

## Эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции и динамика заболеваемости острым средним отитом у детей

Г.М. Летифов, Н.В. Бойко, И.В. Стагниева, Ю.Н. Лукашевич

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов, Россия

## The effectiveness of pneumococcal vaccination and dynamics of acute otitis media incidence in children

G.M. Letifov, N.V. Boiko, I.V. Stagnieva, Yu.N. Lukashevich

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Острый средний отит — одна из важнейших проблем детской оториноларингологии. Актуальность ее обусловлена широким распространением заболевания, особенно среди детей младшего возраста, частотой назначения антибактериальной терапии и потенциальной угрозой развития тяжелых осложнений. Наиболее частым возбудителем острого среднего отита является пневмококк. После внедрения в календарь прививок пневмококковой вакцины во многих странах заболеваемость острым средним отитом значительно уменьшилась.

Целью исследования был ретроспективный анализ заболеваемости острым средним отитом по данным Ростовской лор-клиники за период с 2012 по 2018 г. Установлен достоверный ежегодный рост числа детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания. В 2018 г. появилась тенденция к снижению доли детей младше 3 лет от общего числа госпитализированных по поводу случаев острого среднего отита, что пока нельзя расценить как результат вакцинации, поскольку заболеваемость острым средним отитом подвержена значительным спонтанным колебаниям и зависит от эпидемиологических особенностей респираторных вирусных инфекций.

**Ключевые слова:** дети, острый средний отит, заболеваемость, пневмококковая вакцина.

**Для цитирования:** Летифов Г.М., Бойко Н.В., Стагниева И.В., Лукашевич Ю.Н. Эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции и динамика заболеваемости острым средним отитом у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 91–96. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-91-96

Acute otitis media is one of the urgent problems of pediatric otolaryngology. Its relevance is predetermined by the wide spread of the disease, especially among young children, the frequency of prescribing antibiotic therapy and the potential threat of severe complications. Pneumococcus is the most frequent causative agent of acute otitis media. Having introduced pneumococcal vaccination the incidence of acute otitis media has significantly decreased in many countries.

The aim of the study was a retrospective analysis of the incidence of acute otitis media according to the Rostov ENT clinic for the period from 2012 to 2018. There is a significant annual increase in the number of children with moderate and severe forms of the disease. In 2018 the proportion of children under 3 years hospitalized with acute otitis media tended to reduce, that fact cannot be regarded as a result of vaccination, since the incidence of acute otitis media is subject to significant spontaneous fluctuations and depends on the epidemiological characteristics of viral respiratory infections.

**Key words:** children, acute otitis media, prevalence, pneumococcal vaccine.

**For citation:** Letifov G.M., Boiko N.V., Stagnieva I.V., Lukashevich Yu.N. The effectiveness of pneumococcal vaccination and dynamics of acute otitis media incidence in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(5): 91–96 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-91-96

Острый средний отит остается актуальной проблемой детской оториноларингологии. Это заболевание не всегда легко выявляется, особенно у недоношенных детей [1], при латентном течении нередко требует достаточно длительного наблюдения врача

и является самой частой причиной назначения антибактериальной терапии в детском возрасте [2]. В ряде случаев острый средний отит может стать причиной развития тяжелых осложнений: мастоидита, пареза лицевого нерва, лабиринтита, менингита [3–5].

От 60 до 80% детей раннего возраста хотя бы однократно болеют острым средним отитом с пиком заболеваемости между 6 и 18 мес [6, 7], а в 40% случаев страдают рецидивирующим средним отитом [8]. В то же время данные литературы о заболеваемости весьма рознятся. Для характеристики заболеваемости в когортных наблюдениях используется метод человеко-лет (месяцев), который учитывает число впервые зарегистрированных случаев болезни и общее время наблюдения всех участников когорты. Результаты представляются как число случаев заболевания на 100 или 1000 человеко-лет. Это делает возможным

© Коллектив авторов, 2019

**Адрес для корреспонденции:** Летифов Гаджи Муталибович — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом неонатологии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5094-7599

Бойко Наталья Владимировна — д.м.н., проф. кафедры болезней уха, горла, носа Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1316-5061

Стагниева Ирина Вениаминовна — д.м.н., проф. кафедры болезней уха, горла, носа Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2894-2062

Лукашевич Юлия Несторовна — аспирант кафедры болезней уха, горла, носа Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5620-7228

344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2019; 64:(5)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2019; 64:(5)

сравнение частоты и распространенности заболевания в различных группах населения.

