

VÝZNAM STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE V PATOGENEZI DĚTSKÝCH BAKTERIÁLNÍCH INFEKČÍ – KAZUISTIKA PNEUMOKOKOVÉ MENINGITIDY

MUDr. Yvona Lovečková, Doc. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., MUDr. Jiří Reitingер,
MUDr. Vratislav Smolka, MUDr. Jaroslav Wiedermann, CSc.

Ústav mikrobiologie LF UP a FN Olomouc

Dětská klinika LF UP a FN Olomouc

V předloženém sdělení je prezentována etiologická úloha druhu *Streptococcus pneumoniae* u dětských bakteriálních infekcí a možnosti antibiotické léčby. Vzhledem k nízké frekvenci výskytu penicilin-rezistentních pneumokoků v České republice (ČR) je lékem první volby stále penicilin. Pro léčbu pneumokokových respiračních infekcí lze rovněž použít amoxicilin. Alternativními preparáty u pacientů s alergií na peniciliny a cefalosporiny jsou například makrolidy a cotrimoxazol. Dále je prezentován případ opakované pneumokokové meningitidy u dospívajícího chlapce.

Klíčová slova: *Streptococcus pneumoniae*, antibioterapie, vakcinace, meningitis.

THE IMPORTANCE OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE IN THE PATHOGENESIS OF BACTERIAL INFECTIONS IN CHILDREN – A CASE OF PNEUMOCOCCAL MENINGITIS

This article presents the importance of *Streptococcus pneumoniae* in the aetiology of bacterial infection in children and deals with the possibilities of antibiotic therapy. Since there is a low incidence of the penicillin-resistant strains of *Pneumococcus* in the Czech Republic penicillin is the cornerstone of therapy. Amoxycillin can be used in the pneumococcal respiratory infections. In the case of allergy to penicillins and cephalosporins, macrolides and cotrimoxazole are the alternative choices of treatment. The case of a teenage boy with a recurrent pneumococcal meningitis is described in this article.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, antibiotic therapy, vaccination, meningitis.

Mikrobiologická charakteristika druhu *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae je významným lidským patogenem. Hlavním faktorem virulence je polysacharidové pouzdro blokující fagocytózu. Invazivitu podporuje i neuraminidáza, která štěpí glykoproteiny a glykolipidy v infikované tkáni. Význam pro patogenitu mají rovněž biologicky aktivní fragmenty bakteriální stěny obsahující peptidoglykan. Jsou uvolňovány pomocí výrazné aktivity autolytických enzymů. Mohou zasahovat do krevního srážení a vyvolat konzumptivní koagulopatii s tvorbou krevních výronů. *Streptococcus pneumoniae* se v krevním řečišti velmi rychle množí a spotřebovává krevní cukr a glykogen za vzniku kyseliny mléčné. Následuje pokles glykemie a vznik laktátové acidózy. Všechny tyto mechanismy se podílejí na vzniku metabolického rozvratu a mohou vést k rozvoji septického stavu a následně septického šoku (2).

Neopouzdřené kmeny *Streptococcus pneumoniae* mohou být součástí přirozené mikroflóry horních cest dýchacích. Kolonizující neopouzdřená forma mikroba se může při změně podmínek měnit na opouzdřenou a virulentní. Onemocnění proto vzniká buď jako endogenní, kdy se etiologicky manifestuje původní kolonizující kmen, nebo se jedná o exogenní infekci. *Streptococcus pneumoniae* je podminěný patogen. Jeho uplatnění na vzniku onemocnění, zejména v dýchacím traktu, předchází jiné infekce a vlivy, které snižují lokální imunitu. Mezi klinicky nejčastější projevy pneumokokové nákazy, kromě lobárních pneumonií, patří rhinitis, sinusitis, otitis media a mastoiditis. K závažnějším onemocněním patří meningitis, peritonitis a kloubní infekce (1, 2, 6, 7, 12).

Sérotypy, možnosti vakcinace

Pro značení sérotypů *Streptococcus pneumoniae* je obecně používána dánská nomenklatura. Séroskupina zahrnuje více antigenních typů vzájemně příbuzných. Sérotyp je značen buď pouze číslicí, neexistuje-li další antigenní varianta, nebo kombinací číslice a písmene, pokud je popsáno více antigenních typů v rámci séroskupiny. Rozložení sérotypů se liší v závislosti na geografických a etnických faktorech. Zajímavé je rozdílné zastoupení sérotypů v populaci rozvinutých a rozvojových zemí (3, 13). V ČR se nejčastěji vyskytují sérotypy: 3, 19F, 9V, 23F, 1. U invazivních infekcí jsou prokazovány především sérotypy 3, 9V a 19F (13).

