

## ОБЗОРЫ

УДК 615.035.4

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.3.18 EDN: GRGGTC

**ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: ПУТИ РЕШЕНИЯ ГЛОБАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМЫ**© Муравьев А.А.<sup>1</sup>, Бекезин В.В.<sup>1</sup>, Козлова Л.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Смоленская областная клиническая больница», 214019, Смоленск, ул. Маршала Конева, 30в*Резюме*

**Цель.** Провести анализ результатов научных исследований, систематических обзоров и мета-анализов по проблеме эпидемиологии, современных аспектов терапии и специфической вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в детской популяции.

**Методика.** Сбор и оценка результатов основных научных исследований по проблеме пневмококковой инфекции у детей с использованием баз данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Medscape (<https://www.medscape.com/>), глубина поиска – 2014-2023 гг.

**Результаты.** *S. pneumoniae* является наиболее частым инфекционным возбудителем в детской популяции и обладает очень сложной структурой, из-за чего выделяют более 100 серотипов. Пневмококковая инфекция (ПИ) может проявляться в различных нозологических формах – бессимптомным носительством, неинвазивными и инвазивными формами. В тоже время пневмококк приобретает антимикробную резистентность (АМР) к многим препаратам, применяемым в рутинной практике, что затрудняет лечение пациентов, увеличивает длительность больничного листа (как детского, так и для родителей), учащаются случаи госпитализации и возрастает риск летальных исходов. В связи с чем специфическая вакцинопрофилактика ПИ приобретает очень важное значение. Однако, было установлено, что при длительном и широком применении пневмококковой вакцины увеличивается риск замещения вакцинных серотипов на невакцинные, что потенциально способствует риску увеличения частоты ПИ среди детей. В статье описываются основные нозологические формы ПИ, а также её сдерживания механизмы в детской популяции.

**Заключение.** Пневмококковая инфекция является вакцинууправляемой, однако в связи с процессом замещения серотипов, а также приобретения АМР, необходимо проведение междисциплинарной работы по мониторингу спектра циркулирующих серотипов *S. pneumoniae*, контроль за уровнем АМР к основным препаратам, применяемым в рутинной практике, а также широкий охват вакцинацией и разработка и внедрение новых пневмококковых вакцин.

*Ключевые слова:* дети, пневмококковая инфекция, серотипы *S. pneumoniae*, антимикробная терапия, антимикробная резистентность, пневмококковые вакцины

## PNEUMOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN: WAYS TO SOLVE THE GLOBAL PROBLEM

Muravyev A.A.<sup>1</sup>, Bekezin V.V.<sup>1</sup>, Kozlova L.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk regional hospital, 30v, Marshala Koven St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** To analyze the results of scientific investigations, systematic reviews and meta-analysis in epidemiology, modern ways of treatment and specific prophylaxis of pneumococcal infection in children.

**Methods.** Collection and estimation the main results of scientific investigations in pneumococcal infection in children using databases PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Medscape (<https://www.medscape.com/>), search depth – 2014-2023 years.

**Results.** *S. pneumoniae* is the most frequent bacterial agent in children, due to complex structure of the bacterial cell there are more 100 serotypes. Pneumococcal infection (PI) can be manifested in different nosology – healthy carriage, non-invasive and invasive forms. *S. pneumoniae* acquire antimicrobial

resistance to different agents, which are used in routine practice, and AMR can complicate the treatment, extent the time of sick leave, increase the frequency of hospitalization, increase the frequency of mortality. Pneumococcal vaccination is acquiring more importance. But in a case of long-term and wide usage of pneumococcal vaccine the risk of vaccine serotypes replacement is elevated, which can lead to growing the incidence of PI in children. In this article we describe the main nosological entities of PI and mechanisms to prevent it in population of children.

**Conclusion.** Pneumococcal infection is a vaccine-preventable disease, but because of replacement of serotypes and AMR, it is necessary to organize the interdisciplinary work in epidemiological monitoring of *S. pneumoniae* serotypes, AMR control, provide a wide coverage of vaccination and organize a new pneumococcal vaccines development and its implementation.

**Keywords:** children, pneumococcal infection, *S. pneumoniae* serotypes, antimicrobial therapy, antimicrobial resistance, pneumococcal vaccines

## Введение

Пневмококковая инфекция (ПИ) является лидирующим фактором заболеваемости и смертности бактериальной этиологии в детской популяции, наиболее часто она встречается в странах с низкими и средними доходами. Следует отметить, что внедрение в рутинную практику пневмококковых вакцин способствовало значительному снижению ПИ в популяции вакцинированных и не вакцинированных. Это достигалось путем снижения циркуляции вакцинных серотипов *S. pneumoniae* в носоглотке среди детей, получивших пневмококковую вакцину, что препятствовало передаче серотипов при близком контакте не вакцинированными лицами [9].

