeltomis invazinėmis ligomis. 1998–2003 metais užfiksuoti 1868 susirgimai. Nejautrumas penicilinui išliko nepakitęs per visą 6 metų stebėjimo laikotarpį: 16% visų išskirtų padermių. Iš jų 89% buvo serotipai, įeinantys į septynvalentės konjuguotos pneumokokinės vakcinos sudėtį (100%, jei įtrauktume su vakciną susijusius serotipus 6A ir 19A) (69).

Turkijoje dėl *S.pneumoniae* nešiojimo tirti 564 sveiki 0–2 metų sveiki vaikų dienos priežiūros centrus lankantys vaikai. Pneumokoko nešiojimas sudarė 22,5%. Mažai jautrūs penicilinui buvo 10 (8.5%) išskirtų pneumokokų padermių, atsparios penicilinui – 8 (6.8%) padermės (41).

Japonijoje dėl *S.pneumoniae* nešiojimo burnaryklėje ištirti 683 sveiki ikimokyklinio amžiaus vaikai. Pneumokokas išaugo iš 29 (4.2%) vaikų mėginiuose. 15 (51.7%) padermių buvo mažai jautrios penicilinui. Visos padermės buvo jautrios rifampicinui ir moksifloksacinui. Telitromicinui buvo atspari 1 padermė, klindamicinui, eritromicinui, chloramfenikoliui ir tetraciklinui – atitinkamai 41,3%, 44.8%, 34.4% ir 44.8% padermių (42).

Kinijoje, 8 miestuose 2005 metų sausį – 2006 metų gruodį atliktas tyrimas dėl *S.pneumoniae* paplitimo, kuriame dalyvavo 451 sveikas iki 5 metų vaikas. Taip pat į tyrimą įtrauktas 31 panašaus amžiaus vaikas, sergantis pneumokokų sukelta invazine liga. Ištirtas išskirtų pneumokokų jautrumas 14 antibakterinių vaistų. Penicilinui nejautrūs pneumokokai sveikų vaikų grupėje sudarė 64,3%, sergančių invazinėmis ligomis grupėje – 55,2%. Dažniausiai rasti serotipai 19F, 19A, 14, 6B, 23F, 15. Pastebėtas skirtingas įvairių serotipų jautrumas penicilinui: serotipo 15 atsparumas – 20%, serotipo 19F – net 80,7% (51).

Belgijoje atliktame tyrime apibendrinti duomenys apie sergančiųjų pneumokokine bakteremija *S.pneumoniae* jautrumą antibakteriniams vaistams. Ištirtos 11163 pneumokokų, išaugintų iš kraujo 1994–2004 metais, padermės. Pneumokokai serotipuoti ir nustatytas jų jautrumas antibakteriniams vaistams. Atsparumas penicilinui padidėjo nuo 4,7% 1994 metais iki 15,2% 2000 metais ( $p=0.001$ ) ir sumažėjo iki 9,7% 2004 metais ( $p=0.001$ ). Atsparumas eritromicinui padažnėjo nuo 20,4% 1994 metais iki 34,4% 2001 metais ( $p=0.001$ ), bet vėliau nesikeitė. Paskutiniaisiais tyrimo metais pavojingų serotipų (vaikams serotipai 6, 9, 14, 19 ir 23 sukelia 47,4% visų bakteremijų) atsparumas tiek penicilinui, tiek eritromicinui sumažėjo. Suaugusiesiems invazines ligas sukeliančių pneumokokų serotipų (1, 5, 7 sukėlė 20,5% bakteremijų) atsparumas penicilinui ir eritromicinui nuolat kito. Tyrimo

pabaigoje ženkliai padidėjo šių pneumokokų atsparumas atsparumas eritromicinui (55).

Suomijoje 2002–2006 metais ištirta 3571 *S.pneumoniae* padermė iš sergančiųjų pneumokokų sukeltomis invazinėmis ligomis kraujo arba likvoro. Tyrimo laikotarpiu *S.pneumoniae* atsparumas eritromicinui padidėjo nuo 16% iki 28% ( $p < 0,0001$ ). Dažniausiai eritromicinui nejautrios pneumokokų padermės (net 46%) išskirtos iš sergančių 0–2 metų vaikų. Keliems antibiotikams atsparios padermės (nejautrios penicilinui, eritromicinui ir tetraciklinui) sudarė 5,1%. Net 38% eritromicinui nejautrių padermių buvo nejautrios ir penicilinui, o tarp penicilinui nejautrių padermių 74% buvo nejautrios ir eritromicinui. Dažniausiai nejautrūs tiek eritromicinui, tiek penicilinui buvo serotipų 14, 9V, 19A, 6B ir 19F pneumokokai (95).

2008 metais mokslinėje literatūroje skelbti duomenys apie *S.pneumoniae* jautrumą penicilino ir makrolidų grupių antibakteriniams preparatams apibendrinti 1 lentelėje.

1 lentelė. *S.pneumoniae* jautrumas penicilino ir makrolidų grupių antibakteriniams preparatams

Tyrimo atlikimo vieta (lit. šaltinis)	Tyrimo atlikimo metai	Publikacijos metai	Tirti asmenys	Atsparumas antibiotikams
Kinija, Pekinas (96)	2000-2005	2008	1 mėn.-5 mt. amž, sergantys viršut. kvėp. takų inf. Viso 519	Penicilinui 26-31%, cefurox. 6-23%, ertrom, 87-94%
Meksika (46)		2008	48 vaikai sergantys invaz. ligom ir 50 nešiotojų	Penicilinui - 16%
Lenkija, vakarinė Pomeranijos dalis (87)	2001-2005	2008	Sergantys viršut.kvėp. takų ligomis vaikai	Penicilinui - 38%, eritrom.- 37%
Italija, multicentrinis tyrimas (88)	1992-2006	2008	Viso 640 vaikų, iš jų 47,8% nešiotojai, 49% lokalsios <i>S.pneumoniae</i>	Penicilinui -10,2%, eritromicinui - 35,2%

			ligos ir 3,2% invazinės ligos	
Australija, multicentrinis tyrimas (89)	2005	2008	Surinkta 1776 <i>S.pneumoniae</i> kultūrų	penicilinui - 28%, eritromicinui – 22,7%,
JAV, multicentrinis tyrimas (92)	2000-2004	2008	Sergantys visuomenėje įgytomis kvėpavimo organų ligomis, SP rasta 39495 ligonių.	penicilinui 21,2%, eritromicinui 29,3%,
Ispanija, multicentrinis tyrimas (94)	2001-2003	2004	Sergantys invazinėmis ligomis, iš jų 20% vaikų iki 14 mt. amž.	Penicilinui -39,5%-33%, vaikų gr.-60,4% - 41,2%, eritromicinui 26,6%
Graikija (47)	2004-2006	2007	Sveiki 780 vaikai iki 6 mt. amž. SP nešiotojai nosiaryklėje	penicilinui 34,7%, eritromicinui 33,5%,
Kanada, multicentrinis tyrimas (69)	1998-2003	2007	1868 vaikai iki 17 mt. amž., sergantys invazinėmis SP ligomis	penicilinui 16%
Turkija (41)		2008	564 sveiki 0- 2 metų amžiaus sveiki vaikai, SP nešiojimas nosiaryklėje	Penicilinui mažai jautrūs 8.5%, rezisten-tiški 6.8%
Japonija (42)		2008	Sveiki ikimokyklinio amžiaus vaikai, SP nešiojimas iš burnaryklės	Penicilinui mažai jautrūs – 51,7%
Kinija, multicentrinis tyrimas (97)	2005-2006	2008	Sveikas 451 iki 5 metų amžiaus vaikas, tirtas dėl SP nešiojimo ir 31 invazine SP liga sergantis	Penicilinui – 64,3 %
Belgija (55)	1994-2004	2008	Iš kraujo bakteremijos metu	Penicilinui – 1994 4,7%, 2000 15,2%, 2004 9,7%. Eritromicinui –



				1994 20,4%, 2001 34,4%, vėliau išlieka stabilus.
Suomija (95)	2002-2006	2009	Iš 3571 sergančiojo kraujo ir cerebrospinalinio skysčio	Eritromicinui 2002 16%, 2006 28%, 0-2 metų amž. 46%

SP- *S.pneumoniae*

## 2.6 Vakcinacijos įtaka *S.pneumoniae* paplitimui ir jautrumui antibakteriniams preparatams

Jau prieš keletą dešimtmečių pradėta kurti pneumokokinė vakcina, tačiau pakankamai efektyvios vakcinos nepavyksta sukurti. Pagrindinė šios problemos priežastis – polisacharidų, kurie yra opsonizuojančių antikūnų taikiny, mažas imunogeniškumas.

Klinikinėje praktikoje šiuo metu naudojamos dviejų skirtingų tipų pneumokokinės vakcinos. Viena jų sudaro pneumokoko kapsulės 23 polisacharidai (serotipų 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F) iš 91 žinomų serotipų. Kadangi polisacharidinės vakcinos aktyvuoja nuo B limfocitų priklausantį imuninį atsaką, jos apsaugo nuo bakteremijos, tačiau neapsaugo nuo pneumokokinės infekcijos. Šiomis vakcinomis nerekomenduojama skiepyti vaikus iki 2 metų dėl nepakankamai susiformavusio imuniteto. Skiepijant kito amžiaus žmones reikalinga revakcinacija kas 5–6 metai.

Kitų (konjuguotų) vakcinų sudėtyje yra serotipų, dažniausiai sukeliančių ligas vaikams iki 2 metų, polisacharidai. Kapsulės polisacharidai, konjuguoti su didelio imunogeniškumo baltymu (pavyzdžiui, netoksiniu difterijos toksoidu) sukelia ir B, ir T limfocitų lemiamą imuninį atsaką, net ir jaunesniems nei 2 metų vaikams. Šis atsakas apsaugo ne tik nuo į vakcinos sudėtį įeinančių pneumokoko serotipų sukeltamų invazinių ligų, tačiau ir nuo šių serotipų pneumokokų nešiojimo nosiaryklėje. Kadangi pneumokokų nešiojimas vaikų nosiaryklėje yra suaugusiųjų visuomenėje įgytų pneumonijų

rizikos veiksnys, paskiepijus vaikus mažiau serga paskiepytųjų tėvai ir ypatingai – seneliai. Dėl skiepijimo konjuguota vakcina sumažėjo ne tik invazinių ligų, sukeltų į vakcinos sudėtį įeinančių pneumokokų serotipų, bet ir penicilinui nejautrių visų serotipų skaičius. Vakcinos vertę sumažina kai kurių XXI amžiaus pradžios tyrimų duomenys. Kadangi vakcina skatina susidaryti apsauginiam imunitetui tik prieš keletą serotipų, dažnėja vakcinoje nesančių serotipų pneumokokų nešiojimas sveikų žmonių nosiaryklėje ir jų sukeltos ligos (98-101).

2000 metais JAV pradėtas visuotinis skiepijimas nauja konjuguota pneumokokine vakcina. Jutos valstijoje, Salt Lake City mieste apibendrinti duomenys apie *S.pneumoniae* padermes, išskirtas iš sirgusių invazinėmis ligomis ir gydytų miesto pirminės medicinos priežiūros centruose 1997–2003 metais vaikų iki 18 metų. Iš sergančiųjų bandinių išskirta 1531 *S.pneumoniae* padermė. Pradėjus skiepyti septynvalente vakcina pneumokokų sukeltų invazinių ligų sumažėjo 27%. 1997–2000 metais vakcinoje esančių serotipų pneumokokai sukėlė 73% ligų, 2001–2003 metais – 50% ligų. Pneumokokų atsparumas penicilinui sumažėjo nuo 34% iki 22%. Tačiau sergančiųjų empiema padaugėjo nuo 16% iki 30%, sunkių invazinių ligų – nuo 57% iki 71%. Šias ligas dažniau sukėlė vakcinoje nesančių serotipų *S.pneumoniae*, dažniau sirgo vyresni vaikai (102).

JAV apibendrinti visų 1996–2005 metais empiema sirgusių vaikų duomenys. Šį laikotarpį sudarė 57 mėnesiai prieš pradėdant visuotinį mažų vaikų skiepijimą pneumokokine konjuguota vakcina (1996 metų kovas – 2000 metų gruodis) ir 57 mėnesiai po skiepijimo pradžios (2001 metų sausis – 2005 metų birželis). Dažniausiai empiemą sukelia *S.pneumoniae* serotipas 1. Iki skiepijimo septynvalente parapneumoninė empiema sudarė 17,5% visų vaikų pneumokokinių invazinių ligų, o po 2000 metų – 32%. Antruoju laikotarpiu empiemą taip pat dažnai sukėlė *S.pneumoniae* serotipas 1 (46% atveju pirmuoju laikotarpiu ir 34% antruoju), tačiau padaugėjo serotipų 3 ir 19A sukeltų empiemų (20% empiemą sukėlė serotipas 3 ir 14% – serotipas 19A) (103).

Dėl vakcinacijos sumažėjo atsparių antibakteriniams vaistams *S.pneumoniae* padermių. Graikijoje septynvalentė vakcina pradėta taikyti 2004 metais, į valstybės apmokamų skiepų kalendorių įtraukta 2006 metais. Nuo 2005 iki 2007 metų pavasario dėl *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje ištirti ikimokyklinio ugdymo įstaigas lankantys 13–76 mėnesių vaikai. Kiekvienais metais tarp tiriamųjų vaikų daugėjo paskiepytųjų pneumokokine vakcina: nuo 13% 2005 metais, 33% 2006 iki 70% 2007 metais. Tarp paskiepytųjų pneumokoko nešiotųjų septynvalentėje vakcinoje esančių serotipų nešiojimas nosiaryklėje palengva mažėjo – nuo 33% 2005 metais, 29% 2006 iki 8.6% 2007 metais. Sepynvalentėje vakcinoje esantiems serotipams artimų serotipų nešiojimas nosiaryklėje padažnėjo – nuo 13% 2005 metais, 26% 2006 iki 28% 2007 metais. Su vakcina nesusijusių serotipų nešiojimas sudarė 48% 2005 metais, 31% 2006 ir 55% 2007 metais. Vakcinoje esančių serotipų nešiojimas sumažėjo ir neskiepytųjų vaikų tarpe. Nepadidėjo serotipo 19A nešiojimas. Penicilinui atsparių pneumokokų nešiojimas žymiai sumažėjo – nuo 11% 2005 metais, 7,7% 2006 iki 0.6% 2007 metais. Penicilinui jautrių pneumokokų nešiojimas vidutiniškai išliko nepakitęs (104).

Vakcinacijos poveikiui įvertinti Aliaskoje, 3 klinikose tirtas *S.pneumoniae* nešiojimas nosiaryklėje, serotipų paplitimas ir atsparumas antibakteriniams vaistams 3–59 mėnesių vaikams. 2000–2004 metų laikotarpiu paimti 2250 pasėliai iš 2061 vaiko nosiaryklės. Paskiepytųjų vaikų skaičius minimu laikotarpiu išaugo nuo 0 iki 89%. Pneumokoko nešiojimas kliniškai sveikų vaikų nosiaryklėje išliko stabilus – 38–41%. Nuo 54 iki 10% sumažėjo vakcinoje esančių pneumokoko serotipų nešiojimas. Taip pat nuo 44 iki 16% sumažėjo kotrimoksazoliui nejautrių kultūrų, tačiau nesumažėjo penicilinui nejautrių kultūrų (36% 2000 metais ir 37% 2004 metais). Tarp penicilinui nejautrių pneumokokų labai padidėjo serotipo 19A kultūrų (nuo 10 iki 32%). Šio tyrimo išvados: septynvalentė vakcina nesumažino *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje, tačiau sumažėjo vakcinoje esančių ir padažnėjo su vakcina nesusijusių serotipų nešiojimas (105). Aliaskoje vietinių gyventojų sergamumas *S.pneumoniae* skeltomis invazinėmis ligomis 1999–2005 metais

buvo 43/100000, šiaurinėje Kanados dalyje – 38/100000 gyventojų. Vaikų iki 2 metų sergamumas svyravo nuo 21 iki 153/100000 gyventojų. Visuotinis skiepijimas pneumokokine konjuguota vakcina Aliaskoje pradėtas 2001 metais, šiaurinėje Kanados dalyje – 2002–2006 metais. Vaikų iki 2 metų sergamumas *S.pneumoniae* sukeltomis invazinėmis ligomis sumažėjo 80%. (75). Aliaskoje pradėjus visuotinę kūdikių vakcinaciją septynvalente vakcina per pirmuosius trejus metus iki 2 metų vaikų sergamumas invazinėmis ligomis sumažėjo 67%. Tačiau 2004–2006 metais sergančiųjų invazinėmis pneumokokinėmis ligomis šioje vaikų grupėje vėl padidėjo 82%. Sergančiųjų vakcinoje nesančių serotipų pneumokokų sukeltomis invazinėmis ligomis padaugėjo 140%. Dažniausiai randamas serotipas 19A – jis sukėlė net 28,3% invazinių ligų vietiniams Aliaskos vaikams iki 2 metų. Vakcinoje nesančių serotipų sukeltų ligų nepadaugėjo nevietiniams šios amžiaus vaikams (106).

Amerikoje SENTRY programoje sektas *S.pneumoniae* nešiojimo dažnis, atskirų serotipų paplitimas ir atsparumas antibakteriniams vaistams. Tyrimas kartotas kelis kartus: 1998–1999 metais iki septynvalentės vakcinės įtraukimo į rekomenduojamų valstybės apmokamų skiepų kalendorių ir 2003–2004 metais – po vakcinacijos pradžios, kuri pradėta 2000 metų vasarį. Iki vakcinacijos *S.pneumoniae* paplitimas vaikų nosiaryklėje buvo 68,5%, pradėjus vakcinaciją – 29,3%. Serotipo 19F nešiojimas išliko nepakitęs, serotipo 19 ne F – padažnėjo nuo 3% iki 20%. Nesumažėjo keliems antibiotikams atsparių štamų, nors iki vakcinacijos vakcinoje esantys štamai sudarė 84% visų multirezistentiškų kultūrų. Manoma, tai įvyko dėl to, kad 17% padaugėjo keliems antibiotikams atsparių kultūrų tarp vakcinoje nesančių štamų (51).

Kitų tyrimų duomenimis, mažėja sergamumas vakcinoje esančių serotipų sukeltomis ligomis ir šių pneumokokų nešiojimas nosiaryklėje, tačiau dažnėja sergamumas vakcinoje nesančių serotipų sukeltomis ligomis ir šių padermių atsparumas antibiotikams. Didžiojoje Britanijoje ir Airijoje septynvalentė pneumokokinė vakcina įtraukta į skiepijimo kalendorių 2006 metų rugsėjo mėnesį. Tyrime, apimančiame Anglijos ir Airijos populiacijas,

tirtas pneumokoko nešiojimas nosiaryklėje 1999 ir 2000 bei 2006 ir 2007 metų žiemą. Per šį laikotarpį ženkliai pasikeitė serotipų pasiskirstymas. Labiausia padaugėjo ypatingai virulentiško serotipo 1 padermių. Atsparumas antibakteriniams vaistams liko panašus. Todėl tyrėjai patarė toliau stebėti serotipų paplitimą ir atsparumą antibakteriniams preparatams (90). 2003–2004 metais Anglijoje, vienoje ligoninėje, 3 kartus padaugėjo susirgimų lokalia plaučių empiema. Daugeliu atvejų (27 iš 29) išskirtas *S.pneumoniae*, vyravo serotipai 1 ir 18 (57).

Aštuoniuose JAV geografiniuose rajonuose įvertintas vaikų iki 5 metų ir žmonių virš 65 metų sergamumas pneumokokų sukeltomis invazinėmis ligomis iki ir po vakcinacijos. Vaikams iki 5 metų sergamumas vakcinoje nesančių serotipų sukeltomis invazinėmis ligomis padidėjo nuo 16,3/100000 gyventojų 1989–1999 metais iki 19,9/100000 gyventojų 2004 metais. Vyresnių žmonių sergamumas šiomis ligomis padidėjo nuo 27,0/100000 iki 29,8/100000 gyventojų. Dažniausiai nustatyti serotipai 3, 15, 19A, 22F ir 33F. Vaikams dažniausiai invazines ligas sukėlė serotipas 19A (107).

Australijoje, Queenslande, tirtas vietinių gyventojų sergamumas pneumokoko sukeltomis invazinėmis ligomis po vakcinacijos įtraukimo į visuotinį skiepų kalendorių. Tyrimas atliktas 3 etapais – 1999–2001 metais (iki skiepijimo pradžios), 2002–2004 ir 2005–2007 metais (po skiepijimo pradžios). Vaikų iki 5 metų sergamumas pneumokoko sukeltomis invazinėmis ligomis sumažėjo 60%, sergamumo vakcinoje nesančių serotipų sukeltomis ligomis nefiksuota. Suaugusiųjų sergamumas išliko panašus, tačiau 75% sumažėjo vakcinoje esančių serotipų pneumokokų sukeltų invazinių ligų, atitinkamai padaugėjo vakcinoje nesančių serotipų sukeltų ligų. Serotipas 1 dominavo visais tyrimo metais, sirgimas serotipo 19A sukeltomis ligomis nepadidėjo (108).

2005 metų sausio – 2006 gruodžio mėnesiais 8 Kinijos miestuose surinkta 451 *S.pneumoniae* padermė iš invazinėmis ir neinvazinėmis ligomis sergančių vaikų iki 5 metų. Daugumą pneumokokų (80,7%) sudarė serotipai 19F, 19A, 14, 6B, 23F, 15. Visos nejautrios penicilinui padermės sudarė

64,3%, sergančiųjų invazinėmis ligomis – 55,2%. Dažniausiai nejautrus penicilinui (87,3%) buvo serotipas 19F. Septynvalentėje vakcinoje esantys serotipai sudarė 63,6% (51).

Pradėjus plačiai vartoti naujos kartos makrolidus gerokai padaugėjo jiems atsparių pneumokokų padermių. JAV, Atlantoje, apžvelgti duomenys apie atsparias makrolidams padermes, išskirtas iš pneumokokinėmis invazinėmis ligomis sergančiųjų. Nuo 1994–1999 iki 2002 metų sergamumas invazinėmis ligomis sumažėjo nuo 30,2 iki 13,1/100000 gyventojų. Vaikų iki 2 metų sergamumas sumažėjo net 82%, 2–4 metų vaikų – 71%. 20–39 metų suaugusiųjų sergamumas sumažėjo 54%, 40–64 metų – 25%, vyresnių nei 65 metų – 39%. *S.pneumoniae* padermių, išskirtų iš sergančiųjų pneumokokų sukeltomis invazinėmis ligomis, atsparumas makrolidų grupės antibiotikams didėjo nuo 4,5/100000 sergančiųjų 1994 metais iki 9,3/100000 sergančiųjų 1999 metais, vėliau sumažėjo iki 2,9/100000 sergančiųjų 2002 metais (109).

Niujorko universitetinėje ligoninėje peržiūrėti 2000–2005 metų duomenys apie čia gydytas invazines pneumokokų sukeltas ligas. Atrinkti atvejai (viso 131), kai pneumokokas buvo išskirtas ir serotipuotas. 92% sirgusiųjų buvo vyresni nei 5 metų asmenys. Daugiau nei pusė sirgusiųjų buvo 34–49 metų asmenys, iš jų dauguma (90%) – negridų rasės, 48% – infekuoti ŽIV. Kasmet mažėjo septynvalentėje vakcinoje esančių serotipų sukeltamų ligų – nuo 45,5% 2000 metais ir 50% 2001 metais iki 0% 2004–2005 metais (110).

Kitų tyrimų duomenimis, vakcinacija pneumokokine vakcina veikia kitų bakterijų kaitą pneumokoko nešiotųjų tarpe. Pastebėta, kad paskiepytų vaikų nosiaryklėje žymiai dažniau randama *Moraxella catarrhalis*, nei neskiepytų vaikų nosiaryklėje (111).