В эпидемиологическом проспективном многоцентровом когортном исследовании, выполненном у детей младше 6 лет в пяти странах Восточной Европы в период с июня 2011 г. по январь 2013 г. [7], распространенность острого среднего отита на территории Эстонии, Латвии, Польши, Румынии, Словении составила в среднем 160,7 на 1000 человеко-лет. В то же время в странах Западной Европы эти цифры колеблются в широких пределах: так, в Финляндии данный показатель составляет 32 случая на 1000 человеко-лет [9], в Чешской Республике по результатам различных исследований он составил 83,3–125,2 случая на 1000 человеко-лет [10].

Зарубежная статистика основана на практике установления диагноза случаев острого среднего отита педиатром [11]. В России первичная диагностика заболевания проводится, как правило, оториноларингологом, однако многие педиатры в настоящее время оснащены отоскопами и также принимают участие в диагностическом процессе. В многоцентровом исследовании, проведенном Р.С. Козловым и соавт. [11], предложено выделять 2 уровня диагностической достоверности: первый — если диагноз поставлен педиатром и второй — если заболевание диагностировано оториноларингологом. При таком подходе средняя заболеваемость в период с октября 2012 г. по март 2013 г. во всех участвующих в исследовании центрах составила 22,7 на 100 человеко-лет при диагностической достоверности первого уровня и 18,6 случая на 100 человеко-лет при диагностической достоверности второго уровня.

Изучение заболеваемости острым средним отитом необходимо для оценки эффективности мер профилактики. Известно, что основными возбудителями заболевания у детей служат *Streptococcus pneumoniae*, нетипируемые штаммы *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [12]. *S. pneumoniae* все чаще демонстрирует устойчивость к макролидам и антибиотикам отдельных групп (например, к линкозамидам) [13, 14]. В этих условиях особую актуальность приобрела вакцинопрофилактика. За рубежом внедрение вакцинации против основных возбудителей острого среднего отита привело к снижению заболеваемости [15]. С 2014 г. вакцинация пневмококковыми конъюгированными вакцинами включена в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации [16].

**Цель исследования:** оценка динамики заболеваемости острым средним отитом в периоды до и после введения вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции.

#### Характеристика детей и методы исследования

По данным Департамента здравоохранения Ростова-на-Дону, в 2014 г. начато внедрение пневмокок-

ковой конъюгированной вакцины-13 (ПКВ – 13) с 2-месячного возраста с ревакцинацией в 15 мес, но охват детей был недостаточным (вакцинации подвергнуто 958 детей, ревакцинации — 540). В последующем цифры вакцинации/ревакцинации составили: в 2015 г. — 12 335/476, в 2016 г. — 12 495/10 790, в 2017 г. — 13 023/11 084, в 2018 г. — 13 013/12 355. По данным статистической формы 6, охват вакцинацией в 2018 г. составил у детей 1 года 97,3%, ревакцинацией — 75,1%, у 2-летних детей — 97,6 и 94,4% соответственно.

Мы произвели ретроспективный анализ обращений через службу скорой медицинской помощи в детское ЛОР-отделение городской больницы № 1 г. Ростова-на-Дону за период с 2012 по 2018 г. и выбрали случаи, в которых был диагностирован острый средний отит. Это отделение в течение многих лет является единственным медицинским учреждением в городе, в которое госпитализируются дети с острым средним отитом, в связи с этим его статистические данные полностью отражают число случаев заболевания средней степени тяжести и тяжелого течения, потребовавших госпитализации. Для анализа полученные данные мы разделили на 2 группы: число госпитализаций в детское ЛОР-отделение по поводу острого среднего отита в период с 2012–2014 г. и с 2015–2018 г.