Vakcinace proti *Streptococcus pneumoniae* je často diskutovanou otázkou (3, 4, 13, 15). Je nutné zdůraznit význam úvahy o typu vakcíny, neboť různé vakcíny obsahují odlišné sérotypy pneumokoků. Pro konkrétní volbu je důležitá znalost zastoupení sérotypů v dané lokalitě, které se podstatně liší v různých zeměpisných oblastech. Obecně je vakcinace doporučována u dětí nebo dospělých nad 65 let, chronicky nemocných, pacientů s asplenií nebo poškozenými játry a defektem imunity včetně infekce HIV.

V současné době je k dispozici 23valentní polysacharidová vakcína, která byla sestavena na podkladě distribuce sérotypů v USA. Obsahuje polysacharidové typové antigeny sérotypů 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. V evropských zemích se používá málo. Zajišťuje účinnou ochranu zejména proti invazivním pneumokokovým onemocněním provázeným bakteriemi. Protektivní ochrana postvakcinačních protilátek, podpořená nejméně dvojnásobným

titrem typově specifických protilátek, se vytváří za 2–3 týdny po aplikaci u více než 80 % mladých zdravých jedinců. Protektivní titr přetrvává po dobu 5 roků, proti některým typům až 10 let po očkování. Na vakcínu však nedostatečně odpovídají děti mladší dvou let, imunokompromitovaní a „velmi staří“ jedinci, což souvisí se skutečností, že se jedná o antigeny nezávislé na T lymfocytech („T-independentní“) (3, 8, 13).

Další možností je aplikace konjugované vakcíny heptavalentní, ve které jsou typové polysacharidy konjugovány na tetanický toxoid za vzniku „T-dependence“. V této vakcíně jsou zastoupeny typové polysacharidy sérotypů 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. Po imunizaci dochází k vzestupu protektivních protilátek i u dětí nižších věkových skupin (5, 13, 15). Současně byl potvrzen kladný vliv vakcinace i na redukci nosičství *Streptococcus pneumoniae* (13, 15).

Vzhledem ke značným rozdílům v distribuci sérotypů v různých geografických oblastech je možné uvažovat i o vakcínách 9 a 11valentních, které obsahují ve srovnání s heptavalentní vakcínou navíc sérotypy vyskytující se často u invazivních onemocnění. Devitivalentní vakcína obsahuje ještě antigeny sérotypů 1 a 5, 11valentní vakcína 1, 3, 5, 7F. Použití vakcín v ČR má svá úskalí, protože v nich nejsou zastoupeny všechny sérotypy *Streptococcus pneumoniae* přítomné v naší populaci (13). To se týká zejména sérotypu 3, který převažuje v klinickém materiálu (likvor, krev) a jehož nález svědčí pro invazivní typ infekce (13). Jak bylo zjištěno, sérotypy *Streptococcus pneumoniae* prevalující v ČR jsou s jedinou výjimkou součástí 23valentní pneumokokové vakcíny (13). Heptavalentní konjugovaná vakcína obsahuje 55 % sérotypů identifikovaných v ČR u dětských pacientů, alternativní formy konjugované 9 a 11valentní vakcíny pokrývají 58 % a 68 % (13). Při úvahách o volbě typu vakcíny je tedy nutno vždy zvážit rozložení sérotypů v populaci v souvislosti s jejich zastoupením v jednotlivých vakcínách (4, 13).

Streptococcus pneumoniae a jeho citlivost k antimikrobním preparátům

Vážným problémem současného zdravotnictví je zvyšování bakteriální rezistence k antimikrobiálním preparátům. K jejímu vzestupu dochází nejen u bakterií nozokomiálního původu, ale rovněž z komunitní oblasti. V případě *Streptococcus pneumoniae* se jedná o zvyšující se četnost penicilin-rezistentních kmenů. Tato necitlivost je způsobena změnou proteinů vázících peniciliny (PBPs), k níž dochází následkem mutace genů pro syntézu PBPs nebo přijetím genů cizích. Výskyt penicilin-rezistentních pneumokoků v letech 1996–1999 dosahoval v ČR 5–6 % a v olomouckém regionu pak 2 % u dospělých pacientů a 5 % u dětí (9, 17, 18). V této souvislosti je nutné zdůraznit, že v případě intermediární citlivosti *Streptococcus pneumoniae* k penicilinu, kdy se minimální inhibiční koncentrace pohybuje v rozmezí 0,125–1 mg/l, je možné použít v terapii penicilin, ale ve vyšším dávkování (8–12 mil. iU/den) (19).