Skiepijimas pneumokokine vakcina stipriai veikia sergamumą vidurinės ausies uždegimu. Ar skiepijimas veiktų ir sergamumą pneumokokų sukelta pneumonija? Ar pneumoniją sukelia tie patys pneumokokų serotipai, kaip ir otitą? Manoma, į šiuos klausimus atsakytų antikūnių prieš skirtingus *S.pneumoniae* serotipus tyrimai (112).

Massachusettsse (Masačiusetse, JAV) palygintos 126 *S.pneumoniae* padermės, iš vaikų nosiaryklės surinktos 2001 metais, ir 222 padermės, surinktos 2004 metais. Imti bandiniai iš sveikų vaikų iki 7 metų amžiaus nosiaryklės, gyvenančių 16-oje skirtingų Masačiusetso bendruomenių. Bendrasis jautrumas penicilinui dėl serotipų persigrupavimo arba naujų serotipų paplitimo nesumažėjo. Tačiau padažnėjo kelių atskirų serotipų – 19A, 15A, 35B – rezistentiškumas penicilinui, taip pat serotipo 19A nešiojimas nosiaryklėje. Kitų dviejų serotipų nešiojimas išliko nepakitęs, tik padažnėjo atsparumas penicilinui. Taigi, vakcinas lemiamas pneumokokų atsparumo antibakteriniams vaistams sumažėjimas gali būti nepakankamas dėl vakcinoje nesantį serotipų atsparumo padidėjimo (113). Šiuos duomenis patvirtina ir sergančių invazinėmis ligomis vaikų tyrimas. 2002–2005 metais Masačiusetse 72–91% pneumokokų sukeltų invazinių ligų vaikams iki 5 metų sukėlė vakcinoje nesantys serotipai. Dažniausiai nustatytas serotipas 19A. 2005 metais pirmą kartą rasta keliems antibiotikams (ceftriaksonui, amoksicilinui, azitromicinui ir kotrimoksazoliui) atspari serotipo 19A padermė. Būtinai tolimesnis *S.pneumoniae* paplitimo tarp sveikų nešiotų ir sergančiųjų invazinėmis ligomis tyrimas (114). Daugelyje šalių didėja serotipo 19A pneumokokų nešiojimas, taip pat penicilinui nejautrių šio serotipo padermių paplitimas. Padidėjęs serotipo 19A paplitimas stebimas net tose šalyse, kur nėra visuotinio skiepavimo pneumokokine vakcina (115).

## **2.7 Literatūros apžvalgos apibendrinimas**

*S. pneumoniae* (*Streptococcus pneumoniae* arba pneumokokas) – streptokokų genties bakterijų rūšis. XXI amžiaus pradžioje identifikuota daugiau negu 90 skirtingų kapsulės polisacharidų, kurie sudaro 45 serotipus (2).

*S.pneumoniae* apsigyvena sveikų žmonių nosiaryklėje ir čia sudaro dalį normalios mikrofloros. Pneumokoko nešiojimo sveikų žmonių nosiaryklėje dažnis priklauso nuo žmogaus amžiaus, gyvenamosios vietos

(geografinio regiono), tautybės (2, 7). Dažniausiai *S.pneumoniae* aptinkamas ikimokyklinio amžiaus, dienos priežiūros įstaigas lankančių vaikų nosiaryklėje (25, 31-34, 39, 41, 106). Atskirų serotipų nešiojimo nosiaryklėje dažnis toje pačioje populiacijoje to paties amžiaus vaikų tarpe yra kintantis (60-66). 2003 metais PSO aprašė standartizuotus metodus, kaip tirti žmones dėl *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje (24).

Pneumokokas tam tikromis sąlygomis, iš nešiotjo nosiaryklės patekęs į kitus organus sukelia invazines ir neinvazines ligas. Dažniausiai pneumokokinė infekcija reiškiasi vidurinės ausies uždegimu, pneumonija, bakteremija (su ar be uždegiminio židinio), rečiau – meningitu, pūlingu pleuritu, sinusitu, konjunktyvitu (2, 6). Įvairių serotipų virulentiškumas (sugebėjimas sukelti ligą), kolonizacijos trukmė ir to paties serotipo kolonizacijos dažnumas skiriasi. Vieni serotipai dažniau randami nešiotjams ir sergantiesiems neinvazinėmis kvėpavimo takų ligomis, kiti dažniau sukelia invazines ligas (8-11).

Daugumą ligų sukelia gana nedidelis *S.pneumoniae* serotipų kiekis (5, 45-50, 52, 53, 57, 97). Serotipų, sukeliančių invazines pneumokokines ligas, pasiskirstymas daugiausiai priklauso nuo amžiaus (54, 55). Dažniau serga ikimokyklinio amžiaus vaikai (65, 72-75).

Daugiau nei prieš 30 metų iš sergančiųjų invazinėmis ligomis išskirtos atsparios antibakteriniams vaistams *S.pneumoniae* padermės (80-83). Pradėti tyrimai dėl sparčiai plintančių nejautrių antibakteriniams vaistams *S.pneumoniae* paplitimo ne tik tarp sergančiųjų pneumokokinėmis ligomis, tačiau ir tarp sveikų pneumokoko nešiotjų nosiaryklėje, nes būtent jie yra pagrindinis atsparių *S.pneumoniae* šaltinis (80).

Klinikinėje praktikoje XXI amžiaus pradžioje naudojama dviejų rūšių pneumokokinė vakcina. Vieną sudaro pneumokoko kapsulės polisacharidai (23 iš virš 90 žinomų serotipų). Kadangi polisacharidinė vakcina sukelia nuo B limfocitų priklausantį imuninį atsaką, ji apsaugo nuo bakteremijos, tačiau neapsaugo nuo pneumokokų nešiojimo nosiaryklėje, be to, neveiksminga mažiems vaikams. Naujesnę konjuguotą pneumokokinę vakciną sudaro



septynių serotipų kapsulės polisacharidai, dažniausiai paplitę tarp vaikų iki 2 metų ir dažniausiai sukelia ligas. Šioje vakcinoje kapsulės polisacharidai sujungti (konjuguoti) su labai imunogenišku baltymu – netoksiniu difterijos toksoidu, dėl to sukelia ir nuo B, ir nuo T limfocitų priklausantį imuninį atsaką, apsaugo ne tik nuo pneumokokų sukeltų ligų, tačiau ir nuo jų nešiojimo nosiaryklėje. Dėl skiepavimo sumažėjo paskiepytų ir nepaskiepytų vaikų sergamumas pneumokokų sukeltomis invazinėmis ligomis, nejautrių antibakteriniams vaistams padermių skaičius. Tačiau pastebėta, kad vakcinoje esančių vietą užima vakcinoje nesantys serotipai – dažnėja jų nešiojimas nosiaryklėje, sukeltos invazinės ligos. (57, 75-79, 90, 98-110, 115-118).

Taigi, norint įtarti ir diagnozuoti *S.pneumoniae* sukeltas ligas, jas efektyviai gydyti, įvertinti galimas profilaktikos priemonės, svarbu žinoti kiekvieno geografinio regiono *S.pneumoniae* ir jo atskirų serotipų paplitimą, vyraujančią jautrumą antibakteriniams vaistams. Daugiausiai pažeidžiama *S.pneumoniae* infekcijos atžvilgiu žmonių grupė yra ikimokyklinio amžiaus kolektyvus lankantys vaikai. Šiame darbe pateiksime duomenis apie Vilniaus miesto ikimokyklinės ugdymo įstaigas lankančių vaikų tarpe vyraujančias *S.pneumoniae* padermes.

### **3. Tiriamieji asmenys ir tyrimo metodai**

Doktorantūros darbas buvo atliekamas Vilniaus universiteto medicinos fakulteto Vaikų ligų klinikoje 2005-2008 metais.

Tyrimas, kurio metu tirti sveiki vaikai dėl *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje, atliktas bendradarbiaujant su Islandijos Reikjaviko mokslininkais. Tyrimą sudarė 3 etapai: 1999, 2001, 2006 metais tirti sveiki, ikimokyklinės ugdymo įstaigas (lopšelius/darželius) lankantys vaikai dėl *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje. Disertacijos autorės asmeninis indėlis: 2006 metų tyrimo dokumentų ruošimas (šiai darbo daliai suteiktas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas 2005-12-21 Nr. 58), dalyvavimas renkant ir tiriant klinikinę medžiagą (bandinius iš nosiaryklės ir seiles) iš šiame tyrimo etape dalyvavusių vaikų, tyrimo rezultatų apibendrinimas. Taip pat disertacijos autorė atliko dažnai sergančių ir dėl to kartotinai antibakterinius vaistus vartojusių vaikų tyrimą dėl *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje (Lietuvos bioetikos komiteto leidimas suteiktas 2007-01-22 Nr.2). Tiriant sveikus vaikus surinkti seilių bandiniai. Imuninis atsakas į pneumokokinę infekciją, vertintas bendradarbiaujant su Vilniaus universiteto Imunologijos instituto mokslininkais.

#### **3.1 Tiriamieji asmenys**

Darbo metu viso paimti 672 bandiniai iš vaikų nosiaryklės ir ištirti dėl *S.pneumoniae* nešiojimo.

Tyrimo dalyvavo sveiki vaikai iš 13 Vilniaus lopšelių-darželių. Šios vaikų ikimokyklinio ugdymo įstaigos geografiškai parinktos taip, kad atspindėtų visą miesto teritoriją (2 lentelė).

**2 lentelė. Ištirtų vaikų skaičiaus pasiskirstymas darželiuose**

<b>Darželio pavadinimas</b>	<b>Ištirtų vaikų skaičius</b>
Smalsučiai	18
Vieversėlis	15
Pušaite	22
Karuselė	41
Gilužis	63
Pumpurėlis	32
Kodėlčiukas	29
Aušrelė	42
Delfinukas	83
Nykštukas	38
Daigelis	70
Lazdynėlis	52
Vilnelė	96

Keletą dienų prieš tyrimą tėvai buvo paprašyti pasirašyti sutikimo dalyvauti tyrime formą, užpildyti specialiai parengtą anketą apie vaiko sveikatos būklę ir vartotus antibakterinius vaistus paskutinių 6 mėnesių laikotarpiu. Tirti tik į anketos klausimus atsakiusių ir sutikimo formą užpildžiusių tėvų vaikai.

Tyrimas buvo atliekamas šaltuoju metu laiku – vasario–kovo mėnesiais. Visuose trijuose tyrimo etapuose daugumoje dalyvavo tas pats medicinos personalas. Ištirti santykinai sveiki vaikai (tyrimo dieną atvykę į darželį), kai kuriems buvo lengvų kataro reiškinių.

Visų trijų Vilniuje atliktų sveikų vaikų tyrimo etapų metu ištirti 1625 sveiki 2-7 metų (imtinai) vaikai. Vidutinis vaikų amžius visuose tyrimo etapuose buvo 4,7 metų (4,2–5,1). 738 (45,4%) tiriamųjų buvo mergaitės, 887 (54,6%) – berniukai (3 lentelė).

3 lentelė. Tirtų vaikų amžius ir lytis

	Viso	Tyrimo metai		
		1999	2001	2006
Tirtų vaikų skaičius	1625	508	516	601
Vidutinis amžius metais	4,7	4,2	4,7	5,1
Mergaitės	738	256	185	297
Berniukai	887	252	331	304

2006 metų kovo mėnesį paimtas 601 bandinys iš sveikų vaikų. Vidutinis vaikų amžius buvo 5,1 metai. Pagal amžių vaikai suskirstyti į dvi grupes: 2-4 metų amžiaus ir 5-7 metų amžiaus (4 lentelė).

4 lentelė. Tirtų vaikų amžiaus grupės

Vaikų grupės	Vaikų skaičius	
	Absoliutūs skaičiai	Procentai
2-4 metai	266	43,6
5-7 metai	335	55,7

2007–2008 metais ištirtas 71 kvėpavimo organų ligomis sergantis vaikas. Tyrimui suteiktas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas 2007-01-22 Nr.2. Naudojant specialiai parengtą unifikuotą anketą, buvo apklausti sergančių kvėpavimo organų ligomis ir atvykusių stacionariniam gydymui arba ambulatorinei konsultacijai 2–7 metų vaikų tėvai. Surinkti duomenys apie vaiko lankymąsi ikimokyklinėje ugdymo įstaigoje, sirgimo kvėpavimo organų ligomis dažnį, antibakterinių vaistų vartojimą, gydymo kursų kiekį, šeimos sudėtį (kitų vaikų iki 7 metų buvimą), skiepijimą pneumokokine vakcina. Tyrime dalyvavo vaikai, kurių tėvai pasirašė informuoto asmens sutikimo formą. Į tyrimą įtraukti dažnai kvėpavimo organų ligomis sergantys (per paskutinius 6 mėnesius 3 ir daugiau kartų sirgę kvėpavimo organų ligomis

ir dėl to gydyti antibakteriniais vaistais), tačiau paskutiniojo susirgimo metu įtraukiant į šį tyrimą, antibakterinių vaistų nevartojantys vaikai.

Ištirtas 71 vaikas: 41 berniukas (57,7%), 30 mergaitės (42,3,4%). Vaikų amžius 2-7 metai imtinai. Vaikų amžius buvo 2–7 metai imtinai (vidutiniškai 4,02 metų). Vidutinis berniukų amžius – 4,26, vidutinis mergaičių amžius – 3,6 metų (5 lentelė).

5 lentelė. Dažnai sergančių vaikų pasiskirstymas pagal lytį ir amžių.

Vaikų grupės	Absolūtus skaičius	Procentai	Vidutinis amžius metais
Mergaitės	30	42,3	3,6
Berniukai	41	57,7	4,26
Visi vaikai	71	100	4,02

## 3.2 Tyrimo metodai

### 3.2.1 Mikrobiologiniai ir serologiniai *S.pneumoniae* tyrimo metodai

Tiriamoji medžiaga iš nosiaryklės imta steriliu lanksčiu vienkartinio tamponu (*Mini-tip culturette*) su transportavimo terpe pro nosį nuo nosiaryklės užpakalinės sienelės. Paimti bandiniai per 1–2 valandas nuvežti į Vilniaus universiteto vaikų ligoninės mikrobiologijos laboratoriją.

Laboratorijoje *S.pneumoniae* buvo identifikuojami naudojant įprastus standartizuotus laboratorinius metodus. Bandiniai buvo sėjami į selektyvias mitybines terpes, pasėliai auginami kraujo agare 5–10% anglies dioksido aplinkoje.

Jautrumas antibakteriniams preparatams nustatytas naudojant standartizuotus laboratorinius metodus, patvirtintus Nacionalinio klinikinės laboratorijos standartų komiteto NCCLS (angl. *National Committee for Clinical Laboratory Standards*), dabar vadinamame Klinikinių ir laboratorinių standartų institutu CLSI (angl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*) (84).

2006 metais iš sveikų vaikų išskirtos ir identifikuotos pneumokokų padermės iširtos diskų difuzijos metodu dėl jautrumo oksacilinui, eritromicinui, klindamicinui, tetraciklinui, kotrimoksazoliui, chloramfenikoliui pagal bendro Lietuvos ir Islandijos tyrimo protokolą. Pneumokoko atsparumui penicilinui nustatyti buvo naudojamas oksacilino diskas. Patikslintas *S.pneumoniae* padermės jautrumas penicilinui, nustatant jų minimalią kolonijų dauginimąsi slopinančią koncentraciją (MIC, ang. *Minimal inhibitory concentration*).

2006–2008 metais iš sergančių vaikų nosiaryklės išskirtos ir identifikuotos *S.pneumoniae* padermės buvo iširtos diskų difuzijos metodu dėl jautrumo oksacilinui, azitromicinui, ampicilinui, cefuroksimui, ceftriaksonui, kotrimoksazoliui pagal CLSI rekomenduojamus klinikinės mikrobiologinės laboratorijos darbo standartus (84). Pneumokoko atsparumui penicilinui nustatyti buvo naudojamas oksacilino diskas. Patikslintas *S.pneumoniae* padermės jautrumas penicilinui ir ceftriaksonui, nustatant jų minimalią kolonijų dauginimąsi slopinančią koncentraciją (MIC) E mėginiu.

*S.pneumoniae* serotipai nustatyti naudojant komercinį antiserumo rinkinį *Pneumotest-Latex* (Kat. Nr. 51823, *Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark*) iš Danijos serumų instituto. Iš kultūrų, išaugusių ant selektyviųjų mitybinių terpių, buvo ruošiama pneumokokų suspensija, kurioje būtų  $12 \times 10^8$  ląstelių/ml; ląstelių skaičius nustatomas nefelometriniu metodu pagal *McFarland* standartą. Paruošta suspensija buvo naudojama imunofermentinėje analizėje plokštelių dengimui, nustatant specifinius antikūnus atskiriems išaugintiems pneumokokų serotipams.

### **3.2.2 Imunologiniai seilių tyrimo metodai**

Surinkti sveikų vaikų seilių bandiniai naudojant standartizuotą seilių rinkimo metodą – vienkartinius tamponus *Salivette* iš Starstedto instituto.

Tamponas buvo laikomas burnoje, ertmėje tarp žando ir apatinių dantų, apie vieną minutę, po to patalpinamas į specialų centrifugavimui skirtą mėgintuvėlį (1 pav.) ir iš karto gabenamas į laboratoriją. Laboratorijoje seilės centrifuguotos ir užšaldytos  $-30^{\circ}\text{C}$  šaltyje.

1 paveikslėlis. **Standartinis seilių rinkimo metodas, naudojant „Salivette“ iš Starsted instituto.**



Bendrųjų ir specifinių antikūnų koncentracija seilėse buvo nustatoma imunofermentinės analizės metodu – dviepitopine ELISA (angl. *Enzyme linked immuno sorbent assay*), panaudojant monokloninius antikūnus (119). Monokloniniai antikūnai konjuguojami su biotinu (*Sulfo-NHS-LC-biotine, Pierce, USA*), vadovaujantis JAV gamintojo pateikta instrukcija. Monokloninių antikūnų ( $5\ \mu\text{g/ml}$ ) sorbcijai naudota 96 šulinėlių polistirolinė plokštelė (*MaxiSorp, Nunc, Denmark*), pneumokokų ląstelės sienelės polisacharidams (CWPS) ( $20\ \mu\text{g/ml}$ ) ir pneumokokams ( $2,4 \times 10^8$  ląstelių/ml) sorbcijai – kita speciali plokštelė (*PolySorp, Nunc, Denmark*). Blokavimui naudotas 0,2% jaučio albumino (*Sigma, USA*) tirpalas. Pavyzdžiai, standartiniai tirpalai ir konjugatai (monokloniniai antikūnai, žymėti biotinu, streptavidinas, žymėtas krienų peroksidze) skiesti fosfatiniu buferiniu tirpalu PBS (angl. *phosphate buffer solution*) su 0.05% *Tween-20 (Merk, Germany)* tirpalu. Nustatant visų klasių specifinius antikūnus prieš pneumokokus naudotas seilių pavyzdžių praskiedimas 1:10. Nustatant bendrą atskirų klasių imunoglobulinų kiekį seilių pavyzdžiai buvo skiedžiami: IgA ir IgG – 1:1000, sIgA – 1:400, IgM – 1:100.

Antigeno ir antikūno reakcija išryškinta panaudojant ortofenilendiaminą, absorbcija matuota 490 nm ilgio bangoje daugiakanaliu spektrofotometru ELx800 (*BioTek, USA*). Pagal gautus standartų titravimo duomenis buvo brėžiamas absorbcijos priklausomybės nuo antigeno koncentracijos grafikas, pagal kurį, įvertinant skiedimo faktorių, apskaičiuota antigeno koncentracija tiriamame mėginyje.

### **3.3 Statistinis rezultatų įvertinimas**

Skaičiavimai buvo atlikti naudojant kompiuterines nemokamo vartojimo internetines programas: *SigmaPlot 11 demo* versija (<http://www.sigmaplot.com/downloads/download.php>), „*SPSS 17.0*“. Aprašomoji statistika (vidurkiai, procentai) atlikta su "*MS Excel*" programa. Tarpgrupiniai vidurkių palyginimai buvo atliekami *Mann-Whitney* kriterijaus pagalba (kai imtys yra 2) bei *Kruskal-Wallis* (kai imčių yra daugiau, nei 2). Statistinė koreliacija tarp grupių buvo vertinama pagal *Spirmeno rho* koeficientų dydį.



## 4. Rezultatai

### 4.1 Sveikų vaikų tyrimas

#### 4.1.1 *S.pneumoniae* paplitimas sveikų vaikų nosiaryklėse

Iš 601 sveiko nuo 2 iki 7 metų vaiko nosiaryklės išaugo 280 skirtingų *S.pneumoniae* padermių.

Pagal amžių vaikai suskirstyti į dvi grupes: 2–4 metų ir 5–7 metų. Skyrėsi *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje dažnumas šių amžiaus grupių vaikams. Neparametrinis *Mann-Whitney Rank Sum* testas parodė, kad yra statistiškai patikimas skirtumas tarp amžiaus grupių pagal pneumokoko nešiojimą nosiaryklėje ( $p < 0,001$ ). Reikšmingai dažniau pneumokoką nosiaryklėje nešiojo 2–4 metų vaikai (6 lentelė).

**6 lentelė. Vaikų amžius grupių aprašomoji statistika pagal pneumokoko išaugimą (+) ir neišaugimą (-).**

Vaikų grupės	Vaikų skaičius	50% kvantilis	25% kvantilis	75% kvantilis
5-7 metų vaikai	335	-	-	+
2-4 metų vaikai	266	+	-	+

Ištirtos 297 mergaitės (49 %) ir 304 berniukai (51 %). Mažiau nei pusei abiejų lyčių vaikų nustatytas pneumokoko nešiojimas nosiaryklėje. Neparametrinis *Mann-Whitney Rank Sum* testas parodė, kad nėra statistiškai patikimo skirtumo tarp mergaičių ir berniukų pagal pneumokoko nešiojimą nosiaryklėje ( $p = 0,459$ ) (7 lentelė).

**7 lentelė. Vaikų lyties grupių aprašomoji statistika pagal pneumokoko išaugimą (+) ir neišaugimą (-).**

Lytis	Vaikų skaičius	50% kvantilis	25% kvantilis	75% kvantilis
Berniukai	304	-	-	+
Mergaitės	297	-	-	+

Vaikai lankė 13 skirtingų ikimokyklinio ugdymo įstaigų. Rečiausiai *S.pneumoniae* rastas vaikų, lankančių vienintelį tyrime dalyvavusį savaitinį lopšelių-darželių *Daigelis*, nosiaryklėje: 75% kvantilis parodė, kad *S.pneumoniae* nešiojo mažiau nei 25% vaikų. Dažniausiai *S.pneumoniae* rastas buvo vaikų, lankančių darželius *Delfinukas* ir *Pumpurėlis*, nosiaryklėje: 50 % kvantilis parodė, kad ne mažiau, kaip pusė vaikų nešiojo *S.pneumoniae*. Darželyje *Delfinukas* įrengtas baseinas, kurį visi vaikai lankė 2 kartus per savaitę. Statistinei analizei naudojant neparametrinį vienfaktorinės dispersinės analizės (one-way ANOVA) metodą, nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp *Daigelio* ir *Delfinuko* vaikų pneumokoko nešiojimo nosiaryklėje (*Delfinukas* lyginant su *Daigeliu*  $Q=4,782$ ,  $p<0,05$ ). Tirtų vaikų skaičiaus pasiskirstymas atskiruose darželiuose ir *S.pneumoniae* paplitimas skirtingus darželius lankančių vaikų nosiaryklėse, apibendrintas 8 lentelėje.