Статистический анализ распространенности отитов среди детей разных возрастных групп в динамике проведен путем построения многовходовых таблиц сопряженности (способ кросстабуляции). Множественное сравнение между долями осуществлено с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Мантеля–Хэнзеля на правдоподобие. Сравнение долей между отдельными возрастными группами и годами проведено с использованием того же критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. Анализ осуществлен в программе Statistica 12 («StatSoft», США).

#### Результаты и обсуждение

Статистический анализ показал ежегодный достоверный рост числа детей, госпитализированных по поводу острого среднего отита. Как следует из таблицы, число случаев заболевания ежегодно возрастало; при сравнении двух изучаемых периодов (до и после введения вакцинации пневмококковыми конъюгированными вакцинами) также отмечен достоверный рост числа детей, госпитализированных по поводу острого среднего отита (2195 и 3527 соответственно;  $p < 0,001$ ).

Максимальный рост числа случаев острого среднего отита отмечен в трех возрастных группах (0–1 год, 1–3 года и 7–11 лет) в 2016 г., что совпадает с периодом эпидемии гриппа

Таблица. Число детей, госпитализированных по поводу острого среднего отита за период с 2012 по 2018 г.  
Table. The number of children hospitalized for acute otitis media in the period from 2012 to 2018

Годы	Возраст детей					Всего
	младше 1 года	1–3 года	4–6 лет	7–11 лет	12–15 лет	
2012	25 (4,59%)	177 (32,48%)	193	116	34	545
2013	20 (4,57%)	227 (38,36)	283	191	53	774
2014	40 (2,58;)	336 (29,33%)	281	168	51	876
Итого за 2012–2014	85	740	757	475	138	2195
2015	19 (2,72%)	212 (30,33%)	293	126	49	699
2016	82 (8,15%)	358 (35,59%)	295	207	64	1006
2017	80 (8,03%)	365 (36,64%)	298	176	77	996
2018	50 (6,05;)	287 (34,75%)	269	166	54	826
Итого за 2015–2018	231	1222	1155	675	244	3527
<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. *p* – для различий между числом больных с острым средним отитом за периоды 2012–2014 и 2015–2018 гг.

в Ростове-на-Дону (см. рисунок). Следует отметить, что наиболее низкая заболеваемость отитом, в том числе в период эпидемии гриппа, зарегистрирована в группе детей младше 1 года и в возрасте 12–15 лет (см. рисунок), в то время как максимальная заболеваемость наблюдалась у детей в возрасте от 1 года до 6 лет.

В 2018 г. отмечена тенденция к снижению абсолютного числа детей в возрасте до 1 года с острым средним отитом (на 37% по отношению к 2017 г.) и доли от общего числа пациентов с отитом (с 8,03% в 2017 г. до 6,05% в 2018 г., т.е. на 25%). Эти различия оказались достоверными по критерию Пирсона  $\chi^2$  с поправкой Йетса ( $p=0,0043$ ). Сократилось и абсолютное число детей с острым средним отитом

в группе от 1 до 3 лет (с 365 в 2017 г. до 287 в 2018 г., т.е. на 21,4%;  $p=0,0026$ ). В других возрастных группах такой тенденции не прослежено.

### Обсуждение

Пневмококк служит этиологическим фактором многих заболеваний, в числе которых инвазивные пневмококковые инфекции, пневмония с септицемией и менингит, характеризующиеся высоким уровнем летальности, особенно среди детей младше 5 лет и пожилых [17], а также неинвазивные заболевания, такие как пневмония без септицемии, острый средний отит, риносинусит. К наиболее патогенным серотипам относятся *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F [18], капсульные анти-