Tabulka 1 uvádí četnost kmenů *Streptococcus pneumoniae* rezistentních k antimikrobním preparátům v období

Tabulka 1. Rezistence *Streptococcus pneumoniae* k antimikrobiálním preparátům v období 1999–2000 v olomouckém regionu

antibiotikum	procento rezistentních kmenů
penicilin	4,3
chloramfenikol	7,2
tetracyklin	12,4
klindamycin	3,4
kotrimoxazol	15,3
erytromycin	5,2

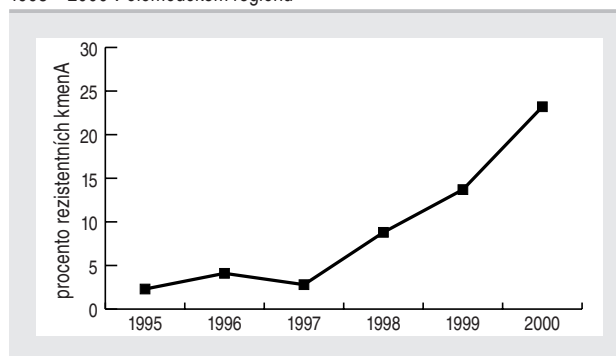
1999–2000 v olomouckém regionu. Z údajů je zřejmé, že výskyt penicilin-rezistentních pneumokoků se v uvedeném období pohyboval kolem 4 %. Frekvence erytromycin-rezistentních kmenů dosáhla 5 %, makrolidy tedy mohou být využity jako alternativní léky. Vzhledem k výraznému vzestupu rezistence *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu (graf 1) je však nutné tento vývoj sledovat i v případě *Streptococcus pneumoniae*. Makrolidy by měly zůstat vyhrazeny pouze pro děti s alergií na peniciliny a cefalosporiny.

Infekce dýchacích cest

Infekce horních a dolních cest dýchacích patří k nejčastějším infekčním onemocněním v dětském věku. Při rozhodování o případné antibiotické léčbě je důležité mikrobiologické vyšetření, které určením etiologického agens umožní cílenou antibiotickou léčbu. Pokud je nezbytná okamžitá aplikace antimikrobních přípravků, měla by předcházet důkladná rozvaha o epidemiologické situaci, lokalizaci infekce, nejpravděpodobnějších vyvolávajících patogenech, dále o spektru účinnosti zvažovaného preparátu, jeho schopnosti proniknout do místa infekce a možných nežádoucích účincích.

Mezi bakteriální původce s nejvyšší frekvencí výskytu u infekcí horních cest dýchacích patří β -hemolytické streptokoky. Nejdůležitějším etiologickým agens jsou kmeny *Streptococcus pyogenes*, klinický význam mají rovněž streptokoky skupin C a G. S menší četností výskytu se uplatňují druhy *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis* a *Arcanobacterium haemolyticum* (1, 6, 11, 14, 16). V olomouckém regionu byly β -hemolytické streptokoky (většinou *Streptococcus pyogenes*) identifikovány jako původci bakteriálních tonzilitid a tonzilofaryngitid téměř v 80 % případů (9).

Graf 1. Vývoj rezistence *Streptococcus pyogenes* k erytromycinu v období 1995–2000 v olomouckém regionu



K nejvýznamnějším bakteriálním původcům komunitních infekcí dolních cest dýchacích patří *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* a *Mycoplasma pneumoniae*, především u dětí nad 5 let (10). Relativní četnost jednotlivých bakteriálních patogenů je závislá na regionu. V cílené studii, provedené v olomouckém regionu, byly jako původci dětských pneumonií nejčastěji identifikovány kmeny *Haemophilus influenzae* (36 %), *Mycoplasma pneumoniae* (25 %), *Klebsiella pneumoniae* (14 %) a *Streptococcus pneumoniae* (11 %) (10).

Sinusitis acuta

Vzhledem k pozdějšímu vývoji vedlejších dutin nosních lze infekce v této lokalitě očekávat až u dětí předškolního věku. Nejčastěji jsou způsobeny druhy *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis* (1, 6, 11, 14, 16). Vyhodnocením relativní četnosti jednotlivých bakteriálních původců dětských sinusitid v olomouckém regionu v roce 2000 byla zjištěna etiologická role *Streptococcus pneumoniae* v 41 % (tabulka 2).