**8 lentelė. Darželių aprašomoji statistika pagal pneumokoko išaugimą (+) ir neišaugimą (-) vaikų nosiaryklėje.**

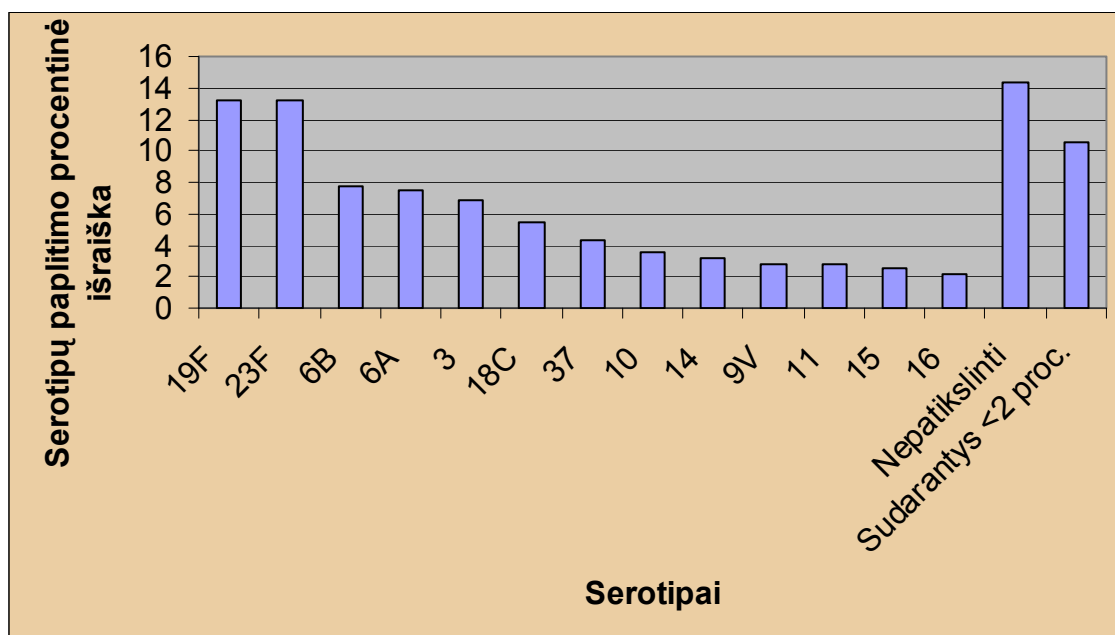
Darželio pavadinimas	Ištirtų vaikų skaičius	50 % kvantilis	25% kvantilis	75% kvantilis
Smalsučiai	18	-	-	+
Vieversėlis	15	-	-	+
Pušaite	22	-	-	+
Karuselė	41	-	-	+
Gilužis	63	-	-	+
Pumpurėlis	32	+	-	+
Kodėlčiukas	29	-	-	+
Aušrelė	42	-	-	+
Delfinukas	83	+	-	+
Nykštukas	38	-	-	+
Daigelis	70	-	-	-
Lazdynėlis	52	-	-	+
Vilnelė	96	-	-	+

#### 4.1.2 *S.pneumoniae* serotipų paplitimas sveikų vaikų nosiaryklėje

Nustatyti rastų *S.pneumoniae* padermių serotipai. Dviejų skirtingų serotipų *S.pneumoniae* padermės išaugo 24 vaikams. Tikslus serotipas nustatytas 240 *S.pneumoniae* padermių. Likusių 40 padermių patikslinta tik serogrupė. Rasti 33 skirtingi serotipai ir serogrupės.

Atskirų serotipų paplitimas apibendrintas 9 lentelėje ir 3 grafike.

1 grafikas. Sveikų vaikų tyrimo metu dažniausiai rasti *S.pneumoniae* serotipai (procentinė išraiška nuo visų rastų *S.pneumoniae* padermių).



**9 lentelė. Atskirų *S.pneumoniae* serotipų pasiskirstymas tarp visų išskirtų padermių (n=280)**

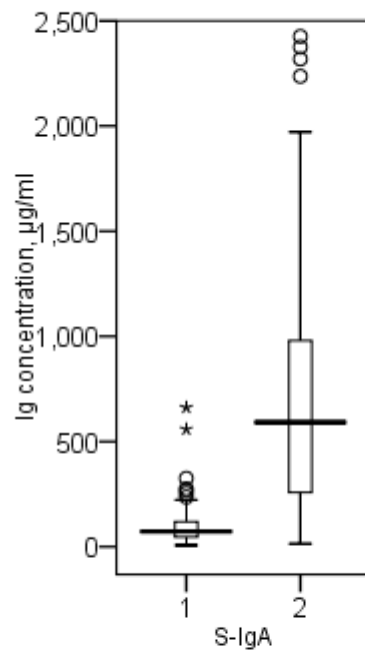
Serotipai	Absolūtus skaičius	Procentinė išraiška nuo visų rastų serotipų
19F	37	13,2
23F	37	13,2
6B	22	7,8
6A	21	7,5
3	19	6,8
18C	15	5,4
37	12	4,3
10	10	3,6
14	9	3,2
9V	8	2,8
11	8	2,8
15	7	2,5
16	6	2,1
19A	5	1,8
23A	5	1,8
1	3	1,1
8	2	0,7
23	2	0,7
18B	2	0,7
17	2	0,7
4	1	0,4
9A	1	0,4
7	1	0,4
9N	1	0,4
18A	1	0,4
6	1	0,4
19	1	0,4
23B	1	0,4
Nepatikslinti	40	14,3

Pagal pateiktus duomenis matome, kad tik 6 serotipai (19F, 23F, 6B, 6A, 3 ir 18C) sudarė 58% visų rastų serotipų. Kiti serotipai rasti žymiai rečiau.

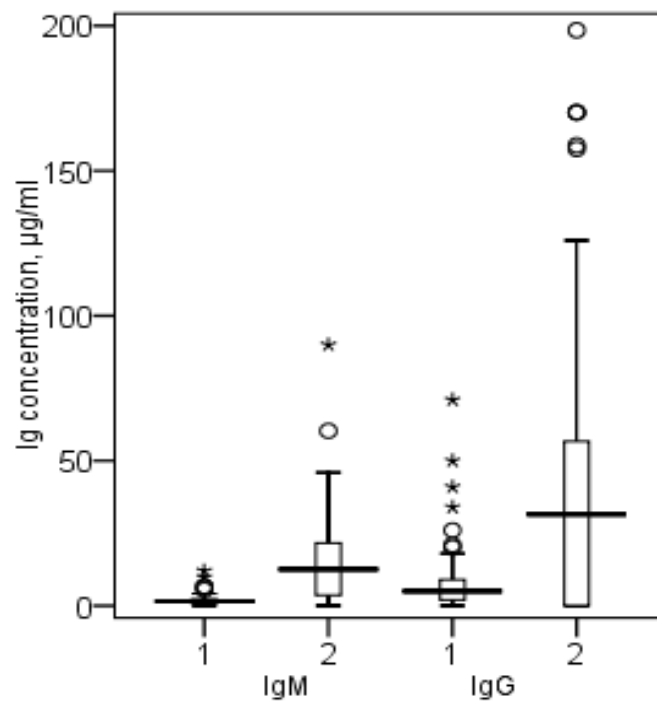
#### 4.1.3 Imunoglobulinų atsakas seilėse į *S.pneumoniae* nešiojimą sveikų vaikų nosiaryklėje.

129 vaikų, kurių nosiaryklėje pneumokokų nerasta, ir 107 vaikų, iš kurių nosiaryklės išaugo pneumokokai, seilių bandiniai ištirti dėl imuninio atsako į *S. pneumoniae* infekciją. Visų vaikų seilėse nustatytas bendrojo sekretinio IgA ( S-IgA), IgM ir IgG kiekis mililitre seilių bandinio. Bendrųjų imunoglobulinų gauti rezultatai pavaizduoti 4 ir 5 grafikuose.

**4 grafikas. S-IgA koncentracija *S.pneumoniae* nešiotųjų seilėse (1) ir seilėse vaikų, kurių nosiaryklėje *S.pneumoniae* nerasta (2)**

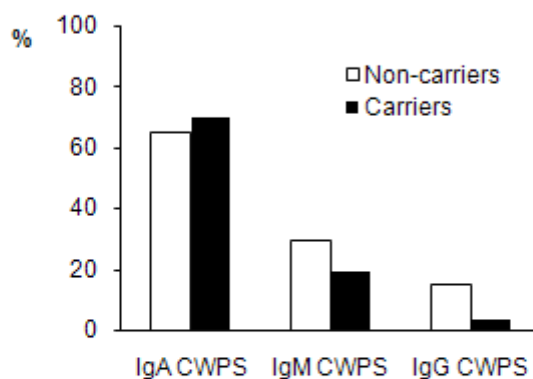


5 grafikas. IgM ir IgG koncentracija *S.pneumoniae* nešiotųjų seilėse (1) ir seilėse vaikų, kurių nosiaryklėje *S.pneumoniae* nerasta (2)



Nustatytas specifinių ląstelės sienelės polisacharidams (CWPS) antikūnų kiekis (IgA CWPS, IgM CWPS ir IgG CWPS). Rezultatai pavaizduoti 6 grafike.

6 grafikas. IgA CWPS, IgM CWPS, IgG CWPS koncentracija *S.pneumoniae* nešiotojų seilėse (juodi stulpeliai), ir seilėse vaikų, kurių nosiaryklėje *S.pneumoniae* nerasta (b spalviai stulpeliai)



Nešiojančių nosiaryklėje *S.pneumoniae* vaikų seilėse nustatyti specifiniai antikūnai, sąveikaujantys su 3, 6B, 14, 18C, 19F, 23F serotipų pneumokokais (specif. IgA, specif. IgM, specif. IgG) pagal nosiaryklėje rasto pneumokoko serotipą.

#### 4.1.3.1 Antikūnų seilėse pasiskirstymas pagal vaikų lytį, amžių, *S.pneumoniae* serotipą

Neparametrinis *Mann-Whitney Rank Sum* testas parodė, kad yra statistiškai reikšmingas skirtumas tarp vaikų amžiaus grupių (2–4 metų ir 5–7 metų) pneumokokų nešiotųjų ( $p < 0,001$ ). Jaunesni – 2–4 metų vaikai reikšmingai dažniau nešiojo pneumokoką nei 5–7 metų vaikai. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp mergaičių ir berniukų pagal pneumokoko nešiojimą ( $p = 0,459$ ) ir bendrųjų bei specifinių antikūnų kiekį seilėse ( $p > 0,05$ ) nėra. Rezultatai pateikti 10 lentelėje.

**10 lentelė. Imunoglobulinų kiekio pasiskirstymo pagal lytį (berniukai ir mergaitės), amžių (2–4 metų ir 5–7 metų) ir *S.pneumoniae* serotipus (3, 6B, 14, 18C, 19F, 23F nešiotojai) statistinis patikimumas, išreikštas p**

Imunoglobulinų klasė	Nėra nešiojimo		Nešiotojai		
	Lytis	Amžius	Lytis	Amžius	Serotipas
	(N=129)	(N=129)	(N=107)	(N=107)	(N=107)
S-IgA	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
IgM	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,01$	$p < 0,01$
IgG	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,01$
IgA CWPS	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,01$
IgM CWPS	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
IgG CWPS	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Specif. IgA	NT	NT	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,01$
Specif. IgM	NT	NT	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,01$
Specif. IgG	NT	NT	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,01$

$p > 0,05$  – statistiškai patikimo skirtumo nėra,  $p < 0,01$  – statistiškai patikimas skirtumas yra, NT – nenustatoma.



Nustatytas statistiškai patikimas IgA ir S-IgA pasiskirstymo tarp dviejų amžiaus grupių skirtumas: vyresniems vaikams aptiktas reikšmingai didesnis A klasės imunoglobulinų IgA (Mean rank<sub>2-4 m.</sub> 45, Mean rank<sub>5-7 m.</sub> 75) ir S-IgA (Mean rank<sub>2-4 m.</sub> 46, Mean rank<sub>5-7 m.</sub> 75) kiekis.

Pneumokokų nešiotųjų bendrojo imunoglobulinų IgA, S-IgA, IgM ir IgG kiekio ir pneumokokui specifinių IgA, IgM ir IgG pasiskirstymas pagal serotipus buvo statistiškai reikšmingas (11 lentelė).

**11 lentelė. Bendrųjų ir specifinių imunoglobulinų pasiskirstymo pagal serotipus dažnis, išreikštas procentais vaikų, kurių imunoglobulinų kiekis viršijo medianą.**

Ig	Mediana, μg/ml	<i>S.pneumoniae</i> serotipas						p*
		3	6B	14	18C	19F	23F	
S-IgA	592	62	60	20	78	70	4	0.000
IgM	12.6	54	53	40	56	57	13	0.022
IgG	32	62	63	60	33	61	13	0.002
Specif. IgA	20.4	46	50	20	67	74	29	0.031
Specif. IgM	3.3	23	77	60	11	91	4	0.000
Specif. IgG	2.1	54	77	40	56	48	17	0.001
IgA CWPS	-	85	57	50	67	52	13	0,001

\* Kruskal-Wallis testas

Didžiausias procentas vaikų, kurių seilėse bendrųjų imunoglobulinų gamyba viršijo medianą, sietinas su 18C ir 19F serotipais, mažiausias procentas – su 23F serotipu. Panašūs rezultatai gauti ir tiriant pneumokokui specifinius IgA antikūnus. Intensyviausia specifinių IgM antikūnų gamyba rasta serotipo 19F nešiotųjų seilėse.

#### 4.1.3.2 Bendrųjų imunoglobulinų sIgA, IgM ir IgG pasiskirstymas vaikų seilėse

Bendrųjų imunoglobulinų koncentracija nustatyta 233 sveikų 2–7 metų vaikų seilių bandiniuose, pneumokokui specifinių imunoglobulinų koncentracija – 105 sveikų 2–7 metų vaikų seilių bandiniuose.

Dėl didelio duomenų išsibarstymo (vidurkis ir mediana su labai dideliu standartiniu nuokrypiu – SD) naudoti neparametriniai statistiniai tyrimo metodai. Kolmogorovo-Smirnov testas ( $p < 0,5$ ) patvirtino neparametriniams duomenims būdingą trijų imunoglobulinų klasės pasiskirstymą. Statistiniai duomenys pateikti 12 lentelėje.

12 lentelė. Bendrųjų ir specifinių imunoglobulinų koncentracijos vaikų seilėse statistiniai duomenys

Imunoglobulinų klasės	Vidurkis	Mediana	SD	Min	Max	p-reikšmė*
	µg/ml	µg/ml		µg/ml	µg/ml	
S-IgA	366	134	478	7.6	2426	0.001
IgM	7.6	2.3	11.6	0	90	0.000
IgG	23.1	6	42.7	0	318	0.000
Specif. s- IgA	0.04	0.02	0.09	0	0.88	0.000
Specif. IgM	0.01	0.003	0.002	0	0.139	0.000
Specif. IgG	0.008	0.002	0.013	0	0.088	0.000

\* Kolmogorov-Smirnov testas

Trijų vaikų (iš 236) duomenys neįtraukti į tolimesnę statistinę analizę, nes jų seilėse S-IgA ir IgA nerasta. Šių vaikų seilėse bendrojo IgM koncentracija atitinkamai 3,3, 25 ir 18 kartų viršijo kitų vaikų bendrojo IgM koncentracijos seilėse medianą. Bendrojo IgG koncentracija šių vaikų seilėse taip pat atitinkamai 3, 6,6 ir 13,2 karto viršijo kitų vaikų bendrojo IgG koncentracijos seilėse medianą. Specifinių pneumokokams IgM ir IgG koncentracija taip pat buvo didesnė, tačiau nesiekė maksimalios reikšmės. Šių vaikų tėvai, atsakydami į pateiktos prieš tyrimą anketos klausimus, nenurodė,

kad vaikai būtų dažniau sirgę paskutinių šešių mėnesių laikotarpiu. Tikslūs vaikų tyrimo duomenys apibendrinti 13 lentelėje.

**13 lentelė. Vaikų, kurių seilėse nerasta S-IgA ir specifinio IgA, tyrimo duomenys**

Amžius (metais)	S-IgA, $\mu\text{g/ml}$	IgA, $\mu\text{g/ml}$	IgM, $\mu\text{g/ml}$	IgG, $\mu\text{g/ml}$	Specif. IgA ng/ml	Specif. IgM ng/ml	Specif. IgG ng/ml	SP serotipas nosiaryklėje
4.8	0	0	7.6	2	0	0	0	nerasta
5.9	0	0	57.6	39.7	0	22	10	18C, 3
3.9	0	0	41.4	79.4	0	46	26	6A, 14

Tolimesnės likusiųjų 233 vaikų, kurių nosiaryklėje rastas pneumokokas, seilių analizės neparametrinis *Mann-Whitney Rank Sum* testas parodė statistiškai patikimai didesnę bendrojo S-IgA, IgM ( $p < 0,001$ ), IgG ( $p = 0,005$ ) kiekį, lyginant su vaikų, kurių nosiaryklėje *S.pneumoniae* nerasta, seilių analizės rezultatais.

#### **4.1.3.3 Specifinių pneumokokams imunoglobulinų pasiskirstymas vaikų tarpe.**

*S.pneumoniae* nešiotųjų seilėse nustatyti specifiniai imunoglobulinai prieš atitinkamus nosiaryklėje rastų *S.pneumoniae* serotipus. Tolimesniam antikūnų tyrimui pasirinkti antikūnai prieš dažniausiai randamus serotipus – 3, 6B, 14, 18C, 19F, 23F. Vieno vaiko seilėse nerasta IgA, specifinio rastam nosiaryklėje pneumokoko serotipui, 34 vaikų seilėse nerasta specifinio IgM, ir 30 vaikų seilėse nerasta specifinio IgG. Tyrimo duomenimis, 99% vaikų, nešiojantiems nosiaryklėje *S.pneumoniae*, randamas serotipui specifinis IgA, 68% vaikų randamas serotipui specifinis IgM ir 70% vaikų – IgG. IgA koncentracija seilėse buvo didžiausia (mediana 40 ng/ml).

Neparametrinė Spirmano rangų koreliacijos analizė parodė vidutinę teigiamą priklausomybę tarp bendrųjų ir nosiaryklėje nešiojamų pneumokokų serotipams specifinių imunoglobulinų (14 lentelė).

**14 lentelė. *S.pneumoniae* nešiotųjų bendrųjų ir specifinių serotipui imunoglobulinų koncentracijos koreliacija (n=105)**

Lyginamieji imunoglobulinų poklasiai	Spirmano rangas	p-reikšmė
S-IgA – specif IgA	0.55	0.01
IgM – specif IgM	0.64	0.01
IgG – specif IgG	0.58	0.01

Nenustatyta koreliacijos tarp specifinio serotipui IgG ir CWPS IgG ( $r=0,19$ ). Taip pat Spirmano koreliacija parodė vidutinį ryšį tarp bendrų imunoglobulinų koncentracijos seilėse augimo ir specifinių imunoglobulinų koncentracijos seilėse augimo.

#### **4.1.4 Antibakterinių vaistų vartojimo poveikis *S.pneumoniae* nešiojimui nosiaryklėje**

Pagal tėvų užpildytas anketas išanalizuoti tirtų vaikų duomenys apie antibakterinių vaistų vartojimą šešių mėnesių laikotarpiu iki tyrimo. Paskutinio mėnesio laikotarpiu iki tyrimo pradžios antibakterinius vaistus vartojo 132 vaikai (22% visų tirtų vaikų). Iš jų tik 86 vaikų tėvai nurodė tikslų antibakterinio vaisto pavadinimą. Keletas vaikų buvo gydyti keliais antibiotikų kursais (15 lentelė).

**15 lentelė. 86 vaikų gydymui naudoti antibakteriniai vaistai mėnesio laikotarpiu iki tyrimo \***

Antibakterinis vaistas	Gdytų vaikų skaičius	Antibakterinio preparato naudojimo dažnis, %
Amoksicilinas	34	35,8
Amoksicilinas su klavulaninė rūgštimi	15	15,8
Ampicilinas su sulbaktamu	6	6,3
Azitromicinas	14	14,7
Klaritromicinas	17	17,9
Cefadroksilis	8	8,4
Cefuroksimas	1	1,1
VISO	95	100

\* Devyni vaikai buvo gydyti keliais antibakterinių preparatų kursais.

Dažniausiai vartoti plataus veikimo spektro penicilinų grupės vaistai – juos vartojo 57,9% vaikų (amoksiciliną – 35,8%, amoksicilinas su klavulanine rūgštimi – 15,8%, ampiciliną su sulbaktamu – 6,3%), kiek rečiau vaikai buvo gydomi naujos kartos makrolidų grupės vaistais – azitromicinu ir klaritromicinu (atitinkamai 14,7 ir 17,9%).

Atskirai nagrinėjome vaikų, paskutinio mėnesio laikotarpiu iki tyrimo vartojusių antibakterinius vaistus, nosiaryklėje rasto *S.pneumoniae* augimo dažnį. Iš 86 vaikų, vartojusių nurodytus antibiotikus, nosiaryklės *S.pneumoniae* išaugo 23 vaikams (27%) (16 lentelė).

**16 lentelė *S.pneumoniae* nešiojimas nosiaryklėje naudojant antibakterinius vaistus**

Antibakterinis preparatas	Teigiamų bandinių skaičius	Procentinė išraiška nuo visų šiuo preparatų gydytų vaikų skaičiaus
Amoksicilinas	5	14,7
Amoksicilinas/klavulaninė r.	6	40
Ampicilinas/sulbaktamas	3	50
Azitromicinas	3	21,4
Klaritromicinas	4	23,5
Cefadroksilis	1	12,5
Cefuroksimas	1	100

Pagal laikotarpį, kuriuo paskutinių 6 mėnesių iki tyrimo vaikai vartojo antibakterinius vaistus, tiriamuosius suskirstėme į kelias grupes. Pirmosios (I) grupės vaikai visiškai nevartojo antibakterinių vaistų 6 mėnesių laikotarpiu iki tyrimo. Antrosios (II) grupės vaikai vartojo antibiotikus tik paskutiniojo mėnesio iki tyrimo laikotarpiu, o ankstesniaisiais mėnesiais jų nevartojo. Trečiosios (III) grupės vaikai antibiotikų paskutinį mėnesį iki tyrimo nevartojo, tačiau buvo gydyti keliais antibakterinių vaistų kursais prieš tai buvusių 5 mėnesių laikotarpiu. Ketvirtosios (IV) grupės vaikai vartojo antibakterinius vaistus ir paskutiniojo mėnesio iki tyrimo laikotarpiu, ir prieš tai buvusių 5 mėnesių laikotarpiu.

*S.pneumoniae* nešiojimo dažnis nosiaryklėje tarp antibakterinius preparatus tik paskutinį mėnesį iki tyrimo naudojusiu vaikų buvo beveik dvigubai mažesnis nei tarp nevartojusių antibiotikų (17 lentelė).

17 lentelė. Skirtingų antibiotikų vartojimo schemų poveikis *S.pneumoniae* nešiojimui (+) ir nenešiojimui (–) aprašomoji statistika.

Antibakterinių preparatų vartojimo periodas	Vaikų skaičius, procentinė išraiška	50% kvantilis	25% kvantilis	75% kvantilis
III (vartojo 5 mėnesius)	13,5	-	-	+
I (visai nevartojo)	64,0	-	-	+
II (vartojo paskutinį mėnesį)	14,5	-	-	-
IV (vartojo visus 6 mėnesius)	8,0	-	-	+

Statistinei analizei naudojant nparametrinį vienfaktorinės dispersinės analizės (*one-way ANOVA*) metodą nustatytas reikšmingas *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje skirtumas tarp vaikų, gydytų antibakteriniais vaistais paskutiniojo mėnesio iki tyrimo laikotarpiu ir visiškai nevartojusių antibakterinių vaistų šešių mėnesių laikotarpiu iki tyrimo ( $Q=3,427, P<0,05$ ) (18 lentelė).