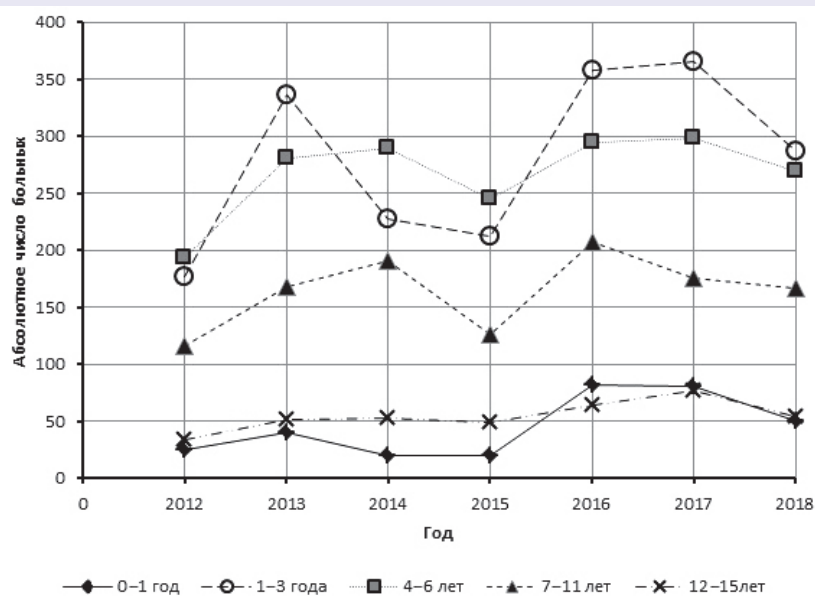


Рисунок. Число детей с острым средним отитом в разных возрастных группах в динамике наблюдения.  
Figure. The number of children with acute otitis media in different age groups in the dynamics of observation.

гены которых входят в состав пневмококковой конъюгированной вакцины ПКВ-13.

Результаты профилактики инвазивных пневмококковых инфекций у детей [19], а также снижение общей распространенности пневмококковых заболеваний в невакцинированной части популяции хорошо изучены [20, 21]. Многочисленные исследования отражают профилактический эффект вакцины против пневмонии [22, 23], менингита [24] и синусита у детей [25]. Одним из показателей успешности вакцинации служит снижение числа случаев заболеваний, частым возбудителем которых служит пневмококк.

Крупное популяционное исследование было выполнено W.C.Y. Lau и соавт. [26]. Авторы изучили общую заболеваемость пневмонией (без учета характера возбудителя) среди детского населения Великобритании в периоды до внедрения антипневмококковой вакцинации (2002–2006 гг.) и после внедрения ПКВ-7 (2006–2010 гг.) и ПКВ-13 (2010–2012 гг.). Результаты исследования свидетельствуют о постепенном снижении заболеваемости пневмонией у детей младше 2 лет после внедрения иммунизации ПКВ-7 и прекращении этой тенденции в течение 2 лет после внедрения ПКВ-13. Следует отметить, что результатом внедрения антипневмококковой вакцинации стало не только снижение частоты заболеваний, вызываемых пневмококком, но и вытеснение штаммов, входящих в состав используемой в стране вакцины [27], а также замещение их другими, нередко антибиотикорезистентными [28], в частности мультирезистентным и вирулентным штаммом Taiwan19F-14/ST320 [29].

В последние годы в литературе появились работы, оценивающие изменения заболеваемости острым средним отитом после введения антипневмококковой вакцинации. В масштабном исследовании X. Zhou и соавт. [30], проведенном в США, оценены результаты антипневмококковой иммунизации за периоды применения ПКВ-7 (2001–2009 гг.) и ПКВ-13 (2011–2013 гг.). Оценка эффективности иммунизации проведена по амбулаторной обращаемости по поводу острого среднего отита. Установлено, что значительное сокращение числа обращений детей младше 5 лет было зарегистрировано после внедрения вакцины ПКВ-13 по сравнению с периодами до иммунизации и во время применения ПКВ-7, причем максимальное сокращение заболеваемости отмечалось у детей младше 2 лет. Внедрение обязательной антип-

невмококковой вакцинации детей младше 2 лет привело к сокращению заболеваемости острым средним отитом не только детей, но и взрослых [31], к возникновению первого отита в более позднем возрасте [32], а также к уменьшению числа детей с острым отитом, которым потребовалась тимпанотомия [33].