Otitis media

Jako hlavní etiologická agens se uplatňují obdobné patogeny jako u akutní sinusitidy. Navíc je nutné vzít v úvahu i infekce způsobené *Mycoplasma pneumoniae* (1, 6, 11, 14, 16). V olomouckém regionu byla v roce 2000 stanovena frekvence pneumokokových otitid (zánětů středouší) u dětí ve 43 % (tabulka 3).

Meningitis

Bakteriální meningitidy patří k nejčastějším zánětlivým onemocněním centrálního nervového systému. Jedná se většinou o akutní záněty měkkých plen v oblasti cerebrální i spinální. Zánětem bývá postižena i ependymová výstelka mozkových komor, plexus chorioideus a také leptomeningeální cévy. I v současnosti jsou vážným onemocněním, zvláště v raném dětství a v závislosti na etiolo-

Tabulka 2. Relativní četnost bakteriálních etiologických agens dětských sinusitid v olomouckém regionu v roce 2000

Bakteriální druh	Relativní četnost (v %)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	41
<i>Haemophilus influenzae</i>	36
<i>Moraxella catarrhalis</i>	9
ostatní	14

Tabulka 3. Relativní četnost bakteriálních etiologických agens dětských zánětů středouší v olomouckém regionu v roce 2000

Bakteriální druh	Relativní četnost (v %)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	43
<i>Haemophilus influenzae</i>	26
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	7
ostatní	14

gii se výrazně mění s věkem. U novorozenců dětí se na ní podílí kromě *Streptococcus agalactiae* i enterobakterie, u kojenců a batolat nabývá na významu *Haemophilus influenzae*, u předškolních a školních dětí pak *Streptococcus pneumoniae* a *Neisseria meningitidis* (1, 6, 11, 14, 16). Rezistence těchto druhů k antibiotikům volby je v ČR nízká a nepřevyšuje 2 % kmenů rezistentních k penicilinu u meningokoků (jedná se o sníženou citlivost bez klinické významnosti), 3 % u pneumokoků (intermediární citlivost a vysoká rezistence) a 8 % k ampicilinu u *Haemophilus influenzae* (17).

Iniciální antibiotická léčba dětských meningitid, kdy není znám bakteriální původce a jeho citlivost k antibiotikům, by měla zahrnovat ve svém spektru všechny výše jmenované druhy. Její přehledné schéma je uvedeno v tabulce 4.

Kazuistika recidivující purulentní meningitidy vyvolané rozdílnými kmeny

Streptococcus pneumoniae

V roce 1999 byl na jednotku intenzivní a resuscitační péče (JIRP) Dětské kliniky Fakultní nemocnice Olo-

Tabulka 4. Iniciální antibiotická léčba dětských bakteriálních meningitid

Věk	Nejčastější bakteriální původci	Antibiotická léčba	Poznámka
novorozenci (< 2 měsíce)	<i>Streptococcus agalactiae</i> enterobakterie (hlavně <i>Escherichia coli</i>) <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Enterococcus sp.</i>	ampicilin + cefalosporin III. generace (ceftriaxon, cefotaxim) ampicilin + aminoglykosid (netilmicin, gentamicin)	
děti pod 7 let	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	cefalosporin III. generace (ceftriaxon, cefotaxim) ampicilin + chloramfenikol ampicilin + chloramfenikol (u těžkých stavů s alergií na β-laktamová antibiotika)	při průkazu <i>S. pneumoniae</i> a <i>N. meningitidis</i> je lékem volby penicilin G
děti nad 7 let	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	penicilin G cefalosporin III. generace (ceftriaxon, cefotaxim) chloramfenikol	při průkazu <i>S. pneumoniae</i> a <i>N. meningitidis</i> je lékem volby penicilin G

mouc přijat čtrnáctiletý pacient s plně vyjádřeným meningeálním syndromem, jehož potíže trvaly přibližně osm hodin.

Nemocný pocházel z prvního rizikového těhotenství (porod císařským řezem jako druhé dvojče, porodní váha 1 600 g, jeden měsíc před termínem). Chlapec měl po porodu známky nezralosti, hypotrofie a vykazoval přechodné adaptační potíže. Nebyl kojen, očkování proběhlo řádně podle kalendáře a neměl dosud žádné vážnější onemocnění.