18 lentelė. Antibakterinių vaistų skirtingų vartojimo schemų įtaka *S.pneumoniae* nešiojimui sveikų vaikų nosiaryklėje

Vaikų grupių, pagal antibiotikų vartojimo periodą, palyginimas*	Rangų skirtumas	Q	P
I palyginus su II	69,6	3,4	$P<0,05$
I palyginus su IV	51,3	1,96	$P>0,05$
I palyginus su III	8,8	0,4	$P>0,05$
III palyginus su II	60,8	2,3	$P>0,05$
III palyginus su IV	42,5	1,4	$P>0,05$
IV palyginus su II	18,3	0,6	$P>0,05$

\* Išaugo daugiau pneumokokų *palyginus su* išaugo mažiau pneumokokų. Grupės pagal antibiotikų vartojimą: I – visai nevartojo, II – vartojo paskutinį mėnesį, III – vartojo 5 mėnesius, IV – vartojo visus 6 mėnesius. Kuo didesnis rangų skirtumas ir kuo didesnė Q reikšmė, tuo didesnis skirtumas tarp lyginamų grupių. \* – statistiškai reikšmingas skirtumas

Atskirai išanalizavome antibakterinių vaistų vartojimo poveikį atskirų *S.pneumoniae* serotipų nešiojimui nosiaryklėje. Analizės duomenys pateikti 19 lentelėje.

**19 lentelė. *S.pneumoniae* serotipų, išaugusių po antibiotikų vartojimo skirtingų schemų, aprašomoji statistika**

Serotipai	Skirtingose grupėse išaugusių <i>S.pneumoniae</i> įvairių serotipų kiekis			
	I	II	III	IV
23F	27	0	6	1
19F	22	4	5	4
6A	14	0	4	0
6B	15	2	1	1
3	10	3	1	1
10	8	0	0	0
14	3	2	2	1
37	8	0	0	0
9V	8	0	0	0
18C	8	2	3	1
kiti	34	6	7	3

Iš šių duomenų matome, kad dažniau po antibakterinių preparatų vartojimo rasti dažnai tiek invazines, tiek neinvazines kvėpavimo takų ligas sukeltantys *S.pneumoniae* serotipai – 23F, 19F, 6A, 6B, 18C.

#### **4.1.5 *S.pneumoniae* jautrumas antibakteriniams preparatams**

Nustatytas visų tyrime identifikuotų *S.pneumoniae* padermių jautrumas antibakteriniams vaistams.

Apie jautrumą makrolidų grupės antibakteriniams vaistams buvo sprendžiama pagal jautrumą eritromicinui. 9% visų pneumokokų buvo nejautrūs makrolidų grupės antibiotikams. Dažniausiai nejautrūs buvo tik kelių serotipų pneumokokai – 23F, 6B (20 lentelė).

20 lentelė. Sveikų vaikų nosiaryklėje dažniausiai rastų *S.pneumoniae* serotipų atsparumo eritromicinui aprašomoji statistika

Jautrumas	Grupės dydis	Diametro dydžio vidurkis*, mm	Stand. Nuokr.	Stand. Pakl.	Max	Min	Mediana	25% kvantilis	75% kvantilis
<b>23F</b>									
Atsparu	9	13,89	1,05	0,35	15	12	14	13	15
Vid. jautr	7	16,29	0,49	0,18	17	16	16	16	16,75
Jautru	20	29,60	2,33	0,52	34	25	29	28,5	31
<b>19F</b>									
Jautru	37	30,43	2,12	0,35	35	26	30	29	31
<b>6A</b>									
Jautru	19	30,21	2,04	0,47	34	27	30	29	32
<b>6B</b>									
Atsparu	3	11	1	0,58	12	10	11	10,25	11,75
Jautru	17	30	1,37	0,33	33	27	30	29,75	30,25
<b>„G“ serogrupė</b>									
Jautru	10	29,30	1,64	0,52	32	26	30	28	30
<b>10</b>									
Jautru	8	30,88	1,81	0,64	33	29	30	29,5	33
<b>14</b>									
Jautru	8	31,13	1,13	0,40	33	30	31	30	32
<b>37</b>									
Jautru	8	35,63	1,92	0,68	38	33	35,5	34	37,5
<b>„mažųjų“ pneumokokų serogrupė</b>									
Atsparu	5	14	1	0,447	15	13	14	13	15
Vid jautru	1	17	--	--	17	17	17	17	17
Jautru	10	34,3	2,751	0,87	38	29	35	32	35
<b>3</b>									
Jautru	16	32,56	2,71	0,68	38	28	33	30	34,5
<b>9V</b>									
Jautru	8	30,13	2,59	0,92	34	27	29,5	28,5	32
<b>18C</b>									
Jautru	14	31,36	1,22	0,33	34	30	31	30	32

\* Diametru pavadiname tyrime rastos nejautrumo zonos diametrą.



Norint įvertinti antibakterinių vaistų vartojimo poveikį pneumokokų atsparumui eritromicinui, papildomai atlikta statistinė analizė. Vaikai pagal antibiotikų naudojimo laiką suskirstyti į atskiras grupes, kaip jau buvo daryta anksčiau, vertinant antibakterinių vaistų vartojimo įtaką *S.pneumoniae* nešiojimui nosiaryklėje.

Pneumokokų jautrumas priklausė nuo laiko, praėjusio nuo paskutinį kartą skirtą gydymo antibakteriniais vaistais. Antibakterinių vaistų vartojimo poveikio *S.pneumoniae* jautrumui eritromicinui analizė apibendrinta 21 ir 22 lentelėse.

**21 lentelė. *S.pneumoniae* jautrumo eritromicinui po antibiotikų vartojimo skirtingų schemų palyginimas**

Vaikų grupių pagal antibiotikų vartojimą palyginimas*	Rangų skirtumas	Q	P
I palyginus su II	70,1	3,5	P<0,05
I palyginus su IV	53,1	2,0	P>0,05
I palyginus su III	11,3	0,5	P>0,05
III palyginus su II	58,7	2,2	P>0,05
III palyginus su IV	41,8	1,3	P>0,05
IV palyginus su II	16,98	0,6	P>0,05

\*Jautrūs eritromicinui *palyginti su* nejautriais eritromicinui. Grupės pagal antibiotikų vartojimą: I – visai neįvartojo, II – vartojo paskutinį mėnesį, III – vartojo 5 mėnesius, IV – vartojo visus 6 mėnesius. Kuo didesnis rangų skirtumas ir kuo didesnė Q reikšmė, tuo didesnis skirtumas tarp lyginamų grupių. Lyginti tik tie vaikai, kuriems išaugo pneumokokas.

22 lentelė. *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje ir atsparumo eritromicinui, po skirtingų antibiotikų vartojimo schemų, aprašomoji statistika.

Naudojo antibiotikus 1-6 mėnesius iki tyrimo		Grupės dydis	Procentai
<i>S.pneumoniae</i> nosiaryklėje nerasta		44	55,7
<i>S.pneumoniae</i> nosiaryklėje rasta	Atsparūs eritromicinui	3	3,8
	Vidutiniškai jautrus eritromicinui	2	2,53
	Jautrus eritromicinui	30	37,97
Suma		79	100
<b>Visai nenaudojo antibiotikų 6 mėnesius iki tyrimo</b>			
<i>S.pneumoniae</i> nosiaryklėje nerasta		197	52,67
<i>S.pneumoniae</i> nosiaryklėje rasta	Atsparus eritromicinui	12	3,21
	Vidutiniškai jautrus eritromicinui	5	1,34
	Jautrus eritromicinui	160	42,78
Suma		374	100
<b>Naudojo antibiotikus tik paskutinį mėnesį iki tyrimo</b>			
<i>S.pneumoniae</i> nosiaryklėje nerasta		65	76,47
<i>S.pneumoniae</i> nosiaryklėje rasta	Atsparus eritromicinui	2	2,35
	Jautrus eritromicinui	18	21,18
Suma		85	100
<b>Naudojo visus 6 mėnesius iki tyrimo</b>			
<i>S.pneumoniae</i> nosiaryklėje nerasta		33	70,21
<i>S.pneumoniae</i> nosiaryklėje rasta	Atsparus eritromicinui	1	2,13
	Vidutiniškai jautrus eritromicinui	1	2,13
	Jautrus eritromicinui	12	25,53
Suma		47	100

Dažniausiai nejautrūs eritromicinui pneumokokai buvo II vaikų grupėje (mėnesio laikotarpiu iki tyrimo vartojo antibakterinius vaistus). Statistinei analizei naudojant neparametrinį vienfaktorinės dispersinės analizės metodą nustatyta, kad statistiškai reikšmingai daugiau eritromicinui nejautrių *S.pneumoniae* padermių buvo II grupės vaikų nosiaryklėse.

Nejautrios penicilinui padermės sudarė 9%. Panagrinėjome atskirų *S.pneumoniae* serotipų jautrumą penicilinui. Analizės rezultatai apibendrinti 23 lentelėje.

23 lentelė. Pagrindinių *S.pneumoniae* serotipų atsparumo penicilinui aprašomoji statistika

Jautrumas	Grupės dydis	Diametro dydžio vidurkis*, mm	Stand. Nuokr.	Stand. Pakl.	Max	Min	Mediana	25%	75%
<b>23F</b>									
Atsparu	2	6	0	0	6	6	6	6	6
Jautru	34	25,3	2	0,331	31	21	25	24	26
<b>19F</b>									
Jautru	37	26,703	2	0,322	30	22	27	25	28
<b>6A</b>									
Atsparu	2	8	0	0	8	8	8	8	8
Jautru	17	29	2,7	0,661	33	25	29	26,75	30,25
<b>6B</b>									
Atsparu	3	6	0	0	6	6	6	6	6
Jautru	17	27,3	2	0,468	32	24	27	26	28
<b>G grupė</b>									
Jautru	10	26,3	1,4	0,448	28	25	26	25	28
<b>10</b>									
Jautru	8	26,5	2,4	0,845	32	24	26	25,5	26,5
<b>14</b>									
Jautru	8	26,9	2,7	0,972	30	24	26	24,5	30
<b>37</b>									
Jautru	8	29,1	2,9	1,025	33	23	29,5	28,5	30,5
<b>„mažųjų“ pneumokokų grupė</b>									
Atsparu	13	9,5	1,9	0,538	12	6	10	8	10,25
Jautru	3	23,7	1,15	0,667	25	23	23	23	24,5
<b>3</b>									
Jautru	16	27,6	1,9	0,464	30	25	28	26	29,5
<b>9V</b>									
Atsparu	3	6	0	0	6	6	6	6	6
Jautru	5	27	2,5	1,14	29	23	28	25,25	29
<b>18C</b>									
Jautru	14	25,786	3,6	0,967	30	20	27	23	29

\* Diametru pavadinome *S.pneumoniae* jautrumo antibiotikams tyrimo metu atliekamos nejautrumo zonos diametrą..

Kaip matome pagal pateiktus rezultatus, atsparūs penicilinui dažniausiai buvo keli invaziniai serotipai – 23F, 9V ir 6A.

Pneumokokų jautrumas penicilinui priklausė nuo laiko, praėjusio nuo paskutinį kartą vaikas skirto gydymo antibakteriniais vaistais. Pagal antibiotikų vartojimo laiką, kaip ir ankstesnėje analizėje, vaikai suskirstyti į keturias grupes. Išnagrinėtas skirtingų grupių vaikų nosiaryklėje rastų *S.pneumoniae* padermių jautrumas. Rezultatai pateikti 24 ir 25lentelėse.

**24 lentelė. *S.pneumoniae* atskirų serotipų jautrumo penicilinui po antibiotikų vartojimo skirtingų schemų palyginimas.**

Vaikų grupių pagal antibiotikų vartojimą palyginimas*	Rangų skirtumas	Q	P
I palyginus su II	70,358	3,5	P<0,05
I palyginus su IV	56,248	2,2	P>0,05
I palyginus su III	7,217	0,3	P>0,05
III palyginus su II	63,141	2,4	P>0,05
III palyginus su IV	49,032	1,6	P>0,05
IV palyginus su II	14,109	0,5	P>0,05

\*Jautrūs penicilinui *palyginti su* nejautriais. Grupės pagal antibiotikų vartojimą: I – visai nevartojo, II – vartojo paskutinį mėnesį, III – vartojo 5 mėnesius, IV – vartojo visus 6 mėnesius. Kuo didesnis rangų skirtumas ir kuo didesnė Q reikšmė, tuo didesnis skirtumas tarp lyginamų grupių. Lyginti tik tie vaikai, kuriems išaugo pneumokokas. \* – statistiškai reikšmingas skirtumas

25 lentelė. *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje ir atsparumo penicilinui po antibiotikų skirtingų vartojimo schemų, aprašomoji statistika.

<b>Naudojo antibiotikus 1-6 mėnesius iki tyrimo</b>		<b>Grupės dydis</b>	<b>Procentai</b>
<i>S.pneumoniae</i> nosiaryklėje nerasta		44	55,7
<i>S.pneumoniae</i> nosiaryklėje rasta	Atsparus penicilinui	2	2,53
	Jautrus penicilinui	33	41,77
Suma		79	100
<b>Visai nenaudojo antibiotikų 6 mėnesius iki tyrimo</b>			
<i>S.pneumoniae</i> nosiaryklėje nerasta		197	52,67
<i>S.pneumoniae</i> nosiaryklėje rasta	Atsparus penicilinui	18	4,81
	Jautrus penicilinui	160	42,78
Suma		374	100
<b>Naudojo antibiotikus tik paskutinį mėnesį iki tyrimo</b>			
<i>S.pneumoniae</i> nosiaryklėje nerasta		65	76,47
<i>S.pneumoniae</i> nosiaryklėje rasta	Atsparus penicilinui	2	2,35
	Jautrus eritromicinui	18	21,18
Suma		85	100
<b>Naudojo visus 6 mėnesius iki tyrimo</b>			
<i>S.pneumoniae</i> nosiaryklėje nerasta		33	70,21
<i>S.pneumoniae</i> nosiaryklėje rasta	Atsparus eritromicinui	3	6,38
	Jautrus eritromicinui	12	23,41
Suma		47	100

Dažniausiai nejautrūs penicilinui pneumokokai buvo II vaikų grupėje (mėnesio laikotarpiu iki tyrimo vartojo antibakterinius vaistus).

Greta pneumokokinės infekcijos gydymui dažniausiai naudojamų penicilinų ir makrolidų grupės antibiotikų, mūsų tyrime taip pat nustatytas rastų *S.pneumoniae* padermių jautrumas chloramfenikoliui, klindamicinui, kotrimoksazoliui ir tetraciklinui. Jautrumas šiems antibakteriniams vaistams nustatytas pagal Islandijos ir Lietuvos bendro darbo protokolą, nors kasdienėje praktikoje mažų vaikų pneumokokinės infekcijos gydymui šie antibiotikai dažniausiai nevartojami.

Chloramfenikoliui jautrios *S.pneumoniae* padermės sudarė 82%, klindamicinui – 98%, tetraciklinui – 72%. Tyrime rastų pneumokokų padermės buvo mažiausiai jautrios kotrimoksazoliui – 50% (26 lentelė).

**26 lentelė. *S.pneumoniae* padermių, išskirtų iš sveikų vaikų nosiaryklės, jautrumo chloramfenikoliui, klindamicinui, kotrimoksazoliui, ir tetraciklinui procentinė išraiška.**

Jautrumas	Chloramfenkolis	Klindamicinas	Kotrimoksazolis	Tetraciklinas
Atsparu	17,83	0,78	35,27	26,36
Vidutiniškai jautru	-	0,78	14,73	1,94
Jautru	82,17	98,45	50,00	71,71

#### 4.2 Sveikų vaikų *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje trijų tyrimo etapų duomenys

Vilniaus ikimokyklinės ugdymo įstaigas lankančių sveikų vaikų tyrimas dėl *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje buvo atliekamas trimis etapais. Visi etapai – 1999, 2001 ir 2006 metais – vyko šaltuoju metu laiku (vasario–kovo mėnesiais). Visuose etapuose tirti beveik tų pačių darželių vaikai.

Visų 3 tyrimo etapų metu ištirti 1625 sveiki vaikai. Streptokokai vidutiniškai rasti kas antram ištirtam vaikui (27 lentelė).

**27 lentelė. *S.pneumoniae* nešiojimas sveikų vaikų nosiaryklėje (3 tyrimo etapų Vilniuje rezultatai)**

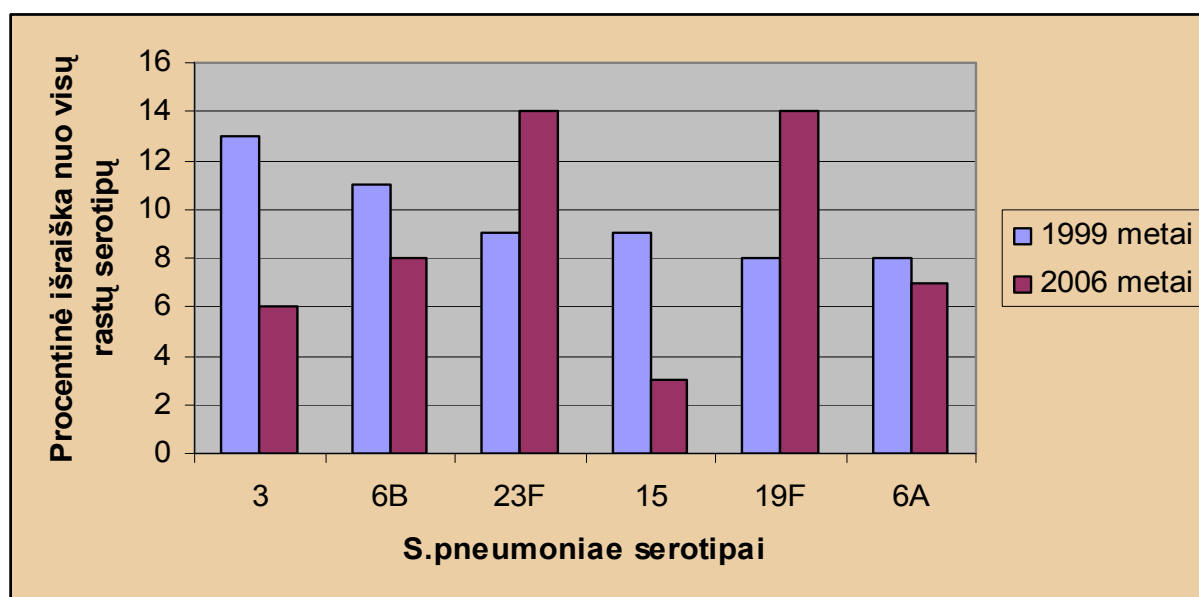
Tyrimo metai	1999	2001	2006
Tirtų vaikų skaičius	508	516	601
<i>S.pneumoniae</i> nešiojimas, %	51	55	43

Sugrupavome ir palyginome pirmaisiais (1999) ir paskutiniaisiais (2006) tyrimo metais dažniausiai rastus *S.pneumoniae* serotipus (jie sudarė  $\geq 6\%$  visų rastų serotipų). Rezultatai apibendrinti 28 lentelėje ir 7 grafike.

28 lentelė. Dažniausiai rastų *S.pneumoniae* serotipų paplitimo tyrimo pirmojo ir trečiojo etapo palyginimas

Serotipas	1999 metai		2006 metai	
	Absoliutus skaičius	Procentinė išraiška nuo visų rastų serotipų	Absoliutus skaičius	Procentinė išraiška nuo visų rastų serotipų
3	36	13	19	6
6B	31	11	20	8
23F	25	9	45	14
15	25	9	6	3
19F	22	8	34	14
6A	22	8	20	7
kiti	117	42	133	48

7 grafikas. Dažniausiai rastų *S.pneumoniae* serotipų paplitimo pirmo ir trečio tyrimo etapuose palyginimas



Įvairiais metais šiek tiek kinta atskirų serotipų nešiojimo pasiskirstymas to paties amžiaus sveikų vaikų nosiaryklėje. Skirtingais tyrimo metais sveikų vaikų nosiaryklėje dažniausiai rasti serotipai išliko tie patys, išskyrus vienintelį serotipą 15, kurio nešiojimo dažnis sumažėjo nuo 9% iki 3%. Paskutiniame tyrimo etape 5 serotipai sudarė >6% visų tirtų serotipų.

Palyginome *S.pneumoniae* jautrumą pagal tyrimo protokolą ištirtiems antibakteriniams vaistams įvairiais tyrimo metais (29 lentelė).

**29 lentelė. *S.pneumoniae* atsparumo antibakteriniams vaistams procentinė išraiška**

Antibakteriniai preparatai	Tyrimo metai		
	1999	2001	2006
Penicilinas	6%	10%	9%
Eritromicinas	4,7%	6%	9%
Tetraciklinas	27%	37%	28%
Chloramfenikolis	7%	19%	18%
Kotrimoksazolis	60%	52%	50%

Matome, kad daugiausiai pakito pneumokokų jautrumas makrolidų grupės antibiotikams. Jei 1999 metais nejautrūs eritromicinui *S.pneumoniae* sudarė 4,7%, tai 2006 metų tyrimo duomenimis nejautrių eritromicinui *S.pneumoniae* padermių padaugėjo iki 9 %.

Norėdami detaliau suprasti antibakterinių vaistų vartojimo poveikį pneumokokų jautrumo kitimui išanalizavome antibiotikų vartojimo kaitą 3 tyrimo etapų laikotarpiu. 30 lentelėje pateikti tyrime dalyvavusių vaikų 6 mėnesių iki tyrimo laikotarpiu vartoti antibiotikai. Vaistai prie kiekvienų tyrimo metų surašyti stulpeliu, mažėjimo tvarka.

**30 lentelė. Dažniausiai 3 tyrimo etapais vartoti antibiotikai, mažėjimo tvarka**

1999 metai	2001 metai	2006 metai
Eritromicinas	Klaritromicinas	Amoksicilinas
Amoksicilinas	Amoksicilinas/klav. r.	Amoksicilinas/klav. r.
Amoksicilinas/klavul. r.	Eritromicinas	Klaritromicinas
Kotrimoksazolis	Amoksicilinas	Azitromicinas
Penicilinas	Cefalosporinų gr.	Cefalosporinų gr.
Cefalosporinų gr.	Azitromicinas	Ampicilinas/sulbaktamas
Klaritromicinas	Penicilinas	Penicilinas

Pagal pateiktus duomenis matome, kad ambulatorinėje praktikoje pirmojo pasirinkimo vaistu 2006 metais pasidarė amoksicilinas, kuris pakeitė 2001 metais buvusį populiariausią makrolidų grupės antibakterinį vaistą –



klaritromiciną, o dar ankstesniu tyrimo etapu – eritromiciną. Jei eritromicino suvartojimas buvo pirmoje vietoje 1999 metais, tai jo suvartojimas 2006 metais žymiai sumažėjo, jį pakeitė platesnio veikimo spektro, mažiau pašalinių reiškinių turintys naujosios kartos makrolidai. Tačiau beveik padvigubėjo (nuo 4,7% iki 9%) atsparių eritromicinui *S.pneumoniae* padermių.

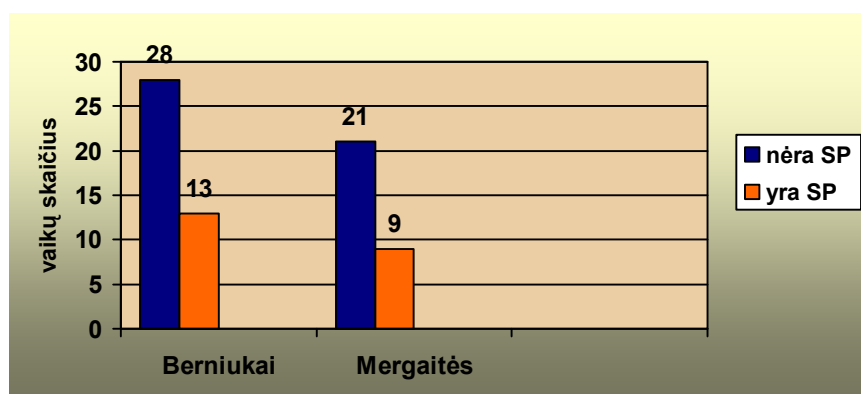
2006 metais išliko labai nedažnas penicilino vartojimas. Mūsų tirtų vaikų tarpe 2001 metais ir 2006 metais šis antibiotikas buvo rečiausiai vartojamas.