Мы провели оценку динамики заболеваемости острым средним отитом по уровню госпитализации в детское ЛОР-отделение, т.е. оценили число среднетяжелых и тяжелых форм заболевания. В нашем исследовании отмечены ежегодный рост числа детей, госпитализированных по поводу острого среднего отита, и тенденция к снижению заболеваемости среди детей младше 3 лет на протяжении 2018 г. Однако при рассмотрении динамики заболеваемости за весь анализируемый период (с 2012 по 2018 г.) прослеживаются ее заметные колебания со значительными подъемами в 2013 и 2016 г. и снижениями в 2012 и 2015 г. во всех возрастных группах. Это может быть обусловлено как эпидемическими подъемами заболеваемости респираторно-вирусными инфекциями, так и естественными колебаниями числа случаев острого среднего отита в популяции [31]. Поэтому снижение заболеваемости у детей младше 3 лет в 2018 г. вряд ли можно считать результатом вакцинации.

Таким образом, статистический анализ продемонстрировал неуклонный рост заболеваемости острым средним отитом среди детей. Эпидемиологический эффект антипневмококковой вакцинации, в отличие от такового в исследованиях с аналогичным дизайном [26, 30, 32], не зарегистрирован. Это может быть обусловлено различными причинами, в том числе недостаточным уровнем привитости детского населения вплоть до 2018 г., что обязывает активизировать работу педиатрической службы в данном направлении.

Заболеваемость острым средним отитом определяется взаимодействием множества факторов. Учитывая опыт многолетнего использования антипневмококковой вакцинации другими странами, проблема борьбы с пневмококковыми инфекциями у детей требует дальнейших исследований с изучением изменений микрофлоры, вызывающей случаи острого среднего отита, динамики ее антибиотикоустойчивости, сопоставления с напряженностью антипневмококкового иммунитета у детей. В дальнейшем предполагается провести сопоставление заболеваемости острым средним отитом с уровнем привитости детей в регионе.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Котов Р.В., Рахманова И.В., Шеламова В.Н., Матроскин А.Г., Морозов С.Л., Милева О.И. Варианты патологических изменений полости носа и носоглотки у недоношенных детей в первом полугодии жизни по данным современной эндоскопии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(6): 51–54. [Kotov R.V., Rakhmanova I.V., Matroskin A.G.,

Shelamova V.N., Morozov S.L., Mileva O.I. Modern endoscopy: variants of pathological changes in the nasal cavity and nasopharynx in premature infants during the first six months of life. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(6): 51–54 (in Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-51-54