Při přijetí byla patrna schvácenost s chladnou periferií a pomalým kapilárním návratem. Přítomny byly horní i dolní meningeální příznaky, tachypnoe (44/min), tachykardie (118/min) a hyperpyrexie (39,2°C). Laboratorní výsledky odběrů při přijetí ukázaly hypokalemii (3,59 mmol/l), hypomagnezémii (0,64 mmol/l) a vyšší hladinu C-reaktivního proteinu (28,4 mg/l). V krevním obraze dominovala leukocytóza s převahou neutrofilních leukocytů a byl nižší protrombinový čas (53 %). Likvor vykazoval výraznou pleiocytózu ($13\,653 \times 10^6/l$) s převahou neutrofilních leukocytů, proteinorachii (3,5 g/l) a vysokou hladinu laktátu (12,59 mmol/l). Kultivační vyšetření prokázala přítomnost *Streptococcus pneumoniae* v likvoru i krvi. U vykultivovaného kmene byla zjištěna citlivost k penicilinu a cefalosporinům III. generace.

Diagnóza purulentní meningitidy se sepsí vedla k zahájení antibiotické léčby ceftriaxonem doplněné aplikací dexametazonu a imunoglobulinu po dobu 2 dnů. Po 48 hodinách antibioterapie následovalo kontrolní vyšetření likvoru s již negativním kultivačním výsledkem. Čtvrtý den pobytu se stav zkomplikoval velmi diskrétním výsevem herpetické infekce v oblasti rtů a bukálních sliznic, která dobře reagovala na lokální terapii acyklovirem. Dítě bylo 11. den hospitalizace propuštěno v dobrém klinickém stavu a s neurotopicky negativním nálezem do domácí péče.

S odstupem patnácti měsíců chlapce přivezla rychlá záchranná péče (RZP) pro náhlou poruchu vědomí nejasného původu na JIRP. Při přijetí reagoval na algické podněty nekoordinovanými pohyby, nefixoval očima a verbální kontakt nebyl možný (Glasgow Coma Scale 5). Vyšetření prokázalo hypertonii svalů končetin, pozitivní meningeální příznaky a dehydrataci. Ihned došlo k zahájení umělé plicní ventilace a parenterálního podávání krystaloidů. Laboratorní vyšetření prokázala opět přítomnost hypokalemie (3,06 mmol/l), vysokou sérovou hladinu CRP (62,9 mg/l) a leukocytózu ($17,8 \times 10^9/l$). Vyšetření mozkomíšního moku s nálezem pleiocytózy ($10\,500 \times 10^6/l$), proteinorachie (6,57 g/l) a vysokého laktátu (17,96 mmol/l) potvrdilo podezření na purulentní meningitidu. Kultivační vyšetření likvoru prokázalo opět *Streptococcus pneumoniae* s citlivostí k penicilinu a cefalosporinům III. generace, ostatní kultivační vyšetření včetně hemokultivace byla negativní.

Následovala obdobná léčba jako při první atace meningitidy (ceftriaxon, dexametazon, vysoké dávky intravenózního imunoglobulinu), pro tlakovou nestabilitu byly krátkodobě podávány i katecholaminy. Během druhého dne

hospitalizace se stav nemocného zkomplikoval nejprve fascikulacemi obličejového svalstva a následně rozvojem generalizovaných tonicko-klonických křečí. Počítačovou tomografií (CT) mozku byla zjištěna na rozhraní kůry a bílé hmoty 1–2 mm velká ložiska. Tento nález vedl k podezření na tvorbu miliárních abscesů. Po 48 hodinách se stav chlapce již stabilizoval, křeče se neopakovaly, byl afebrilní a začala se objevovat spontánní pohybová aktivita. Kontrolní biochemické vyšetření likvoru ukázalo zlepšení, kultivace byla negativní. Čtvrtý den bylo možné ukončit ventilační podporu.

Následující den se však stav opět jako při předešlém pobytu zkomplikoval rozsevem herpetické infekce na obličej a bukálních sliznicích s přítomností nenápadné insuficience VII. a XII. hlavového nervu. Pacient byl zajištěn intravenózně podávanými antiviroty a antimykotiky (acyklovir, ketokonazol). Téhož dne provedené vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MR) nepotvrdilo původní nález na CT. MR ukázala četná zánětlivá ložiska uložená intraparenchymatózně supratentoriálně. Sérologické metody vyloučily infekci neurotrofními viry a PCR metodou nebyla zjištěna přítomnost DNA HSV1 a HSV2 v likvoru. V dalších dnech se klinický stav chlapce upravil. Herpetická superinfekce byla zřejmě potencionována imunosupresivním účinkem dexametazonu na buněčnou imunitu. K vyloučení možného infekčního fokusu následovalo CT vedlejších nosních dutin s překvapivým nálezem oboustranné etmoiditidy a pravostranné frontální sinusitidy. Nemocný se podrobil chirurgickému zákroku (etmoidectomii), při které byla nalezena pyokéla. Tento nález by mohl vysvětlovat recidivu pneumokokové infekce. Na EEG záznamu byl popsán těžce abnormní graf. Imunologické vyšetření ukázalo snížení hodnot CD3, CD4, zvýšení hodnot CD8 a snížení poměru CD4 a CD8.