### 4.3 Dažnai sergančių vaikų tyrimas

Dėl *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje ištyrėme 71 dažnai kvėpavimo takų ligomis sergantį ir dėl to paskutinių 6 mėnesių iki tyrimo laikotarpiu  $\geq 3$  kartų antibakteriniais vaistais gydytą vaiką. *S. pneumoniae* išaugo iš 22 vaikų nosiaryklės paimtuose bandiniuose (31% visų tirtų vaikų).

Palygintas pneumokoko nešiojimas berniukų ir mergaičių nosiaryklėje. Reikšmingas skirtumas tarp berniukų ir mergaičių nenustatytas. Pneumokoko nešiojimo nosiaryklėje pasiskirstymas pagal lytį pateikiamas 8 grafike.

8 grafikas. *S. pneumoniae* (SP) nešiojimo vaikų nosiaryklėje pasiskirstymas pagal lytį.



Palygintas įvairaus amžiaus vaikų *S.pneumoniae* nešiojimas. 3 metų ir mažesnių vaikų *S. pneumoniae* nešiojimas siekė net 45%, vyresnių nei 3 metų vaikų – tik 24%.

Pagal anketos duomenis buvo atrinkti vaikai, kurių šeimose yra daugiau ikimokyklinio amžiaus vaikų. 19 šeimų buvo keli vaikai iki 7 metų. *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje dažnis tarp šių 19 vaikų buvo 31,6%. Tarp kitų 46 vaikų, kurių šeimoje nebuvo kitų vaikų iki 7 metų, *S. pneumoniae* rastas 28 (28,3%) tiriamiesiems. Galima teigti, kad didesnis ikimokyklinio amžiaus vaikų skaičius šeimoje yra susijęs su dažnesniu *S.pneumoniae* nešiojimu šiose šeimose gyvenančių mažų vaikų nosiaryklėje, nors statistiškai patikimo skirtumo mūsų tyrime neradome.

Išanalizavome duomenis apie vartotus antibakterinius vaistus 6 mėnesių laikotarpiu iki tyrimo. Duomenys apie vartotus antibakterinius vaistus 1 mėnesio ir 1–6 mėnesių laikotarpiu iki tyrimo pateikiami 31 lentelėje.

**31 lentelė. Ištirtų vaikų vartoti antibakteriniai vaistai per 6 mėnesius iki tyrimo pradžios**

Antibakterinis preparatas	Vaikų skaičius	
	1 mėnesio laikotarpiu	1–6 mėnesių laikotarpiu
Amoksicilinas	3	26
Amoksicilinas su klavulanine rūgštimi	8	21
Fenoksimetilpenicilinas	1	6
Ampicilinas su sulbaktamu	2	7
Cefuroksimas	11	15
Klaritromicinas	11	41
Azitromicinas	5	26
Cefadroksilis	–	10
Eritromicinas	–	1

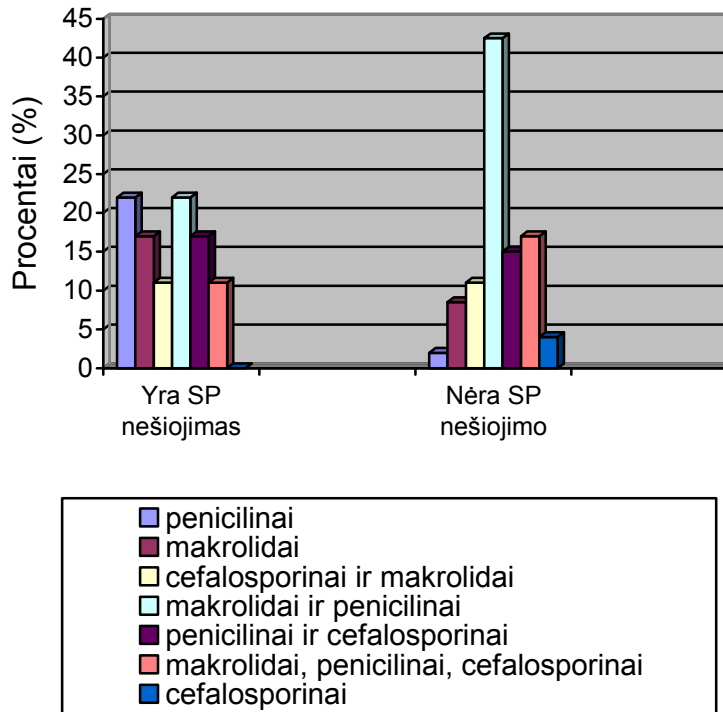
Žinoma, kad mėnesį iki tyrimo vieną ar kelis antibakterinius vaistus vartojo 39 vaikai. 7 vaikų nosiaryklėje rastas *S. pneumoniae* (18%). Iš 28 vaikų, daugkartinais gydytų antibakteriniais vaistais 6 mėnesius iki tyrimo, bet negavusių antibiotikų paskutiniu metu iki tyrimo mėnesiu, *S.pneumoniae* išaugo 13 bandinių (46,4%). Taigi, vartojant antibakterinius vaistus, *S.pneumoniae* nešiojimas nosiaryklėje sumažėja labai trumpai – jau po mėnesio matome tokį patį nešiojimo dažnį, kaip ir navartojus antibiotikų.

Nagrinėjant vartotų antibiotikų reikšmę pneumokokų nešiojimui nosiaryklėje, visi vartoti antibakteriniai vaistai sugrupuoti į kelias grupes: penicilinų (penicilinas, amoksicilinas, amoksicilinas su klavulanine rūgštimi, ampicilinas su sulbaktamu), makrolidų (azitromicinas, klaritromicinas), cefalosporinų (cefuroksimas, cefadroksilis). 9 grafike pavaizduoti *S.pneumoniae* nešiotojų ir vaikų, kurių nosiaryklėse *S.pneumoniae* nerasta, vartoti antibakteriniai vaistai.

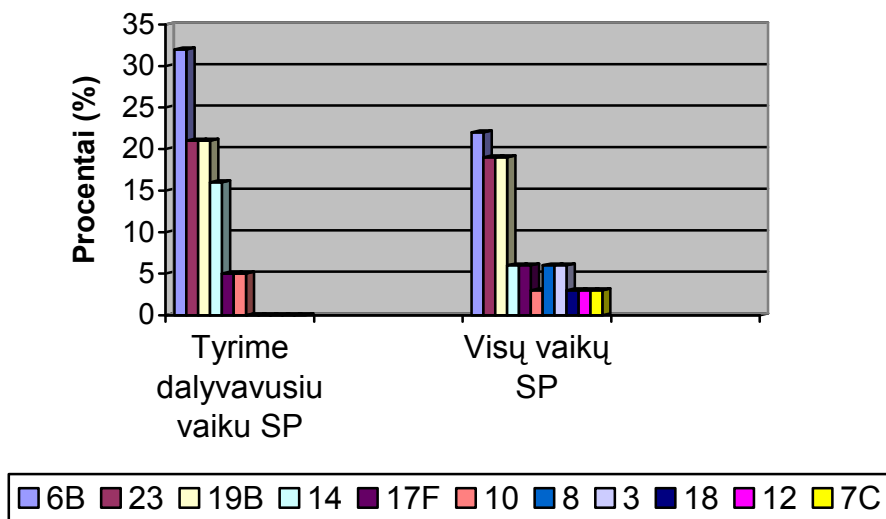
Didžioji dalis iš tiriamųjų nosiaryklės išskirtų pneumokokų buvo jautrūs dažniausiai vartojamiems antibakteriniams vaistams. Tik iš 2 (10%) vaikų paimtuose bandiniuose rastos atsparios penicilinui pneumokokų kultūros, kitų 2 vaikų – atsparios azitromicinui ir 2 – vidutiniškai jautrios azitromicinui.

Nustatyti iš vaikų nosiaryklės išaugintų pneumokokų serotipai. Dažniausiai rasti keli serotipai – 6B, 23F, 19b, 14. Šie serotipai sudarė beveik 90% visų rastų serotipų. Serotipavimo rezultatai pateikiami 10 grafike. Čia esantys rezultatai palyginti su visais Vilniaus universiteto vaikų ligoninės mikrobiologinėje laboratorijoje tuo pačiu laikotarpiu identifikuotais ir serotipuotais *S. pneumoniae* iš sergančių 2–7 metų vaikų.

9 grafikas. Antibakterinių vaistų vartojimas tarp dažnai sergančių *S.pneumoniae* (SP) nešiotjų ir dažnai sergančių vaikų, kurių nosiaryklėje *S.pneumoniae* nerasta (procentinė išraiška).



10 grafikas. *S. pneumoniae* (SP) serotipų pasiskirstymas tarp dažnai sergančių vaikų nosiaryklės bandiniuose rastų padermių ir tuo pačiu laikotarpiu ligoninėje iš klinikinės medžiagos išaugintų *S.pneumoniae* serotipų (procentinė išraiška).



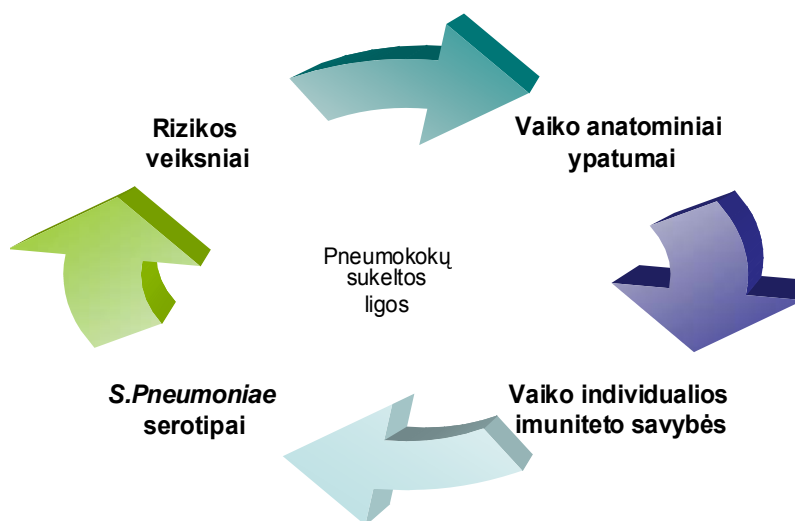
## 5. Rezultatų aptarimas

### 5.1 *S.pneumoniae* paplitimo vaikų tarpe problemos aktualumas

Pagrindinis pneumokokinės infekcijos šaltinis yra žmogus. *S.pneumoniae* nešiojimas nosiaryklėje, ilgalaikis ar labai trumpas, sudaro sąlygas pneumokokams plisti, sukelti ligas. Tai gali lemti kvėpavimo takų lokalių (neinvazinių) ligų atsiradimą. Šios ligos labai dažnos, reikalauja daug tiek fizinių, tiek finansinių išteklių. Pneumokokai taip pat sukelia žymiai retesnes, tačiau grėsmingas dėl sunkios eigos ar net mirštamumo, sisteminės (invazines) ligas.

Vaiko anatomiciniai ypatumai nulemia tai, kad pneumokokų dažniausiai randama būtent mažų vaikų nosiaryklėje. Vaiko imuniteto savybės leidžia neturintiems infekcijos požymių nešiotojams tapti sergančiais. Neretai nuo nosiaryklėje nešiojamo *S.pneumoniae* serotipo priklauso tai, ar susirgus liga bus invazinė, ar neinvazinė. Kitos įprastos mažo vaiko amžiaus gyvenimo aplinkybės – uždaras kolektyvas, glaudus kontaktas šalia esančiais žmonėmis, taip pat ir kvėpavimo takų virusinės infekcija sergančiais ir, deja, dažnas antibakterinių preparatų vartojimas – yra rizikos veiksniai pneumokokų sukeltų ligų atsiradimui (2) (1 schema).

#### 1 schema. *S.pneumoniae* paplitimo veiksniai



Mūsų tyrime sveikų ikimokyklinės ugdymo įstaigas lankančių vaikų nosiaryklėje nustatytas dažnas *S.pneumoniae* nešiojimas (beveik kas antram vaikui). Panašūs rezultatai gauti visuose 3 tyrimo etapuose. Šie duomenys atitinka kitose Europos šalyse atliktų tyrimų duomenis: dažniausiai *S.pneumoniae* randamas dienos priežiūros įstaigas lankančių ikimokyklinio amžiaus vaikų nosiaryklėje. Europoje šio amžiaus vaikų grupėje pneumokokų nešiojimas sudaro nuo 30% iki 60% (32, 33).

Pirmaisiais etapais tepinėliai iš vaikų nosiaryklės buvo tiriami ne tik dėl streptokokų, bet ir dėl *Haemophilus influenzae*. Kadangi po antrojo tyrimo etapo 2002 metais Lietuvoje pradėtas visuotinis valstybės kompensuojamas skiepijimas nuo B tipo *H.influenzae*, manoma, neliko problemos aktualumo ir tolimesnis šios bakterijos paplitimas ikimokyklinio amžiaus vaikų nosiaryklėje nebuvo tyrinėjamas. Tačiau pastarųjų metų duomenimis vis daugiau dėmesio kreipiamas į netipuojamos *H.influenzae* paplitimą žmonių nosiaryklėje. Šis patogenas ne tik pripažįstamas rizikos veiksniu dažnesniam *S.pneumoniae* nešiojimui mažų vaikų nosiaryklėje, tačiau pats, ar kartu su pneumokoku, sukelia daugelį neinvazinių kvėpavimo takų ligų (13, 35, 120).

Skiepai nuo *S.pneumoniae* nėra įtraukti į valstybės kompensuojamų skiepų kalendorių (121). Pneumokokinėmis vakcinomis skiepijami tik tie vaikai, kurių tėvai sumoka už skiepijimo išlaidas. Nėra tikslių statistinių duomenų, kiek vaikų Lietuvoje yra paskiepyta pneumokokinėmis vakcinomis, tačiau žinoma, kad šis skaičius yra labai mažas. Lyginant tyrimo 3 etapų duomenis apie pneumokokų nešiojimo paplitimą ikimokyklinio amžiaus vaikų tarpe, nustatyta, kad skirtingais metais nešiojimas nemažėja ir išlieka didelis. 1999 metais *S.pneumoniae* rasta 51% tirtų vaikų nosiaryklėje, 2006 metais (mūsų tyrime) šis skaičius siekia 43%.

Dažnai sergančių Vilniaus vaikų tyrimo duomenys patvirtina teiginį, kad *S.pneumoniae* nešiojimas nosiaryklėje yra dažnas (45% vaikų iki 3 metų ir 24% vyresnių vaikų buvo nešiotojai). Panašūs duomenys paskelbti ir atlikus

Kauno vaikų tyrimą – *S.pneumoniae* rasta 37,4% vaikų iki 3 metų ir 29,2% 3–7 metų vaikų (25, 26). Kaune tirti uždarame kolektyve (vaikų globos namuose) augantys vaikai. Čia *S.pneumoniae* nešiojimas sveikų vaikų nosiaryklėje buvo kiek retesnis, nei tarp Vilniuje šeimose augančių vaikų. Mūsų sveikų vaikų tyrime taip pat išsiskyrė sąlyginai uždarame kolektyve (vieninteliame tyrime dalyvavusiame savaitiniame vaikų darželyje) augantys vaikai: jų nosiaryklėje statistiškai reikšmingai rečiau rastas pneumokokas.

## 5.2 *S.pneumoniae* serotipų paplitimo reikšmė vaikų sergamumui

XXI amžiaus pradžioje žinoma daugiau nei 90 *S.pneumoniae* serotipų, kurie pagal antigenines savybes ir kapsulės polisacharidus suskirstyti į 46 serogrupes (2). Atskirų *S.pneumoniae* serotipų paplitimas skiriasi įvairiose šalyse ir įvairaus amžiaus žmonių grupėse. Invazines ligas sukelia vos kelios dešimtys serotipų: visame pasaulyje dažniausiai jas sukelia serotipai 1, 6, 14, 19, 23 (5). Kitų *S.pneumoniae* serotipų nešiojimą dauguma mokslininkų vertina kaip nepatogeninį, tačiau kai kurie serotipai sukelia nors ir ne tokias sunkias, tačiau labai dažnai pasitaikančias neinvazines ligas. Pavyzdžiui, otitą dažniausiai sukelia *S.pneumoniae* serotipai 3, 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F ir 23F (122).

Toje pačioje šalyje tiriant sveikus nešiotojus ir invazinėmis ligomis sergančius vaikus, skiriasi atskirų serotipų pasiskirstymas. Kai kurie serotipai (23F, 19F, 6B ir 14) sudaro daugumą tiek sveikų, tiek sergančių invazinėmis ligomis vaikų nosiaryklėje randamų pneumokokų serotipų. Kiti serotipai (6A) dažniau randami sveikų *S.pneumoniae* nešiotojų nosiaryklėje. Dar kitų serotipų (1, 5, 7F, 19A ir 9V) beveik visai nerandama sveikų nešiotojų nosiaryklėje; jie sukelia didžiąją dalį invazinių ligų. Čilėje daugumą invazinių ligų sukėlė serotipas 5, Anglijoje 67% pleuritų sukėlė serotipas 1, Vokietijoje daugiausia mirčių nuo invazinių *S.pneumoniae* sukeltų ligų buvo susiję su serotipu 7F, Mozambike 40% invazinių ligų sukėlė serotipas 1, 10% – serotipas 5). Tose pačiose šalyse ilgainiui keičiasi atskirų serotipų sukeltų invazinių ligų dažnis – aiškiausiai tai parodo serotipo 19A sukeltų invazinių ligų dinamika, kintanti iš

dalies priklausomai nuo to, ar yra šalyje vykdomas visuotinis skiepijimas pneumokokinėmis vakcinomis (107, 123-126). Lietuvoje neturime duomenų, kokie *S.pneumoniae* serotipai sukelia invazines ligas vaikams. Visais 3 tyrimo etapais tiriant sveikus vaikus tarp nustatytų pneumokoko serotipų vyravo invaziniai serotipai 6, 19F, 23F, 14, ir 3. Šie serotipai 2006 metų duomenimis sudarė 58% visų rastų serotipų. Dažnai sergančių ir daug kartų antibakterinius vaistus vartojusių vaikų tarpe taip pat rasti daugiausiai invazines ligas sukeliantys serotipai 23F, 19F, 6, 14 (tai sudaro 88% visų rastų pneumokokų). Iš jų serotipai 19F ir 23F dažnai būna atsparūs antibakteriniams vaistams.

### **5.3 Vaikų imuninio atsako į pneumokokinę infekciją ypatumai**

Jau beveik prieš 3 dešimtmečius nustatyta, kad vaiko imuninis atsakas į pneumokokinę infekciją priklauso nuo jo amžiaus ir pneumokoko serotipo. Žinoma, kad mažo vaiko imuninė sistema blogai atpažįsta polisacharidinius antigenus, todėl polisacharidinę kapsulę turintys mikroorganizmai labai paplitę ir sukelia sunkiausias kliniškes infekcijos formas.

Mokslinėje literatūroje beveik nėra publikacijų apie vaiko gleivinės imuninį atsaką į pneumokokinę infekciją, taip pat apie serotipams specifinį imuninį atsaką į šią infekciją (59). Dažniau sutinkama tyrimų, atliktų nagrinėjant sisteminių humoralinių imuninį atsaką (antikūnus kraujo serume) į pneumokokinę infekciją. Nustatyta, kad ikimokyklinio amžiaus vaikų serume aukšti imunoglobulinų titrai susidaro prieš serotipus 3, 4, 8, 9N ir 18C (19). Vaikų, sergančių recidyvuojančiu otitu, serume nustatomi mažesni, nei sveikiems vaikams, pneumokokams specifiniai IgG titrai (127, 128). IgM ir IgG prieš pneumokoką titrai kraujo serume padidėja sergant ūminiu otitu (129), pneumokokų sukelta pneumonija (130) ir net esant besimptomiam pneumokokų nešiojimui nosiaryklėje (131). Pastarieji darbai apie imuninį atsaką sergant lokalia infekcija, sėkmingi tyrimai apie gleivinių imuninį atsaką sergant lokalia *H.influenzae* (bakterijų, kaip ir *S.pneumoniae*, turinčių polisacharidinę kapsulę) infekcija lėmė tyrimų apie gleivinių imuninį atsaką į



pneumokokinę infekciją padaugėjimą (132-135). Gleivinių medžiagoje (seilėse, vidurinės ausies išskyrų aspiratuose), skirtingai nei kraujo serume, galima tirti ne tik specifinių IgG ir IgM titrus, tačiau ir specifinio IgA, sekretinio IgA (s-IgA) titrus. IgA pirmiausiai atsiranda vystantis imuniniam atsakui į pneumokokinę infekciją, kraujyje jų koncentracijos tirti negalima.

Antikūnų titrai priklauso nuo žmogaus amžiaus ir *S.pneumoniae* serotipo (136-140). Mūsų atliktame sveikų vaikų seilių tyrime nustatyta, kad seilėse atsiranda statistiškai reikšmingas imunoglobulinų atsakas į pneumokokinę infekciją atsakas skirtingo amžiaus vaikams, priklausantis nuo *S.pneumoniae* serotipo. Didžiausi skirtumai rasti tiriant IgA ir s-IgA. Šie duomenys sutampa su M. Gleeson ir bendraautorių atliktų darbų, kuriuose tyrinėta bendrojo ir specifinio IgA atsakas seilėse į *Escherichia coli* O antigeną, rezultatais. Vaikų nuo gimimo iki 4 metų imunoglobulinų titrai buvo labai maži, vėliau pradėjo didėti ir 5–9 metų vaikams pasiekė suaugusiųjų titrus (141).

Nors nuo minėtų tyrimų pradžios praėjo beveik 20 metų, gleivinių imuninio atsako į pneumokokinę infekciją tyrimai dėl sudėtingos jų atlikimo technikos, vieningų metodinių rekomendacijų trūkumo, neišaiškintų normos ribų atliekami retai ir kasdienėje klinikinėje praktikoje nenaudojami. Be to, dirbant su vaikais labai svarbus neinvazinis (netraumuojantis) seilių surinkimo metodas. Pastaraisiais metais padaugėjo darbų nustatančių gleivinių imuninį atsaką į pneumokokų antigeninius baltymus – paviršiaus adhezina A, pneumolizina, pneumokokų paviršiaus baltymą A. Šie baltymai įdomūs tuo, kad yra bendri visiems *S.pneumoniae* serotipams. Tikimasi, kad jie taps naujos kartos pneumokokinės vakcinos, veiksmingos prieš visus *S.pneumoniae* serotipus, pagrindu (14, 20, 142). Iš aukščiau aprašytų tyrimų paaiškėjo, kad labai dažnai pneumokokai susitelkia nosiaryklės gleivinės epitelyje nesukeldami jokių ligos simptomų, tam ypatingai svarbi žmogaus imuninė sistema. Atskirų klasių imunoglobulinų kiekis buvo tiriamas vaikų, kurių nosiaryklėje nerasta *S.pneumoniae*, ir sveikų *S.pneumoniae* nešiotųjų seilėse. Kaip aprašyta tyrimo metuose, tyrimams naudoti monokloniniai antikūnai,

gauti hibridominės technologijos pagalba. Imunofermentiniu metodu seilių mėginiuose buvo nustatytas IgA, sIgA, IgG, IgM klasių antikūnų kiekis, o taip pat specifinių *S.pneumoniae* antikūnų kiekis. Nustatyta, kad koreliacija tarp duomenų grupių (bendras konkrečios klasės imunoglobulinų skaičius, specifinių antikūnų skaičius) yra vidutinė arba silpna. Iš pateiktų duomenų statistiškai patikimų normos ribų negalime rekomenduoti. Buvo tirta koreliacija tarp tos pačios klasės bendrojo imunoglobulino kiekio, specifinių ląstelės sienelės polisacharidams antikūnų (CWPS Ig) ir specifinių kapsulės struktūriniam elementams antikūnų (Pn Ig) kiekio. Gauti Spearmano koreliacijos koeficientai tarp tirtų duomenų didžiaja dalimi yra silpnai teigiami. Taip pat įvertinta koreliacija tarp antikūnų kiekio ir kokybinių parametrų (pneumokokų iš nosiaryklės tepinėlio augimo intensyvumo, serotipų pasikartojimo ir diagnozės). Kokybiniai parametrai buvo pervesti į skaitmeninius ir atlikta Spirmano koreliacinė analizė. Nustatyta nežymi koreliacija tarp kiekybinių duomenų grupių ir pneumokokų augimo intensyvumo bei diagnozės. Silpnai ir vidutiniškai neigiama koreliacija buvo nustatyta tik tarp kiekybinių duomenų grupių ir nustatytų serotipų. Literatūros duomenimis, susidaro apsauginiai kai kuriems *S.pneumoniae* serotipams (daugiausiai 14 ir 23F) specifinių imunoglobulinų titrai, kurie apsaugo nuo tolimesnio šių serotipų pneumokokų nešiojimo (59). Mūsų tyrimo duomenimis, didžiausi visų klasių imunoglobulinų titrai rasti tarp *S.pneumoniae* serotipų 18C ir 19F nešiotųjų. Kaip ir minėtų kitų autorių duomenimis, mažiausi titrai rasti tarp *S.pneumoniae* serotipų 14 ir 23F nešiotųjų.