2. Venekamp R.P., Sanders S.L., Glasziou P.P., Del Mar C.B., Rovers M.M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 23–26. DOI: 10.1002/14651858.cd000219.pub4
3. Бойко Н.В. Головокружение в практике врача. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2005; 105(1): 74–77. [Boiko N.V. Vertigo in medical practice. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry) 2005;105(1): 74–77 (in Russ.)]
4. Бойко Н.В., Кунельская Н.Л. Феномен мобильного третьего окна. *Вестник оториноларингологии* 2016; 81(3): 69–74. Boiko N.V., Kunel'skaya N.L. The phenomenon of mobile third window. *Vestnik otorinolaringologii* 2016; 81(3): 69–74. (in Russ.) DOI: 10.17116/otorino201681369-74
5. Красножон В.Н., Андреева И.Г., Мамлеев Р.Н., Евдокимова А.Д. Анализ причин развития осложненных форм острого среднего отита у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(5): 202–206. [Krasnozhen V.N., Andreeva I.G., Mamleev R.N., Evdokimova A.D. Analysis of causes of developing complicated forms of acute otitis media in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(5): 202–206. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-202-206
6. McWilliams C.J., Goldman R.D. Update on acute otitis media in children younger than 2 years of age. *Canadian Family Physician* 2011; 57(11): 1283–1285.
7. Usonis V., Jackowska T., Petraitienė S., Sapala A., Neculau A., Stryjewska I. et al. Incidence of acute otitis media in children below 6 years of age seen in medical practices in five East European countries. *BMC pediatrics* 2016; 16(1): 108–116. DOI: 10.1186/s12887-016-0638-2
8. Otsuka T., Kitami O., Kondo K., Ota H., Oshima S. et al. Incidence Survey of Acute Otitis Media in Children in Sado Island, Japan—Sado Otitis Media Study (SADOMS). *PLoS ONE* 2013; 8(7): e68711. DOI: 10.1371/journal.pone.0068711
9. Joki-Erkkilä V.P., Laippala P., Pukander J. Increase in paediatric acute otitis media diagnosed by primary care in two Finnish municipalities—1994–5 versus 1978–9. *Epidemiol Infect* 1998; 121(3): 529–534. DOI: 10.1017/s0950268898001575
10. Prymula R., Peeters P., Chrobok V., Kriz P., Novakova E., Kaliskova E. et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367(9512): 740–748. DOI: 10.1016/s0140-6736(06)68304-9
11. Козлов Р.С., Муравьев А.А., Щербakov М.Е., Родникова В.Ю., Романенко В.В., Сафьянов К.Н. и др. Исследование распространенности в России острого среднего отита у детей в возрасте от 0 до 5 лет (PAPIRUS-AOM). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2017; 19(2): 116–120. [Kozlov R.S., Muravyev A.A., Scherbakov M.E., Rodnikova V.Yu., Romanenko V.V., Safianov K.N. et al. Study to assess incidence of acute otitis media in children under 5 years of age in Russia (PAPIRUS-AOM). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2017; 19(2): 116–120 (in Russ.)]
12. Гуров А.В., Левина Ю.В., Гусева А.Л., Елчуева З.Г., Ефимова С.П., Гордиенко М.В. Микробиологические и клинические особенности острого среднего отита. *Вестник оториноларингологии* 2018; 83(1): 36–39. [Gurov A.V., Levina Yu.V., Guseva A.L., Elchueva Z.G., Efimova S.P., Gordienko M.V. The specific microbiological and clinical features of acute otitis media. *Vestnik otorinolaringologii* 2018; 83(1): 36–39 (in Russ.)] DOI: 10.17116/otorino201883136-39
13. Протасова И.Н., Домрачева С.В., Волкова О.Ю., Каленский В.А., Перьянова О.В., Веселова О.Ф. и др. Этиологическая роль мультирезистентных *Streptococcus pneumoniae* при остром среднем гнойном отите у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2017; 96(6): 92–98. [Protasova I.N., Domracheva S.V., Volkova O.Yu., Kalenskij V.A., Peryanjva O.V., Veselova O.F. et al. Etiological role of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* in acute purulent otitis media in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* (Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky) 2017; 96(6): 92–98 (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-92-98
14. Cattoir V., Merabet L., Legrand P., Soussy C.-J., Leclercq R. Emergence of a *Streptococcus pneumoniae* isolate resistant to streptogramins by mutation in ribosomal protein L22 during pristinamycin therapy of pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(5): 1010–1012. DOI: 10.1093/jac/dkm041
15. Taylor S., Marchisio P., Vergison A., Harriague J., Hausdorff W.P., Haggard M. Impact of pneumococcal conjugate vaccination on otitis media: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2012; 54(12): 1765–73. DOI: 10.1093/cid/cis292
16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. №125н «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям». <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-21032014-n-125n> [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 21, 2014 No.125n «On the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications» (in Russ.)]
17. Pneumococcal vaccines. WHO position paper – 2012 – Recommendations. *Vaccine*. 2012; 30(32): 4717–4718. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.04.093
18. Brooks L.R.K., Mias G.I. *Streptococcus pneumoniae*'s Virulence and Host Immunity: Aging, Diagnostics, and Prevention. *Front Immunol* 2018; 9: 1366. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01366
19. Klugman K.P. Contribution of vaccines to our understanding of pneumococcal disease. *Philos Trans R Soc Lond Ser B: Biol Sci* 2011; 366(1579): 2790–2798. DOI: 10.1098/rstb.2011.0032
20. Durando P., Faust S.N., Fletcher M., Krizova P., Torres A., Welte T. Experience with pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (conjugated to CRM197 carrier protein) in children and adults. *Clin Microbiol Infect* 2013; 10 (suppl 1): 1–9. DOI: 10.1111/1469-0691.12320
21. Fitzwater M.G., Chandran A., Santosham M., Johnson H.L. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(5): 501–508. DOI: 10.1097/inf.0b013e31824de9f6
22. Kyaw M., Lynfield R., Schaffner W., Craig A.S., Hadler J., Reingold A. et al. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006; 354(14): 1455–1463. DOI: 10.1056/nejmoa051642
23. Lucero M.G., Dulalia V.E., Nillos L.T., Williams G., Parreño R.A., Nohynek H., Riley I.D., Makela H. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD004977. DOI: 10.1002/14651858.cd004977.pub2
24. Amare A.T., Kebede Z.T., Welch H.D. Epidemiology of bacterial meningitis in children admitted to Gondar University Hospital in the post pneumococcal vaccine era. *Pan Afr Med J* 2018; 31: 193. DOI: 10.11604/pamj.2018.31.193.10254
25. Lindstrand A., Bennet R., Galanis I., Blennow M., Ask L.S., Dennison S.H. et al. Sinusitis and pneumonia hospitalization after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2014; 134(6): 1528–1536. DOI: 10.1542/peds.2013-4177