EEG vyšetření provedené s pětíměsíčním odstupem ukázalo výrazné zlepšení grafu. Také na kontrolním vyšetření mozku MR byla zjištěna regrese zánětlivých ložisek. Výsledky kontrolního imunologického vyšetření se téměř shodovaly s původním nálezem.

V obou případech byla provedena bližší identifikace kmene *Streptococcus pneumoniae* v Národní referenční laboratoři pro streptokoky a enterokoky ve Státním zdravotním ústavu v Praze. V roce 1999 šlo o sérotyp T34, o necelý rok později 35F. Zajímavé je, že sérotyp 35F není součástí žádné z pneumokokových vakcín.

Jak demonstduje předchozí kazuistika, i u závažných stavů je třeba pomýšlet na možnost opakované etiologie *Streptococcus pneumoniae*. Vakcinaci je vždy žádoucí uvážit jako jednu z možností prevence, především však je nutné zamyšlení nad správnou volbou typu vakcíny.

Poděkování: Autoři děkují paní RNDr. J. Motlové, CSc. z NRL pro streptokoky a enterokoky za podrobnou identifikaci kmenů.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT: MSM 151100002 a grantem IGA MZ ČR: NO6851-3/2001.

Literatura

1. Bartlett JG. Pocket book of infectious disease therapy. Ninth edition Williams & Wilkins 1998.
2. Bednář M, Souček A, Vávra J. Lékařská speciální mikrobiologie a parazitologie. Triton 1994.
3. Buttler JC, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* infections among preschool children in the United States 1978–1994: Implications for development of a conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1995; 171: 885–889.
4. Fedson DS. Pneumococcal vaccination: Four issues for Western Europe. *Biologicals* 1997; 25: 215–219.
5. Giebink GS. The Prevention of Pneumococcal Disease on Children. *N Engl J Med* 2001; 16: 1177–1183.
6. Gorbach SL, Mensa J, Gatell J M. Pocket book of antimicrobial therapy and prevention. Williams & Wilkins 1997.
7. Greenwood D, a kol. Lékařská mikrobiologie. Avicenum 1999.
8. Klein DL. Pneumococcal conjugate vaccines: Review and update. *Microbial Drug Resist* 1995; 1: 49–58.
9. Kolář M, Látal T, Čekanová L. Antibiotická léčba komunitních infekcí dýchacích a močových cest u dětí. *Pediatr Prax* 2000; 2: 42–44.
10. Kolář M, Mikušková E, Vágenerová I, Hanáková S. Frekvence bakteriálních patogenů a jejich rezistence k antimikrobním preparátům na Dětské klinice Fakultní nemocnice v Olomouci. *Čs Pediatr* 1999; 54: 425–430.
11. Lochmann O. Stručný průvodce léčbou antibiotiky a chemoterapeutiky. BMS – Praha 1998.
12. McClean KL, Sheehan GJ, Harding GKM. Intraabdominal infection: A review. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 100–116.
13. Motlová J. Distribuce sérotypů *Streptococcus pneumoniae* v České republice, duben 1995 – prosinec 1998. Podklady pro použití typově specifické pneumokokové vakcíny. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 1999; 5: 60–64.
14. Reese RE, Betts RF. A practical approach to infectious diseases. 4th ed. Brown and Co. Little 1996.
15. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM 197 in United States infants. *Pediatrics* 1998; 101: 604–611.
16. Simon C, Stille W. Antibiotika v současné lékařské praxi. Grada 1998.
17. Urbášková P. Trendy rezistence na antibiotika u některých původců komunitních infekcí v ČR. *Pediatr Prax* 2000; 1: 105–107.
18. Urbášková P. Surveillance rezistence k antibiotikům u nejčastějších bakteriálních původců respiračních infekcí v České republice. *Remedia* 2000; 10: 195–203.
19. Urbášková P. Peniciliny stále aktuální. *Interní medicína pro praxi* 2000; 2: 467–470.