Nustatyta, kad 3 vaikų seilėse visiškai nėra IgA ir s-IgA. IgA stoka aprašoma, kaip dažniausiai pasitaikanti imunodeficitinė būklė. Mūsų tyrimo duomenimis, galime apskaičiuoti, kad IgA stoka būna 1 iš 80 vaikų. Šis skaičius viršija suaugusiesiems nustatomų imunodeficitinių būklių skaičių (12, 143). Tyrime išaiškinti vaikai, neturintys IgA, nesiskundė dažnomis infekcinėmis kvėpavimo takų ligomis, nors 2 vaikų nosiaryklėse rasta net dviejų invazines ligas dažnai sukeliančių serotipų *S.pneumoniae*. Manoma, dažnų susirgimų padeda išvengti dideli kompensuojamieji IgM ir IgG titrai

(12). Kitų autorių duomenimis, dauguma IgA trūkumą turinčių vaikų neturi nusiskundimų dėl dažnų infekcijų (144).

Norint detaliau išnagrinėti vaikų imuninį atsaką į pneumokokinę infekciją, palyginti specifinių atskiriems pneumokokų serotipams ir bendrųjų imunoglobulinų titrai. Iš gautų tyrimo rezultatų matyti, kad stiprios koreliacijos tarp bendrųjų ir specifinių atskirų klasių imunoglobulinų kiekio nėra, todėl prognozuoti specifinio humoralinio atsako gleivinėse pagal bendrųjų imunoglobulinų kiekį negalime.

Mūsų tyrime pirmą kartą Lietuvoje tyrinėtas gleivinių, šiuo atveju – burnaryklės (seilių) – imuninis atsakas į infekciją. Seilių tyrimai labai reikšmingi dar ir tuo, kad padeda išvengti kraujo ėmimo iš venos. Tai ypatingai svarbu tiriant ir gydant vaikus.

Mažo vaiko imuninį atsaką į pneumokokinę vakciną galime keisti vakcinomis. Pirmosios plačiai pradėtos skiepyti polisacharidinės vakcinos pasirodė neveiksmingos skiepijant kūdikius ir vaikus iki 2 metų (99). Tačiau XXI amžiuje atsiranda vis daugiau galimybių imuninėmis priemonėmis paveikti makroorganizmo ir mikroorganizmo (pvz., *S.pneumoniae*) sąveiką. Konjuguotos pneumokokinės vakcinos ne tik apsaugo vaikus iki 2 metų nuo susirgimo sunkiomis invazinėmis ligomis, bet ir sumažina jose esančių *S.pneumoniae* serotipų nešiojimą šių vaikų nosiaryklėje. Todėl sumažėja ne tik paskiepytų vaikų sergamumas tiek lokaliomis neinvazinėmis kvėpavimo takų ligomis, tiek invazinėmis ligomis, tačiau sustabdomas ir šios infekcijos plitimas visuomenėje (100).

Šiuo metu rinkoje esančioje mažiems vaikams skirtoje septynvalentėje konjuguotoje vakcinoje yra daugiau negu 55% padermių, išskirtų iš tyrime dalyvavusių sveikų nešiotųjų nosiaryklės, ir 88% padermių, išskirtų iš dažnai sergančių ir daugkartinais antibakterinius vaistus vartojusių vaikų nosiaryklės. Mūsų gauti duomenys neabejotinai patvirtina prielaidą, kad visuotinis konjuguotos vakcinos nuo *S.pneumoniae* skiepijimas būtų labai svarbus ir veiksmingas Lietuvos vaikams.

Užsienio šalyse, pagal sveikų nešiotojų tyrimus, vakcinoje esantys serotipai sudaro panašią dalį pneumokokų serotipų, randamų nešiotojų nosiaryklėje: Rusijoje – 45% (30), Graikijoje – 65%, Indijoje – 46–50%, Suomijoje – 53–68%, Olandijoje – 42–56%, Kenijoje – 59%, Vietname – 70%, Italijoje – 57–63%, Švedijoje – 49–65%, Izraelyje – 61%, JAV – 56–79% (7).

Naujoje dešimtvalentėje konjuguotoje pneumokokinėje vakcinoje, įregistruotoje 2009 metais, lyginant su septynvalente konjuguota vakcina, papildomai yra 3 *S.pneumoniae* serotipai – 1, 5 ir 7F. Šių serotipų retai randama sveikų vaikų nosiaryklėje, tačiau jie sukelia daugumą sunkių invazinių ligų (6). Be to, ši vakcina apsaugo nuo netipuojamo *H.influenzae* nešiojimo nosiaryklėje ir šios bakterijos sukeltų ligų, daugiausiai vidurinės ausies uždegimo (145-150).

#### **5.4 *S.pneumoniae* gydymas antibakteriniais preparatais.**

XX amžiaus pabaigoje – XXI amžiaus pradžioje visame pasaulyje grėsmingai daugėja atsparių antibakteriniams vaistams *S.pneumoniae* padermių (90, 151-157).

Mūsų tiriamuoju laikotarpiu *S.pneumoniae* jautrumas penicilino grupės vaistams išliko nepakitęs. Iš Lietuvos vaikų paimtuose bandiniuose išskirti pneumokokai buvo jautrūs penicilinams (tiek sveikų vaikų, tiek dažnai sergančių vaikų tyrimo duomenimis, jautrios penicilinui kolonijos sudarė 90% visų rastų pneumokokų kolonijų). Kitose šalyse jautrumas penicilino grupės antibakteriniams vaistams yra labai įvairus – nuo 10 iki 30% (158). Visame pasaulyje dažniausiai atsparūs penicilino grupės antibakteriniams vaistams yra serotipų 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F ir 23F pneumokokai (159-161). Mūsų tyrime atsparūs penicilinui buvo serotipų 6B, 6A, 23F ir 9V pneumokokai.

Jautrumas makrolidų grupės vaistams sumažėjo: 1999 metais rastos eritromicinui nejautrios kolonijos sudarė 4,7%, 2006 metais – jau 9,6% visų išskirtų pneumokokų kolonijų. Dažnai sergančių vaikų tyrimo duomenimis, atsparumas azitromicinui siekia net 18%. Daugiau nei pusė makrolidų grupės antibiotikams atsparių pneumokokų yra serotipo 23F. Literatūros duomenimis,

antibakterinių vaistų vartojimo dažnumas lemia atsparių *S.pneumoniae* padermių atsiradimą (115, 160, 162, 163).

Po antrojo tyrimo etapo kiek pasikeitė antibakterinių vaistų skyrimo Lietuvoje tvarka. Anksčiau antibiotikų buvo galima įsigyti vaistinėje be gydytojo recepto, paskutiniaisiais metais šie preparatai be recepto neparduodami. Nustatytas antibakterinių vaistų vartojimo sumažėjimas paskutiniu tyrimo etapu. Mėnesį iki tyrimo 2006 metais antibiotikus vartojo 22% vaikų, 1999 metais – 24%. Tačiau vartojusiųjų 3 ir daugiau antibakterinių vaistų kursų sumažėjo nuo 35% 1999 metais iki 19% 2006 metais. Lyginant ankstesnių ir vėlesnių metų duomenis, nustatyta, kad pasikeitė dažniausiai gydymui skiriami antibakteriniai vaistai. Padažnėjo gydymas amoksicilinu su klavulanine rūgštimi ir naujosios kartos makrolidais.

Paskutinio tyrimo etape 2006 metais nustatytas beveik dvigubai didesnis nei ankstesniais etapais atsparumas makrolidų grupės antibakteriniams vaistams (nuo 4,6% 1999 metais iki 9% sveikų vaikų tarpe ir 18% dažnai sergančių vaikų tarpe 2006 metais). Manoma, tai susiję su dažnesniu naujos kartos makrolidų vartojimu. Jei 1999 metais buvo nurodytas gydymas tik eritromicinu, tai 2006 metais vaikai gydyti daugiausia azitromicinu ir klaritromicinu. Azitromicinas dėl patogaus dozavimo (vieną kartą per dieną) ir trumpo gydymo laiko (kursą sudaro tik 3–5 dienos) pastaraisiais metais vis dažniau vartojamas ne tik Lietuvoje (164). Islandijoje 1993–1998 metais atlikto tyrimo rezultatai panašūs: padvigubėjo atsparumas makrolidų grupės antibiotikams pradėjus dažniau taikyti gydymą naujos kartos makrolidais (daugiausia azitromicinu) (165). Pastebėta, kad dažnėjantis azitromicino skyrimas dėl ilgo skilimo pusperiodžio ir subinhibicinės koncentracijos, išliekančios organizme net keletą savaičių, susijęs su didėjančiu atsparių *S.pneumoniae* štamų kiekiu (166). Literatūros duomenimis, beta-laktaminių antibiotikų ir makrolidų vartojimas dažniausiai lemia pneumokokų antibiotikams atsparumo didėjimą (160, 167). Dažnai sergančių vaikų tyrimo duomenimis, *S.pneumoniae* nešiojimas nepriklausė nuo vartojamų antibiotikų

grupės. Dažnas antibakterinių vaistų vartojimas neapsaugo nuo pneumokoko nešiojimo nosiaryklėje.

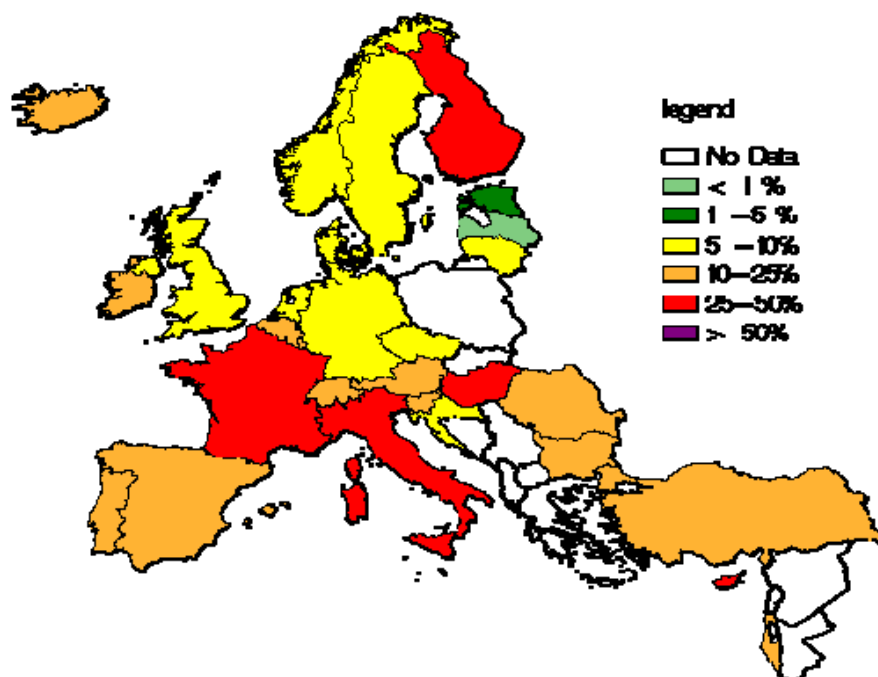
Nuo 2006 metų Lietuva dalyvauja Europos atsparumo antibakteriniams vaistams sekimo programoje (EARSS – angl. *European Antimicrobial Resistance Surveillance System*). Šios programos tikslas – rinkti ir apibendrinti patikimus duomenis apie labiausiai paplitusių bakterijų (tarp jų ir *S.pneumoniae*), išskirtų iš sergančių žmonių, jautrumą antibiotikams. Jos duomenimis, iš dešimties laboratorijų, aptarnaujančių 80% gyventojų Lietuvoje, gauti tyrimų rezultatai apie 32 *S.pneumoniae* padermes 2006 metais ir 67 padermes 2007 metais. 78% pneumokokų išskirta ir išauginta iš kraujo, 22% – iš cerebrospinalinio skysčio. Vaikų bandiniai sudarė 16%, iš jų 10 % – vaikų iki 5 metų. Daugiau nei pusė ligonių gydyta intensyviosios terapijos skyriuje. Duomenys apie jautrumą antibakteriniams vaistams pateikiami 32 lentelėje, 2 ir 3 paveiksluose (168).

32 lentelė. *S.pneumoniae* rezistentiškumas antibakteriniams vaistams  
EARSS duomenimis

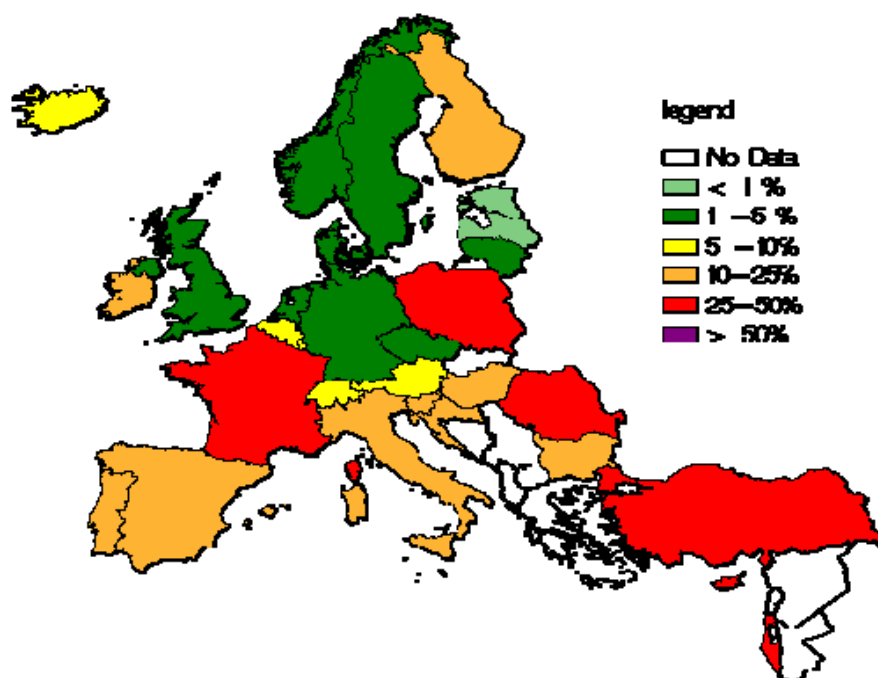
Antimikrobinių vaistų klasės, atsparumo lygis	2006 metai, % nuo visų padermių	2007 metai, % nuo visų padermių
Pilnai atsparūs penicilinui	<1	1
Vidutiniškai ir visiškai atsparūs penicilinui	16	4
Vidutiniškai ir visiškai atsparūs makrolidams	<1	9

Nešiojimo nosiaryklėje tyrimo duomenys iš esmės atitinka sergančiųjų invazinėmis ligomis tyrimo duomenis. Sveikų nešiotųjų tarpe didėja nejautrių makrolidams pneumokokų paplitimas. *S.pneumoniae* jautrumas penicilinui sveikų nešiotųjų tarpe išlieka stabilus, o sergančiųjų tarpe net linkęs mažėti.

2 paveikslas. EARSS duomenimis, rezistentiškų eritromicinui *S.pneumoniae* padermių pasiskirstymas Europoje 2007 metais



3 paveikslas. EARSS duomenimis vidutinio rezistentiškumo penicilinui *S.pneumoniae* padermių pasiskirstymas Europoje 2007 metais (169)



## 5.5 *S.pneumoniae* infekcija šiuolaikinėje visuomenėje

Nepaisant to, kad *S.pneumoniae* infekcija yra žinoma jau keliasdešimt dešimtmečių ir yra viena labiausiai tyrinėjamų infekcinių ligų, pneumokokas yra labai svarbus mažų vaikų ligų etiologijoje (170, 171).

*Pneumokokas yra visapusiškai stublinanti ląstelė. Maža savo dydžiu, nesudėtingos struktūros, neatspari aplinkai, ji lemia įvairiausių fiziologinių pokyčius, sudėtingiausių biocheminius procesus, atakuoja žmogų sukeldama sunkias, ir neretai mirtinas ligas – dar 1938 metais monografijos apie pneumokoką įžangoje rašė Benjaminas White'as. Daugiau nei po 70 metų, *S.pneumoniae* išlieka dažniausiu kvėpavimo takų ir invazinių ligų etiologiniu veiksniumi. Vien 2005 metais vaikams iki 5 metų pneumokokas sukėlė nuo 70 tūkstančių iki milijono mirčių, daugiausiai silpnos ekonomikos šalyse (2).*

Mūsų atliktas tyrimas patvirtino, kad *S.pneumoniae* nešiojimas sveikų vaikų nosiaryklėje yra aktuali bei spėjama problema Lietuvoje.

*S.pneumoniae* infekcijos gydymas antibakteriniais vaistais ne visada būna veiksmingas dėl didėjančio pneumokokų atsparumo antibiotikams. Be to, dažnai neteisingas šių preparatų vartojimas skatina naujų atsparių *S.pneumoniae* padermių atsiradimą.

Didelis *S.pneumoniae* paplitimas, vyraujantys invaziniai serotipai Vilniaus vaikų tarpe rodo, kad skiepijimas pneumokokine vakcina yra reikalingas. *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje duomenys laikomi pagrindu skiepijimui pneumokokine vakcina ir užsienio šalyse (172-174).



## 6. Išvados

1. *S.pneumoniae* rastas 43% tirtų sveikų ikimokyklinio amžiaus vaikų nosiaryklėje. Besimptomis *S.pneumoniae* nešiojimas dažnesnis mažesnių (iki 4 metų) nei vyresnių vaikų grupėje.
2. *S.pneumoniae* rastas 31% tirtų dažnai sergančių ir daugkartinai antibakterinius preparatus vartojusių vaikų nosiaryklėje.
3. Tiek sveikų nešiotų, tiek dažnai sergančių vaikų grupėse vyravo invazines ligas sukeltantys *S.pneumoniae* serotipai 23F, 19F, 6, ir 14.
4. Pneumokoko jautrumas penicilino grupės antibakteriniams vaistams rastas apie 90% visų tirtų *S.pneumoniae* padermių ir išliko nekintantis nuo 1999 iki 2006 metų. Jautrumas makrolidų grupės antibakteriniams preparatams palengva mažėjo nuo 96% 1999 metais iki 82 % 2006 metais; tai lemia dažnėjantis naujosios kartos makrolidų vartojimas.
5. Daugkartinis antibakterinių preparatų vartojimas neapsaugo vaikų nuo *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje.
6. Vaiko gleivinės imuninis atsakas į atskirus *S.pneumoniae* serotipus yra skirtingas ir priklauso nuo vaiko amžiaus.

## 7. Praktinės rekomendacijos

*Streptococcus pneumoniae* dažnai randamas Vilniaus ikimokyklinio amžiaus sveikų vaikų nosiaryklėje. Įtariant bakterinę viršutinių ar apatinių kvėpavimo takų ligą, reikėtų pagalvoti ir apie galimą pneumokokinę infekciją. Pirmojo pasirinkimo antibakteriniai vaistai gydant pneumokokinę infekciją turėtų būti penicilino grupės antibiotikai.

Dažnas antibakterinių vaistų vartojimas nesumažina *S.pneumoniae* nešiojimo nosiaryklėje, lemia atsparių antibiotikams padermių atsiradimą, todėl reikėtų vengti nereikalingo antibakterinių vaistų vartojimo.

Skiepijimas Lietuvoje registruotomis konjuguotomis pneumokokinėmis vakcinomis yra veiksmingiausia profilaktikos priemonė, apsauganti nuo sergamumo *S.pneumoniae* sukeltomis ligomis, bakterijų nešiojimo nosiaryklėje ir platinimo visuomenėje.

## **8. Disertantės skelbtų mokslinių darbų sąrašas**

### **8.1 Disertacijos tema publikacijų sąrašas**

1. Petraitienė S, Usonis V, Bernatoniene G, Murauskaite G, Erlendsdottir H, Bernatoniene J. Įvairių tipų streptokokų paplitimas vaikų, lankančių ikimokyklinio ugdymo įstaigas, viršutiniuose kvėpavimo takuose. *Medicinos teorija ir praktika*2008;14(1):87-92.
2. Petraitienė S, Bernatoniene G, Murauskaite G, Usonis V. *S.pneumoniae* paplitimas dažnai kvėpavimo organų ligomis sergančių ikimokyklinio amžiaus vaikų nosiaryklėje. *Visuomenės sveikata*2008;4(43):26-30.
3. Petraitienė S, Bernatoniene G, Murauskaite G, Erlendsdottir H, Bernatoniene J, Usonis V. *S.pneumoniae* nešiojimas 2-7 metų Vilniaus vaikų nosiaryklėje. *Vaikų pulmonologija ir alergologija*2009;XII(1):4119-30.
4. Petraitienė S, Bernatoniene G, Murauskaite G, Usonis V. Distribution of *S.pneumoniae* among preschool children in Vilnius, Lithuania. 26th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Graz, Austria, May 13-17, 2008;Abstracts:223.

### **8.2 Kitų publikacijų sąrašas**

1. Narkeviciute I, Mudeniene V, Petraitienė S. Acute epiglottitis in children: experience in diagnosis and treatment in Lithuania. *Acta medica Lituanica*2007;14(1):54-8.
2. Garckija R, Jusienė R, Bieliauskaite R, Petraitienė S. Bronchų astma sergančių vaikų elgesio bei emocijų sunkumų ir jų motinų naudojamų auklėjimo būdų sąsajos. *Visuomenės sveikata*2008;4(43):37-45.

## 9. Literatūros saraksts

1. Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Clin Infect Dis.* 2000 Jan;30(1):122-40.
2. Sarah L, S. *Streptococcus pneumoniae*. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2008:725-32.
3. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis.* 2000 Jan;30(1):100-21.
4. Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet.* 2001 Mar 24;357(9260):950-2.
5. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis.* 2005 Feb;5(2):83-93.
6. Tzanakaki G, Mastrantonio P. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 Jun;29(6):621-9.
7. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis.* 2004 Mar;4(3):144-54.
8. Obaro S, Adegbola R. The pneumococcus: carriage, disease and conjugate vaccines. *J Med Microbiol.* 2002 Feb;51(2):98-104.
9. Brueggemann 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 Oct 1;190(7):1203-11.

10. Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *J Infect Dis.* 2003 May 1;187(9):1424-32.
11. Sleeman KL, Griffiths D, Shackley F, Diggle L, Gupta S, Maiden MC, et al. Capsular serotype-specific attack rates and duration of carriage of *Streptococcus pneumoniae* in a population of children. *J Infect Dis.* 2006 Sep 1;194(5):682-8.
12. Mayer L. Mucosal immunity. *Pediatrics.* 2003 Jun;111(6 Pt 3):1595-600.
13. Garcia-Rodriguez JA, Fresnadillo Martinez MJ. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2002 Dec;50 Suppl S2:59-73.
14. Simell B, Kilpi TM, Kayhty H. Pneumococcal carriage and otitis media induce salivary antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides in children. *J Infect Dis.* 2002 Oct 15;186(8):1106-14.
15. Malley R, Lipsitch M, Bogaert D, Thompson CM, Hermans P, Watkins AC, et al. Serum antipneumococcal antibodies and pneumococcal colonization in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect Dis.* 2007 Sep 15;196(6):928-35.
16. Mellander L, Carlsson B, Hanson LA. Appearance of secretory IgM and IgA antibodies to *Escherichia coli* in saliva during early infancy and childhood. *J Pediatr.* 1984 Apr;104(4):564-8.
17. Bouvet JP, Fischetti VA. Diversity of antibody-mediated immunity at the mucosal barrier. *Infect Immun.* 1999 Jun;67(6):2687-91.
18. Ogra PL. Mucosal immune response in the ear, nose and throat. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 May;19(5 Suppl):S4-8.
19. Koskela M, Leinonen M, Luotonen J. Serum antibody response to pneumococcal otitis media. *Pediatr Infect Dis.* 1982 Jul-Aug;1(4):245-52.
20. Simell B, Korkeila M, Pursiainen H, Kilpi TM, Kayhty H. 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 Mar 15;183(6):887-96.