26. Lau W.C.Y., Bielicki J., Tersigni C., Saxena S., Wong I.C.K., Sharland M., Hsia Y. All-cause pneumonia in children after the introduction of pneumococcal vaccines in the United Kingdom: A population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019. DOI: 10.1002/pds.4770
27. Koelman D.L.H., Brouwer M.C., van de Beek D. Resurgence of pneumococcal meningitis in Europe and Northern America. *Clin Microbiol Infect* 2019. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.04.032
28. Kim L., McGee L., Tomczyk S., Beall B. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in pre- and post-conjugate vaccine eras: a United States Perspective. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29(3): 525–552. DOI: 10.1128/cmr.00058-15
29. Setchanova L., Alexandrova A., Pencheva D., Sirakov I., Mihova K., Kaneva R., Mitov I. Rise of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* clones expressing non-vaccine serotypes among children following introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Bulgaria. *J Glob Antimicrob Resist* 2018; 15: 6–11. DOI: 10.1016/j.jgar.2018.05.012
30. Zhou X., de Luise C., Gaffney M., Burt C.W., Scott D.A., Gatto N., Center K.J. National impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on ambulatory care visits for otitis media in children under 5 years in the United States. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019; 119: 96–102. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.01.023
31. Littorin N., Ahl J., Udden F., Resman F., Riesbeck K. Reduction of *Streptococcus pneumoniae* in upper tract cultures and a decrease in incidence of related acute otitis media following introduction of childhood pneumococcal conjugate vaccines in Swedish country. *BMC Infect Dis* 2016; 16(1): 407. DOI: 10.1186/s12879-016-1750-5
32. Fortanier A., Venekamp R.P., Hoes A.W., Schilder A.G.M. Does pneumococcal conjugate vaccination affect onset and risk of first acute otitis media and recurrences? A primary care-based cohort study. *Vaccine* 2019; 37(11): 1528–1532. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.01.064
33. Ziv O., Kraus M., Holcberg R., Dinur A.B., Kordeluk S., Kaplan D., et al. Acute otitis media in infants younger than two months of age: Epidemiologic and microbiologic characteristics in the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019; 119: 123–130. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.01.031

Поступила: 02.07.19

Received on: 2019.07.02

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.