21. Ghaffar F, Friedland IR, McCracken GH, Jr. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J.* 1999 Jul;18(7):638-46.

22. Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T, Nakama H, Agematsu K, Kawakami Y, et al. Inhibition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization of oral cavities in newborns by viridans group streptococci. *Clin Infect Dis.* 2001 May 15;32(10):1399-407.

23. Tano K, Grahn-Hakansson E, Holm SE, Hellstrom S. Inhibition of OM pathogens by alpha-hemolytic streptococci from healthy children, children with SOM and children with rAOM. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000 Dec 22;56(3):185-90.

24. O'Brien KL, Nohynek H. Report from a WHO working group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Feb;22(2):133-40.

25. Marengolciene M. *Streptococcus pneumoniae* kolonizacijos ir respiracinių infekcijų paplitimas bei jų profilaktika Kauno miesto vaikų ir jaunimo globos įstaigose. Kauno medicinos universitetas, daktaro disertacija. 2008:34-66.

26. Marengolciene M, Bojarskas J. *Streptococcus pneumoniae* nešiojimo paplitimas tarp Kauno miesto globos įstaigų vaikų ir jų sergamumas respiracinėmis infekcijomis. *Vaikų pulmonologija ir alergologija.* 2008;XI(2):3951-60.

27. Kaltenis PB, J. Murauskaitė, G. Bernatoniene, G. Hjaltested, E. Erlendsdóttir, H. Kristinsson, K. Haraldsson, A. Vaiku kvėpavimo takų ligų dažniausių sukėlėjų jautrumas antimikrobiniais vaistams. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2000;III(1):55-63.

28. Hjaltested EK, Bernatoniene J, Erlendsdottir H, Kaltenis P, Bernatoniene G, Gudnason T, et al. Resistance in respiratory tract pathogens

and antimicrobial use in Icelandic and Lithuanian children. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(1):21-6.

29. Tamm E, Naaber P, Maimets M, Oona M, Koljalg S, Lutsar I. Antimicrobial susceptibility and serogroup/serotype distribution of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Estonian children in 1999-2003. *Clin Microbiol Infect.* 2007 Aug;13(8):824-6.

30. Katz A, Leibovitz E, Timchenko VN, Greenberg D, Porat N, Peled N, et al. Antibiotic susceptibility, serotype distribution and vaccine coverage of nasopharyngeal and oropharyngeal *Streptococcus pneumoniae* in a day-care centre in St. Petersburg, Russia. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(4):293-8.

31. Zemlickova H, Urbaskova P, Adamkova V, Motlova J, Lebedova V, Prochazka B. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Staphylococcus aureus* isolated from the nasopharynx of healthy children attending day-care centres in the Czech Republic. *Epidemiol Infect.* 2006 Dec;134(6):1179-87.

32. Bogaert D, van Belkum A, Sluijter M, Luijendijk A, de Groot R, Rumke HC, et al. Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet.* 2004 Jun 5;363(9424):1871-2.

33. Bogaert D, Sluijter M, Toom NL, Mitchell TJ, Goessens WH, Clarke SC, et al. Dynamics of pneumococcal colonization in healthy Dutch children. *Microbiology.* 2006 Feb;152(Pt 2):377-85.

34. Coles CL, Rahmathullah L, Kanungo R, Thulasiraj RD, Katz J, Santosham M, et al. Nasopharyngeal carriage of resistant pneumococci in young South Indian infants. *Epidemiol Infect.* 2002 Dec;129(3):491-7.

35. Abdullahi O, Nyiro J, Lewa P, Slack M, Scott JA. The descriptive epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* nasopharyngeal carriage in children and adults in Kilifi district, Kenya. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Jan;27(1):59-64.

36. Denno DM, Frimpong E, Gregory M, Steele RW. Nasopharyngeal carriage and susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Kumasi, Ghana. *West Afr J Med*. 2002 Jul-Sep;21(3):233-6.
37. Feikin DR, Davis M, Nwanyanwu OC, Kazembe PN, Barat LM, Wasas A, et al. Antibiotic resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* colonizing rural Malawian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Jun;22(6):564-7.
38. Valles X, Flannery B, Roca A, Mandomando I, Sigauque B, Sanz S, et al. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive and nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* among children in rural Mozambique. *Trop Med Int Health*. 2006 Mar;11(3):358-66.
39. Hill PC, Akisanya A, Sankareh K, Cheung YB, Saaka M, Lahai G, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Gambian villagers. *Clin Infect Dis*. 2006 Sep 15;43(6):673-9.
40. Antonio M, Hakeem I, Awine T, Secka O, Sankareh K, Nsekpong D, et al. Seasonality and outbreak of a predominant *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 clone from The Gambia: expansion of ST217 hypervirulent clonal complex in West Africa. *BMC Microbiol*. 2008;8:198.
41. Ozdemir B, Beyazova U, Camurdan AD, Sultan N, Ozkan S, Sahin F. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy Turkish infants. *J Infect*. 2008 May;56(5):332-9.
42. Oguzkaya Artan M, Baykan Z, Artan C. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in the oropharynx of healthy preschool children and identification of risk factors. *Jpn J Infect Dis*. 2008 Jul;61(4):302-3.
43. Sa-Leao R, Nunes S, Brito-Avo A, Alves CR, Carrico JA, Saldanha J, et al. High rates of transmission of and colonization by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* within a day care center revealed in a longitudinal study. *J Clin Microbiol*. 2008 Jan;46(1):225-34.



44. Hansman D. Serotypes of pneumococci in pneumonia, meningitis and other pneumococcal infections. *Aust N Z J Med*. 1977 Jun;7(3):267-70.
45. Ruckinger S, von Kries R, Siedler A, van der Linden M. Association of serotype of *Streptococcus pneumoniae* with risk of severe and fatal outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Feb;28(2):118-22.
46. Villasenor-Sierra A, Lomas-Bautista M, Aguilar-Benavides S, Martinez-Aguilar G. Serotypes and susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from children in Mexico. *Salud Publica Mex*. 2008 Jul-Aug;50(4):330-3.
47. Poulakou G, Katsarolis I, Matthaiopoulou I, Tsiodras S, Kanavaki S, Hatzaki D, et al. Nationwide surveillance of *Streptococcus pneumoniae* in Greece: patterns of resistance and serotype epidemiology. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Jul;30(1):87-92.
48. Roca A, Sigauque B, Quinto L, Mandomando I, Valles X, Espasa M, et al. Invasive pneumococcal disease in children <5 years of age in rural Mozambique. *Trop Med Int Health*. 2006 Sep;11(9):1422-31.
49. Kellner JD, Ford-Jones EL. *Streptococcus pneumoniae* carriage in children attending 59 Canadian child care centers. Toronto Child Care Centre Study Group. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999 May;153(5):495-502.
50. Mokaddas EM, Rotimi VO, Albert MJ. Implications of *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance and serotype distribution in Kuwait for disease treatment and prevention. *Clin Vaccine Immunol*. 2008 Feb;15(2):203-7.
51. Beiersdorfer P, Lepson JK, Bitter M, Hill KW, Roquemore L. Time-resolved x-ray and extreme ultraviolet spectrometer for use on the National Spherical Torus Experiment. *Rev Sci Instrum*. 2008 Oct;79(10):10E318.
52. Lagos R, Munoz A, San Martin O, Maldonado A, Hormazabal JC, Blackwelder WC, et al. Age- and serotype-specific pediatric invasive pneumococcal disease: insights from systematic surveillance in Santiago, Chile, 1994--2007. *J Infect Dis*. 2008 Dec 15;198(12):1809-17.

53. Laval CB, de Andrade AL, Pimenta FC, de Andrade JG, de Oliveira RM, Silva SA, et al. Serotypes of carriage and invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Brazilian children in the era of pneumococcal vaccines. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Jan;12(1):50-5.
54. Sjostrom K, Spindler C, Ortqvist A, Kalin M, Sandgren A, Kuhlmann-Berenzon S, et al. Clonal and capsular types decide whether pneumococci will act as a primary or opportunistic pathogen. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 15;42(4):451-9.
55. Flamaing J, Verhaegen J, Vandeven J, Verbiest N, Peetermans WE. Pneumococcal bacteraemia in Belgium (1994-2004): the pre-conjugate vaccine era. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Jan;61(1):143-9.
56. Eastham KM, Freeman R, Kearns AM, Eltringham G, Clark J, Leeming J, et al. Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England. *Thorax*. 2004 Jun;59(6):522-5.
57. Fletcher M, Leeming J, Cartwright K, Finn A. Childhood empyema: limited potential impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jun;25(6):559-60.
58. Obando I, Munoz-Almagro C, Arroyo LA, Tarrago D, Sanchez-Tatay D, Moreno-Perez D, et al. Pediatric parapneumonic empyema, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2008 Sep;14(9):1390-7.
59. 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 Jun 1;197(11):1511-8.
60. Henriques Normark B, Kalin M, Ortqvist A, Akerlund T, Liljequist BO, Hedlund J, et al. Dynamics of penicillin-susceptible clones in invasive pneumococcal disease. *J Infect Dis*. 2001 Oct 1;184(7):861-9.
61. Normark BH, Ortqvist A, Kalin M, Olsson-Liljequist B, Hedlund J, Svenson SB, et al. Changes in serotype distribution may hamper efficacy of pneumococcal conjugate vaccines in children. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(11):848-50.

62. Hedlund J, Sorberg M, Henriques Normark B, Kronvall G. Capsular types and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* among children in Sweden. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(8):452-8.
63. Pedersen MK, Hoiby EA, Froholm LO, Hasseltvedt V, Lemark G, Caugant DA. Systemic pneumococcal disease in Norway 1995-2001: capsular serotypes and antimicrobial resistance. *Epidemiol Infect*. 2004 Apr;132(2):167-75.
64. Vestrheim DF, Lovoll O, Aaberge IS, Caugant DA, Hoiby EA, Bakke H, et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine*. 2008 Jun 19;26(26):3277-81.
65. Harboe ZB, Valentiner-Branth P, Benfield TL, Christensen JJ, Hjuler T, Kaltoft M, et al. Estimated effect of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease and associated mortality, Denmark 2000-2005. *Vaccine*. 2008 Jul 4;26(29-30):3765-71.
66. Hjuler T, Wohlfahrt J, Simonsen J, Kaltoft MS, Koch A, Kamper-Jorgensen M, et al. Perinatal and crowding-related risk factors for invasive pneumococcal disease in infants and young children: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis*. 2007 Apr 15;44(8):1051-6.
67. Ongkasuwan J, Valdez TA, Hulten KG, Mason EO, Jr., Kaplan SL. Pneumococcal mastoiditis in children and the emergence of multidrug-resistant serotype 19A isolates. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1):34-9.
68. O'Brien KL, David AB, Chandran A, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, et al. Randomized, controlled trial efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against otitis media among Navajo and White Mountain Apache infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jan;27(1):71-3.
69. Bettinger JA, Scheifele DW, Halperin SA, Kellner JD, Tyrrell G. Invasive pneumococcal infections in Canadian children, 1998-2003: implications for new vaccination programs. *Can J Public Health*. 2007 Mar-Apr;98(2):111-5.

70. Savini V, Favaro M, Fontana C, Consilvio NP, Manna A, Talia M, et al. A case of pharyngitis caused by *Streptococcus pneumoniae*. *J Med Microbiol*. 2008 May;57(Pt 5):674-5.
71. Roche PW, Krause V, Cook H, Barralet J, Coleman D, Sweeny A, et al. Invasive pneumococcal disease in Australia, 2006. *Commun Dis Intell*. 2008 Mar;32(1):18-30.
72. Winther TN, Kristensen TD, Kalsoft MS, Konradsen HB, Knudsen JD, Hogh B. Invasive pneumococcal disease in Danish children, 1996-2007, prior to the introduction of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Acta Paediatr*. 2008 Oct 24.
73. Heffernan HM, Martin DR, Woodhouse RE, Morgan J, Blackmore TK. Invasive pneumococcal disease in New Zealand 1998-2005: capsular serotypes and antimicrobial resistance. *Epidemiol Infect*. 2008 Mar;136(3):352-9.
74. Chong CY, Koh-Cheng T, Yee-Hui M, Nancy TW. Invasive pneumococcal disease in Singapore children. *Vaccine*. 2008 Jun 25;26(27-28):3427-31.
75. Bruce MG, Deeks SL, Zulz T, Bruden D, Navarro C, Lovgren M, et al. International Circumpolar Surveillance System for invasive pneumococcal disease, 1999-2005. *Emerg Infect Dis*. 2008 Jan;14(1):25-33.
76. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003 May 1;348(18):1737-46.
77. De Wals P, Robin E, Fortin E, Thibeault R, Ouakki M, Douville-Fradet M. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Nov;27(11):963-8.
78. Casado-Flores J, Rodrigo C, Aristegui J, Martinon JM, Fenoll A, Mendez C. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of

the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Nov;27(11):1020-2.

79. Bjornson G, Scheifele DW, Bettinger J, Patrick DM, Gustafson L, Daly P, et al. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine in Greater Vancouver, Canada: 2004-2005. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 Jun;26(6):540-2.

80. Jacobs MR, Koornhof HJ. Multiple-antibiotic resistance--now the pneumococcus. *J Antimicrob Chemother.* 1978 Nov;4(6):481-3.

81. Appelbaum PC, Bhamjee A, Scragg JN, Hallett AF, Bowen AJ, Cooper RC. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet.* 1977 Nov 12;2(8046):995-7.

82. Devitt L, Riley I, Hansman D. Human infection caused by penicillin-insensitive pneumococci. *Med J Aust.* 1977 Apr 16;1(16):586-8.

83. Dixon JM, Lipinski AE, Graham ME. Detection and prevalence of pneumococci with increased resistance to penicillin. *Can Med Assoc J.* 1977 Nov 19;117(10):1159-61.

84. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006;26(3):64-6.

85. Yao KH, Wang LB, Zhao GM, Zheng YJ, Deng L, Zhao RZ, et al. [Surveillance of antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from hospitalized patients with pneumonia in four children's hospitals in China]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2008 Jun;10(3):275-9.

86. Yao KH, Yang YH. *Streptococcus pneumoniae* diseases in Chinese children: past, present and future. *Vaccine.* 2008 Aug 18;26(35):4425-33.

87. Nowosiad M, Giedrys-Kalemba S. Resistance, serotype and genetic diversity of *Streptococcus pneumoniae*-resistant strains isolated in the West Pomerania region of Poland in the years 2001-2005. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 Sep;27(9):769-77.

88. Montagnani F, Fanetti A, Stolzuoli L, Croci L, Arena F, Zanchi A, et al. Pneumococcal disease in a paediatric population in a hospital of central Italy: a clinical and microbiological case series from 1992 to 2006. *J Infect.* 2008 Mar;56(3):179-84.

89. Gottlieb T, Collignon PJ, Robson JM, Pearson JC, Bell JM. Prevalence of antimicrobial resistances in *Streptococcus pneumoniae* in Australia, 2005: report from the Australian Group on Antimicrobial Resistance. *Commun Dis Intell*. 2008 Jun;32(2):242-9.
90. Farrell DJ, Couturier C, Hryniewicz W. Distribution and antibacterial susceptibility of macrolide resistance genotypes in *Streptococcus pneumoniae*: PROTEKT Year 5 (2003-2004). *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Mar;31(3):245-9.
91. Felmingham D, Canton R, Jenkins SG. Regional trends in beta-lactam, macrolide, fluoroquinolone and telithromycin resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates 2001-2004. *J Infect*. 2007 Aug;55(2):111-8.
92. Jenkins SG, Brown SD, Farrell DJ. Trends in antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1-4. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2008;7:1.
93. Edwards R, Carraher C, Poulton J, Sandanayaka M, Todd JH, Dobson S, et al. DNA diagnostics of three armored scale species on kiwifruit in New Zealand. *J Econ Entomol*. 2008 Dec;101(6):1944-9.
94. Oteo J, Lazaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J. Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol*. 2004 Dec;42(12):5571-7.
95. Siira L, Rantala M, Jalava J, Hakanen AJ, Huovinen P, Kaijalainen T, et al. Temporal trends of antimicrobial resistance and clonality of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Finland, 2002-2006. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Mar 9.
96. Yu S, Yao K, Shen X, Zhang W, Liu X, Yang Y. Serogroup distribution and antimicrobial resistance of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* among Beijing children with upper respiratory infections (2000-2005). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Aug;27(8):649-55.

97. Liu Y, Wang H, Chen M, Sun Z, Zhao R, Zhang L, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in China younger than 5 years. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008 Jul;61(3):256-63.
98. Hanage WP. Serotype-specific problems associated with pneumococcal conjugate vaccination. *Future Microbiol*. 2008 Feb;3(1):23-30.
99. Ulloa-Gutierrez R, Avila-Aguero ML. 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. *Expert Rev Vaccines*. 2008 Aug;7(6):725-8.
100. Pletz MW, Maus U, Krug N, Welte T, Lode H. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Sep;32(3):199-206.
101. Schnoor M, Klante T, Beckmann M, Robra BP, Welte T, Raspe H, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in German adults: the impact of children in the household. *Epidemiol Infect*. 2007 Nov;135(8):1389-97.
102. Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, Barlow S, Daly J, Korgenski K, et al. Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: emergence of nonvaccine serogroups. *Clin Infect Dis*. 2005 Jul 1;41(1):21-9.
103. Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Mar;25(3):250-4.
104. Grivea IN, Panagiotou M, Tsantouli AG, Syrogiannopoulos GA. Impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among day-care center attendees in central Greece. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jun;27(6):519-25.
105. Park SY, Moore MR, Bruden DL, Hyde TB, Reasonover AL, Harker-Jones M, et al. Impact of conjugate vaccine on transmission of antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* among Alaskan children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Apr;27(4):335-40.

106. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA*. 2007 Apr 25;297(16):1784-92.
107. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis*. 2007 Nov 1;196(9):1346-54.
108. Hanna JN, Humphreys JL, Murphy DM. Invasive pneumococcal disease in Indigenous people in north Queensland: an update, 2005-2007. *Med J Aust*. 2008 Jul 7;189(1):43-6.
109. Stephens DS, Zughaier SM, Whitney CG, Baughman WS, Barker L, Gay K, et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *Lancet*. 2005 Mar 5-11;365(9462):855-63.
110. Tasslimi A, Wenger P, Pentakota SR, Brimacombe M, Burday M, Sinha A. Invasive pneumococcal disease in an underimmunized, high HIV prevalence population. *J Infect*. 2008 Feb;56(2):99-102.
111. Revai K, McCormick DP, Patel J, Grady JJ, Saeed K, Chonmaitree T. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization during acute otitis media. *Pediatrics*. 2006 May;117(5):1823-9.
112. Asher E, Dagan R, Greenberg D, Givon-Lavi N, Libson S, Porat N, et al. Persistence of pathogens despite clinical improvement in antibiotic-treated acute otitis media is associated with clinical and bacteriologic relapse. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Apr;27(4):296-301.
113. Hanage WP, Huang SS, Lipsitch M, Bishop CJ, Godoy D, Pelton SI, et al. Diversity and antibiotic resistance among nonvaccine serotypes of



*Streptococcus pneumoniae* carriage isolates in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *J Infect Dis.* 2007 Feb 1;195(3):347-52.

114. Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, Bishop CJ, Hsu KK, Kellenberg J, et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant *Pneumococcus* in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 Jun;26(6):468-72.

115. Dagan R, Klugman KP. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis.* 2008 Dec;8(12):785-95.

116. Mera R, Miller LA, Fritsche TR, Jones RN. Serotype replacement and multiple resistance in *Streptococcus pneumoniae* after the introduction of the conjugate pneumococcal vaccine. *Microb Drug Resist.* 2008 Jun;14(2):101-7.

117. Farrell DJ, Felmingham D, Shackcloth J, Williams L, Maher K, Hope R, et al. Non-susceptibility trends and serotype distributions among *Streptococcus pneumoniae* from community-acquired respiratory tract infections and from bacteraemias in the UK and Ireland, 1999 to 2007. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Nov;62 Suppl 2:ii87-95.

118. Singleton RJ, Butler JC, Bulkow LR, Hurlburt D, O'Brien KL, Doan W, et al. Invasive pneumococcal disease epidemiology and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Alaska native adults. *Vaccine.* 2007 Mar 8;25(12):2288-95.

119. Girkontaite I, Leckiene M, Mauricas M, Bumelis V. Monoclonal antibodies to human immunoglobulins: production and characteristics. *Experimental biology.* 1990;1:86-95.

120. Leibovitz E, Jacobs MR, Dagan R. *Haemophilus influenzae*: a significant pathogen in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Dec;23(12):1142-52.

121. SAM. Lietuvos Respublikos vaikų profilaktinių skiepimų kalendorius. *Valstybės žinios.* 2008;1(27).

122. Rodgers GL, Arguedas A, Cohen R, Dagan R. Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children: Potential implications for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2009 Apr 25.
123. Choi EH, Kim SH, Eun BW, Kim SJ, Kim NH, Lee J, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis*. 2008 Feb;14(2):275-81.
124. Steenhoff AP, Shah SS, Ratner AJ, Patil SM, McGowan KL. Emergence of vaccine-related pneumococcal serotypes as a cause of bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2006 Apr 1;42(7):907-14.
125. Aguiar SI, Serrano I, Pinto FR, Melo-Cristino J, Ramirez M. Changes in *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive disease with non-universal vaccination coverage of the seven-valent conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Sep;14(9):835-43.
126. Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, Torroba L, Navarro-Alonso JA, Irisarri F, et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis*. 2007 Jun 1;44(11):1436-41.
127. Prellner K, Christensen P, Hovelius B, Rosen C. Nasopharyngeal carriage of bacteria in otitis-prone and non-otitis-prone children in day-care centres. *Acta Otolaryngol*. 1984 Sep-Oct;98(3-4):343-50.
128. Prellner K, Kalm O, Pedersen FK. Pneumococcal antibodies and complement during and after periods of recurrent otitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1984 Mar;7(1):39-49.
129. Sloyer JL, Jr., Howie VM, Ploussard JH, Ammann AJ, Austrian R, Johnston RB, Jr. Immune response to acute otitis media in children. I. Serotypes isolated and serum and middle ear fluid antibody in pneumococcal otitis media. *Infect Immun*. 1974 Jun;9(6):1028-32.
130. Nohynek H, Eskola J, Kleemola M, Jalonen E, Saikku P, Leinonen M. Bacterial antibody assays in the diagnosis of acute lower respiratory tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Jun;14(6):478-84.

131. Gray BM, Converse GM, 3rd, Huhta N, Johnston RB, Jr., Pichichero ME, Schiffman G, et al. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: antibody response to nasopharyngeal carriage of types 3, 19, and 23. *J Infect Dis.* 1981 Oct;144(4):312-8.
132. Pichichero ME, Hall CB, Insel RA. A mucosal antibody response following systemic *Haemophilus influenzae* type B infection in children. *J Clin Invest.* 1981 May;67(5):1482-9.
133. Pichichero ME, Insel RA. Mucosal antibody response to parenteral vaccination with *Haemophilus influenzae* type b capsule. *J Allergy Clin Immunol.* 1983 Nov;72(5 Pt 1):481-6.
134. Kauppi M, Eskola J, Kayhty H. Anti-capsular polysaccharide antibody concentrations in saliva after immunization with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 1995 Apr;14(4):286-94.
135. Kauppi-Korkeila M, Saarinen L, Eskola J, Kayhty H. Subclass distribution of IgA antibodies in saliva and serum after immunization with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Clin Exp Immunol.* 1998 Feb;111(2):237-42.
136. Virolainen A, Jero J, Kayhty H, Karma P, Eskola J, Leinonen M. Nasopharyngeal antibodies to pneumococcal pneumolysin in children with acute otitis media. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1995 Nov;2(6):704-7.
137. Virolainen A, Jero J, Kayhty H, Karma P, Leinonen M, Eskola J. Antibodies to pneumolysin and pneumococcal capsular polysaccharides in middle ear fluid of children with acute otitis media. *Acta Otolaryngol.* 1995 Nov;115(6):796-803.
138. Karjalainen H, Koskela M, Luotonen J, Herva E, Sipila P. Antibodies against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Branhamella catarrhalis* in middle ear effusion during early phase of acute otitis media. *Acta Otolaryngol.* 1990 Jan-Feb;109(1-2):111-8.

139. Nieminen T, Eskola J, Kayhty H. Pneumococcal conjugate vaccination in adults: circulating antibody secreting cell response and humoral antibody responses in saliva and in serum. *Vaccine*. 1998 Apr;16(6):630-6.
140. Nieminen T, Kayhty H, Leroy O, Eskola J. Pneumococcal conjugate vaccination in toddlers: mucosal antibody response measured as circulating antibody-secreting cells and as salivary antibodies. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Sep;18(9):764-72.
141. Gleeson M, Cripps AW, Clancy RL, Wlodarczyk JH, Dobson AJ, Hensley MJ. The development of IgA-specific antibodies to Escherichia coli O antigen in children. *Scand J Immunol*. 1987 Dec;26(6):639-43.
142. Bernatoniene J, Finn A. Advances in pneumococcal vaccines: advantages for infants and children. *Drugs*. 2005;65(2):229-55.
143. Latiff AH, Kerr MA. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem*. 2007 Mar;44(Pt 2):131-9.
144. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*. 1999 Dec;93(3):190-7.
145. Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Konior R, Garcia-Sicilia J, Knuf M, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Apr;28(4 Suppl):S77-88.
146. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsene JP, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Apr;28(4 Suppl):S66-76.
147. Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, Alberto E, Lommel P, Gatchalian S, et al. The 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with

DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Apr;28(4 Suppl):S89-96.

148. Knuf M, Szenborn L, Moro M, Petit C, Bernal N, Bernard L, et al. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Apr;28(4 Suppl):S97-S108.

149. Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, Knuf M, Bernal N, Aristegui J, et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Apr;28(4 Suppl):S109-18.

150. Dagan R, Frasch C. Clinical characteristics of a novel 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine candidate (PHiD-CV). Introduction. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Apr;28(4 Suppl):S63-5.

151. Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP, Richter SS, Garcia-de-Lomas J, Ferech M, et al. Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007 Jul;26(7):485-90.

152. Schito GC. Resistance trends in *Streptococcus pneumoniae* (PROTEKT years 1-3 [1999-2002]). *J Chemother.* 2004 Dec;16 Suppl 6:19-33.

153. Schito GC, Marchese A, Elkharrat D, Farrell DJ. Comparative activity of telithromycin against macrolide-resistant isolates of *Streptococcus pneumoniae*: results of two years of the PROTEKT surveillance study. *J Chemother.* 2004 Feb;16(1):13-22.

154. Ko KS, Song JH. Evolution of erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* from Asian countries that contains *erm(B)* and *mef(A)* genes. *J Infect Dis.* 2004 Aug 15;190(4):739-47.

155. Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang HH, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus*

pneumoniae isolates in Asia (an ANSORP study). *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Jun;48(6):2101-7.

156. Oh WS, Suh JY, Song JH, Ko KS, Jung SI, Peck KR, et al. Fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from Asian countries: ANSORP study. *Microb Drug Resist.* 2004 Spring;10(1):37-42.

157. Song JH, Chang HH, Suh JY, Ko KS, Jung SI, Oh WS, et al. Macrolide resistance and genotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: a study of the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP). *J Antimicrob Chemother.* 2004 Mar;53(3):457-63.

158. Cardozo DM, Nascimento-Carvalho CM, Souza FR, Silva NM. Nasopharyngeal colonization and penicillin resistance among pneumococcal strains: a worldwide 2004 update. *Braz J Infect Dis.* 2006 Aug;10(4):293-304.

159. Dagan R. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Apr;15 Suppl 3:16-20.

160. Dagan R, Barkai G, Givon-Lavi N, Sharf AZ, Vardy D, Cohen T, et al. Seasonality of antibiotic-resistant streptococcus pneumoniae that causes acute otitis media: a clue for an antibiotic-restriction policy? *J Infect Dis.* 2008 Apr 15;197(8):1094-102.

161. Dagan R, Schneider S, Givon-Lavi N, Greenberg D, Leiberman A, Jacobs MR, et al. Failure to achieve early bacterial eradication increases clinical failure rate in acute otitis media in young children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Mar;27(3):200-6.

162. Dagan R. Use of pneumococcal conjugate vaccine to decrease rates of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2008 Jun 1;46(11):1673-6.

163. Dagan R. The impact of pneumococcal conjugate vaccines on otitis media-can we extrapolate to pneumonia? *Vaccine.* 2008 Jun 16;26 Suppl 2:B16-8.

164. Greenberg D, Givon-Lavi N, Sharf AZ, Vardy D, Dagan R. The association between antibiotic use in the community and nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Bedouin children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Sep;27(9):776-82.
165. Arason VA, Sigurdsson JA, Erlendsdottir H, Gudmundsson S, Kristinsson KG. The role of antimicrobial use in the epidemiology of resistant pneumococci: A 10-year follow up. *Microb Drug Resist*. 2006 Fall;12(3):169-76.
166. Barkai G, Greenberg D, Givon-Lavi N, Dreifuss E, Vardy D, Dagan R. Community prescribing and resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis*. 2005 Jun;11(6):829-37.
167. Dagan R, Barkai G, Leibovitz E, Dreifuss E, Greenberg D. Will reduction of antibiotic use reduce antibiotic resistance?: The pneumococcus paradigm. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Oct;25(10):981-6.
168. European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2007 2008:124-5.
169. European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2007 2008:41-2.
170. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009 Sep 12;374(9693):893-902.
171. WHO. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization - WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82:93-104.
172. Kayhty H, Auranen K, Nohynek H, Dagan R, Makela H. Nasopharyngeal colonization: a target for pneumococcal vaccination. *Expert Rev Vaccines*. 2006 Oct;5(5):651-67.
173. Soley C, Arguedas A. Understanding the link between pneumococcal serotypes and invasive disease. *Vaccine*. 2009;27(Supplement 3):C19-C21.

174. Rodgers GL, Arguedas A, Cohen R, Dagan R. Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children: Potential implications for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2009;27(29):3802-10.



## **10. Priedai**

## **Asmens informavimo ir sutikimo forma**

**Planuojamo tyrimo pavadinimas:** „Polisacharidinę kapsulę turinčių mikroorganizmų paplitimas vaikų kolektyvus lankančių vaikų tarpe“.

Prašome atidžiai perskaityti šią informaciją. Jei joje yra Jums nelabai suprantamų žodžių, prašykite tiriančiojo gydytojo ar kito tiriančiojo asmens juos paaiškinti.

### **1. Pagrindimas**

Daugelį vaikų kvėpavimo takų ligų sukelia bakterijos. Šios ligos paprastai gydomos bakterijas slopinančiais arba naikinančiais vaistais (vadinamais antimikrobiniais vaistais, arba antibiotikais). Visada būna šiek tiek bakterijų, atsparių antibiotikams. Jos gali likti nesunaikintos, daugintis ir plisti. Dėl to daugėja bakterijų, atsparių antimikrobiniais vaistams, mažėja šių vaistų veiklumas. Gydytojai turi žinoti, koks yra bakterijų atsparumas antibiotikams vienoje ar kitoje vietovėje, kad gydymui galėtų pasirinkti tinkamesnį vaistą

Šiuo tyrimu tikimės atsakyti į minėtus klausimus.

**Šio darbo tikslas** – nustatyti kokių bakterijų daugiausiai būna vaikų nosiaryklėje, koks jų atsparumas antibiotikams. Kaip bakterijų atsparumas priklauso nuo gydymo antibiotikais dažnumo.

### **2. Dalyviai ir jų tyrimo būdas**

Iš viso bus ištirta apie 350 vaikų, dažnai sergančių kvėpavimo organų ligomis (ausų uždegimu, nosiaryklės uždegimu, bronchitu, plaučių uždegimu) ligos metu ir 250 dažnai kvėpavimo organų ligomis sergančių vaikų, kurie buvo paskiepyti „Pneumo 23“ arba „Prevnar“ vakcinomis, sveikuoju periodu. Bus tiriami vaikų kolektyvus lankantys vaikai (vaikų darželius/lopšelius arba mokyklėles).

Tiriant reikia specialia (sterilia) lazdele su vatiniu tamponu pabraukti per vaiko nosiaryklės gleivinę. Tiriamoji medžiaga (gleivinės tamponėlis) imama pro nosį. Tai trunka keletą sekundžių. Tai yra vienintelis nemalonus, susijęs su Jūsų vaiko dalyvavimu tyrime.

Kiekvieno vaiko tėvai gaus anketą, kurioje bus klausimai apie vaiko infekcines ligas, gydymą antibakteriniais vaistais, buvusius skiepus. Dėl to mes prašome jums padėti, t.y. sutikti, kad Jūsų vaikas dalyvautų šiame tyrime. Jei Jūs sutiksite, paprašysime užpildyti ir pasirašyti šią formą, kai Jūs ją perskaitysite. Šis tyrimas dalyviams nieko nekainuos.

### **3. Pavojai**

Šis tyrimas visiškai nepavojingas. Tepinėlio iš nosiaryklės ėmimas gali būti šiek tiek nemalonus.

Jūsų, kaip tyrimo objekto, teisėms apsaugoti šio tyrimo protokolas buvo apsvaistytas ir patvirtintas Lietuvos bioetikos komitete.

### **4. Slaptumas**

Duomenys apie Jus ir Jūsų vaiką, taip pat bet kuri informacija, kurią Jūs savanoriškai suteiksite tyrimo dalyviams, nebus viešinama. Tiriamoji medžiaga bus pažymėta numeriu, kuris bus susietas su Jumis ar Jūsų vaiku tik pirminiuose dokumentuose. Tai reikalinga tam, kad išauginus sveikatai pavojingų mikroorganizmų, galėtume apie tai Jus informuoti. Pavieniais atvejais, jeigu Jums būtų sunku atsakyti į anketoje pateikiamus klausimus apie anksčiau jūsų vaikui skirtus vaistus, šią informaciją, laikydamiesi norminių dokumentų apibrėžtos veiklos, gautume iš Jūsų vaiko sveikatos raidos istorijos (f.025-112/a).

Vaiką identifikuojanti informacija nebus perduodama į duomenų bazes ir nebus analizuojama. Šiuo tyrimo rezultatai gali būti skelbiami konferencijose ar spaudoje, tačiau niekada nebus atskleista Jūsų ar Jūsų vaiko tapatybė ir visa tyrimo metu surinkta apie Jūsų vaiką medžiaga nebus viešai skelbiama.

### **5. Dalyvio savanoriškumas**

Jūsų vaiko dalyvavimas šiame tyrime yra visiškai savanoriškas. Jei Jūs sutinkate, kad Jūsų vaikas jame dalyvautų, prašytume abu tėvus (vaiko globotini) pasirašyti raštišką sutikimą. Tiriamasis bet kada, be jokių įsipareigojimų gali pasitraukti iš tyrimo.

## **6. Nauda tiriamiesiems**

Tyrimo metu nustatysime dažniausių kvėpavimo takų ligų sukėlėjų paplitimą vaikų nosiaryklėje ir jų atsparumą antibiotikams. Išaiškinus vaiko sveikatai pavojingą bakteriją, apie tai Jus nedelsiant informuosime, kad Jūs galėtumėte šią informaciją perduoti savo vaiko gydytojui.

## **7. Informacijos suteikimas**

Kilus klausimams arba dėl papildomos informacijos galima kreiptis į pagrindinį tyrėją – Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto doktorantę Sigitą Petraitienę, tel.: 868566321.

Dėl savo, kaip tyrimo dalyvių teisių, galite kreiptis į Lietuvos bioetikos komitetą, tel.: 2124565.

Data: 2007 m. sausio 15 d.

## INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO FORMA

**Tiriamąo vaiko vardas, pavardė** \_\_\_\_\_

**Vaiko motinos (tėvo, globėjo) vardas, pavardė**

\_\_\_\_\_

**Adresas, telefonas,**

\_\_\_\_\_

Perskaičiau pateiktą informaciją apie tyrimą, kuriame buvo pasiūlyta leisti dalyvauti mano vaikui (globotiniui), ir gavau vieną šios informacijos kopiją. Galėjau aptarti tyrimą ir užduoti klausimus. Tyrėjas paaiškino tyrimo esmę bei tikslą ir aš suprantu, kas yra siūloma. Pavyzdžiui, aš suprantu, kad šis tyrimas yra dalis tyrimo projekto, kuriuo siekiama gerinti medicinos žinias, ir yra patvirtintas biomedicininų tyrimų etikos komiteto. Buvau informuotas, kad šis tyrimas visiškai nepavojingas. Sutinku, kad trūkstami anketoje „Klausimai tėvams“ duomenys būtų surinkti iš ambulatorinės vaiko raidos istorijos.

Suprantu, kad mano vaiko (globotinio) tyrimo duomenys liks paslapyje. Pasinaudoti jais galės tik tyrėjas.

Sąmoningai ir laisva valia sutinku, kad mano vaikas (globotinis) dalyvautų tyrime, kuris man buvo išaiškintas.

**Vaiko motinos (globėjo) parašas:** \_\_\_\_\_

**Vaiko tėvo (globėjo) parašas:** \_\_\_\_\_

Aš, pagrindinis tyrėjas, atsakingas už šį tyrimą, patvirtinu, kad paaiškinau aukščiau minėto vaiko motinai (tėvui, globėjui) būsimojo tyrimo esmę ir tikslą.

**Pagrindinio tyrėjo vardas: Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto vaikų ligų katedros doktorantė, vaikų ligų gydytoja – pulmonologė Sigita Petraitienė**

**Telefonas:**

**Pagrindinio tyrėjo parašas:**

**Data:** \_\_\_\_\_

## KLAUSIMAI TĖVAMS

Vaiko amžius (metų ir mėnesių skaičius), \_\_\_\_\_

1. Ar Jūsų vaikas lanko vaikų lopšelių/darželį arba mokyklą? Ne  Taip

2. Ar jūsų vaikas šiuo metu serga (sloguoja, kosti, turi temperatūros)? Ne  Taip

Jei taip, įrašykite ligos požymius \_\_\_\_\_

3. Ar jūsų vaikas šiuo metu gydomas antimikrobiniais vaistais? Ne  Taip

Jei taip ir Jūs žinote vaisto pavadinimą, įrašykite čia \_\_\_\_\_

4. Jei Jūsų vaikas negydomas antimikrobiniais vaistais dabar, ar jis buvo gydytas jais per pastarąjį mėnesį? Ne  Taip

Jei taip ir Jūs žinote vaisto pavadinimą, įrašykite jį čia \_\_\_\_\_

5. Ar Jūsų vaikas buvo kelis kartus (daugiau kaip 3) gydytas antimikrobiniais vaistais per pastaruosius 6 mėnesius? Ne  Taip

Jei taip, ar Jūs žinote dėl ko? \_\_\_\_\_

6. Kaip gaudavote antimikrobinis vaistus, jei vaiką gydėte kelis kartus?

Įrašydavo Jūsų vaiko gydytoja(s)

Pirkdavote vaistinėje patys

Turėjote namuose

7. Ar manote, kad antimikrobiniai vaistai gali būti žalingi? Ne  Taip

8. Ar šeimoje yra daugiau vaikų iki 6 metų? Ne  Taip

Jei taip, įrašykite kiek \_\_\_\_\_

8. Ar Jūsų vaikas buvo skiepytas Pneumo23 ar Prevnar vakcinomis? Jei taip – kokia vakcina ir kokio amžiaus skiepo metu buvo Jūsų vaikas \_\_\_\_\_

Labai dėkojame už Jūsų bendradarbiavimą.

Kodo numeris \_\_\_\_\_

Vaiko lytis: V  M

Tiriamosios medžiagos ėmimo data \_\_\_\_\_

## Asmens informavimo ir sutikimo forma

**Planuojamo tyrimo pavadinimas :**“ Kvėpavimo takų ligų sukėlėjų atsparumas mikrobus veikiantiems vaistams”

Prašome atidžiai perskaityti šią informaciją. Jei joje yra Jums nelabai suprantamų žodžių, prašykite tiriančiojo gydytojo ar kito tiriančiojo asmens juos paaiškinti.

### 1. PAGRINDIMAS

Daugelį vaikų kvėpavimo takų ligų sukelia bakterijos. Šios ligos paprastai gydomos bakterijas slopinančiais arba naikinančiais vaistais (vadinamais antimikrobiniais vaistais, arba antibiotikais). Visada būna šiek tiek bakterijų, atsparių antibiotikams. Jos gali likti nesunaikintos, daugintis ir plisti (patekti į aplinkinių žmonių organizmą). Dėl to daugėja bakterijų, atsparių antimikrobiniais vaistams, mažėja šių vaistų veiklumas. Gydytojai turi žinoti, koks yra bakterijų atsparumas antibiotikams vienoje ar kitoje vietovėje, kad gydymui galėtų pasirinkti tinkamesnį vaistą.

Šiuo tyrimu Vilniuje ir Reikjavike mes tikimės atsakyti į minėtus klausimus.

**Šio darbo tikslas** – nustatyti, kokių bakterijų daugiausia būna sveikų vaikų nosiaryklėje, koks jų atsparumas antibiotikams. Tiriama vienu metu dviejose šalyse – Lietuvoje (Vilniuje) ir Islandijoje (Reikjavike), kad būtų galima nustatyti, kaip bakterijų atsparumas priklauso nuo gydymo antibiotikais dažnumo.

### 2. DALYVIAI IR JŲ TYRIMO BŪDAS

Iš viso bus ištirta 900 vaikų – 600 Vilniuje ir 300 Reikjavike (Islandija), lankančių lopšelius - darželius.

Tiriant reikia specialia (sterilia) lazdele su vatiniu tamponu pabraukti per vaiko nosiaryklės gleivinę. Tiriamoji medžiaga (gleivinės tepinėlis) imama pro nosį. Daliai vaikų specialiomis vienkartinėmis steriliomis kempinėlėmis bus imamas seilių bandinys. Tai trunka keletą sekundžių. Tai yra vienintelis nemalonumas, susijęs su Jūsų vaiko dalyvavimu šiame tyrimo. Tiriamąją medžiagą paims specialiai apmokytas personalas vaikų kolektyve (vaikų lopšelyje ar darželyje).

Vilniuje planuojama ištirti 600 sveikų vaikų vasario – balandžio mėnesiais, kai vaikai daugiausia būna patalpose.

Kiekvieno vaiko tėvai gaus anketą, kurioje bus klausimai apie vaiko infekcines ligas, gydymą antimikrobiniais vaistais, brolius ir seseris. Dėl to mes prašome mums padėti, t.y. sutikti, kad Jūsų vaikas dalyvautų šiame tyrimo. Jei Jūs sutiksite, paprašysime pasirašyti šią formą, kai Jūs ją perskaitysite. Šis tyrimas jo dalyviams nieko nekainuos.

### **3. PAVOJAI**

Šis tyrimas visiškai nepavojingas. Tepinėlio iš nosies ėmimas ar seilių surinkimas kempinėle gali būti šiek tiek nemalonus.

Jūsų, kaip tyrimo objekto, teisėms apsaugoti šio tyrimo protokolas buvo apsvarstytas ir patvirtintas Lietuvos medicinos etikos komiteto.

### **4. SLAPTUMAS**

Duomenys apie Jus ir Jūsų vaiką, taip pat bet kuri informacija, kurią Jūs savanoriškai suteiksite tyrimo dalyviams, nebus viešinama. Tiriamoji medžiaga bus pažymėta numeriu, kuris nebus susietas su Jumis ar Jūsų vaiku. Šio tyrimo rezultatai gali būti skelbiami konferencijose ar spaudoje, tačiau niekada nebus atskleista Jūsų ar Jūsų vaiko tapatybė ir visa tyrimo metu surinkta apie Jūsų vaiką medžiaga nebus viešai skelbiama.

### **5. DALYVAVIMO SAVANORIŠKUMAS**

Jūsų vaiko dalyvavimas šiame tyrime yra visiškai savanoriškas. Jei Jūs sutinkate, kad Jūsų vaikas jame dalyvautų, prašytume abu tėvus (vaiko globotinį) pasirašyti raštišką sutikimą.

### **6. NAUDA TIRIAMIESIEMS**

Tyrimo metu nustatysime dažniausių kvėpavimo takų ligų sukėlėjų paplitimą vaikų nosiaryklėje ir jų atsparumą antibiotikams. Išaiškinus vaiko sveikatai pavojingą bakteriją, apie tai bus informuotas jų vaiko bendrosios praktikos gydytojas ir rekomenduotas tinkamas antimikrobinis gydymas.

### **7. TYRIMO DALYVIAI LIETUVOJE**

Jei Jums reikia papildomos informacijos, prašome kreiptis į bet kurį iš žemiau išvardytų asmenų.

Pediatrai:

Prof. Vytautas Usonis, prof. Vilniaus universiteto vaikų ligoninės Pediatrijos centras; tel. 272 03 68;

Gyd. Sigita Petraitienė, Vilniaus Universiteto Medicinos fakulteto doktorantė, tel: 8-685 66321

Mikrobiologė gyd. Genovaitė Bernatienė, Vilniaus universiteto vaikų ligoninės mikrobiologijos laboratorija; tel. 2720438



## INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO FORMA

**Tiriamąo vaiko vardas, pavardė** \_\_\_\_\_

**Vaiko motinos (tėvo, globėjo) vardas, pavardė**

\_\_\_\_\_

**Adresas, telefonas**

\_\_\_\_\_

Perskaičiau pateiktą informaciją apie tyrimą, kuriame buvo pasiūlyta leisti dalyvauti mano vaikui (globotiniui), ir gavau vieną šios informacijos kopiją. Galėjau aptarti tyrimą ir užduoti klausimus. Tyrėjas paaiškino tyrimo esmę bei tikslą ir aš suprantu, kas yra siūloma. Pavyzdžiui, aš suprantu, kad šis tyrimas yra dalis tyrimo projekto, kuriuo siekiama gerinti medicinos žinias, ir yra patvirtintas biomedicininų tyrimų etikos komiteto. Buvau informuotas, kad šis tyrimas visiškai nepavojingas.

Suprantu, kad mano vaiko (globotinio) tyrimo duomenys liks paslapyje. Pasinaudoti jais gales tik tyrėjas arba (jei reikės) tyrimą finansavęs tyrejas.

Sąmoningai ir laisva valia sutinku, kad mano vaikas (globotinis) dalyvautų tyrime, kuris man buvo išaiškintas.

**Vaiko motinos (globėjo) parašas:** \_\_\_\_\_

**Vaiko tėvo (globėjo) parašas:** \_\_\_\_\_

Aš, pagrindinis tyrėjas, atsakingas už šį tyrimą, patvirtinu, kad paaiškinau aukščiau minėto vaiko motinai (tėvui, globėjui) būsimą tyrimo esmę ir tikslą.

**Pagrindinio tyrėjo vardas: prof. Vytautas Usonis**

**Telefonas: 2720368**

**Pagrindinio tyrėjo parašas:**

**Data:** \_\_\_\_\_