По оценкам экспертов ПИ ответственна за более чем 1 млн. летальных исходов в год [43, 44]. Инфекции нижних дыхательных путей по-прежнему остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности детей в возрасте до пяти лет, и в 2017 г. они стали причиной более 800 тысяч летальных исходов [39]. Что прежде всего связано с антимикробной резистентностью пневмококка к основным препаратам, применяемым в рутинной практике, а также с процессами замещения вакцинных серотипов на невакцинные. Зачастую получить достоверные данные об эпидемиологии ПИ не представляется возможным, поскольку данное заболевание маскируется другими диагнозами, например ОРВИ, что делает эпидемиологические наблюдения за *S. pneumoniae* крайне актуальными и востребованными.

В настоящее время существует проблема недостаточно эффективной диагностики, нерационального применения АМП и вакцинопрофилактики. Это приводит к селекции резистентных штаммов *S. pneumoniae*, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), с другой – к недостаточному покрытию населения пневмококковыми вакцинами. Появление новых АМП и вакцин, эффективных в отношении пневмококка, отсрочены по времени, что потенциально может привести к пост-антибиотической эре, когда лечение инфекционных болезней будет представлять собой огромную проблему [10, 20, 34].

Для эффективной антимикробной фармакотерапии необходим постоянный мониторинг уровня АМР *S. pneumoniae*, совершенствование алгоритмов диагностики ПИ и протоколов антимикробной терапии, а для профилактики ПИ – эпидемиологический мониторинг спектра циркулирующих серотипов пневмококка в детской и взрослой популяциях, а также приверженность специалистов практического здравоохранения к назначению пневмококковых вакцин пациентам. Вышесказанное ещё раз подтверждает, что выбор оптимальной антимикробной терапии и профилактики ПИ требует комплексного подхода.

Учитывая тот факт, что ПИ является вакциноуправляемой, то, применение пневмококковых вакцин является стратегическим вопросом для мирового здравоохранения. Следует отметить, что покрытие пневмококковыми вакцинами среди детей колеблется около 80-85% [1]. Исторически, пневмококковые вакцины способствовали не только снижению частоты носительства и развития различных форм ПИ, но и снижению уровня АМР в популяции детей и взрослых [18].

## Методика

Проведены сбор и оценка результатов основных исследований, систематических обзоров и мета-анализов по проблеме эпидемиологии, терапии и специфической вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в детской популяции в мире. В качестве основных источников

информации использовались базы данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) и Medscape (<https://www.medscape.com/>). Глубина поиска составила 9 лет (с 2014 по 2023 г.), преимущество отдавали результатам научных публикаций на английском языке.

## Результаты исследования

*S. pneumoniae* представляет собой ведущую причину развития инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП), приводящих к летальным исходам в детской популяции в мире. Помимо ИНДП, пневмококк ответственен за развитие менингита, менингоэнцефалита и бактериемии – инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ), которая также может служить причиной летальных исходов [38].

Известно более 100 серотипов *S. pneumoniae*, которые могут колонизировать верхние дыхательные пути (ВДП). Дети являются резервуаром [8]. Носительство пневмококка – это динамический процесс с последовательными эпизодами появления микроорганизма на слизистой ВДП, колонизации и очищения. В восточных странах частота бессимптомного носительства среди детей в возрасте до двух лет варьирует от 30 до 62%. Установлено, что *S. pneumoniae* из ВДП может попасть в другие ткани и органы, вызывая тем самым различные нозологии – острый средний отит, пневмонию, бактериемию и менингит [37, 41, 45]. Нозологии ПИ по тяжести заболевания и частоте встречаемости в детской популяции представлены на рис. 1.

Следует отметить, что носо- и ротоглотка детей в возрасте до двух лет является основным резервуаром пневмококка и источником для его передачи. Считается, что высокий уровень носительства пневмококка ассоциируется с передачей инвазивных серотипов *S. pneumoniae* от детей в другие возрастные группы [15]. К тому же дети находятся в группе риска по развитию ПИ, в особенности ОСО [18]. Было установлено, что порядка 80% детей к третьему году жизни хотя бы раз переболели ОСО, а от 30 до 45% из них – имели два или более эпизода [25]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире регистрируется около 51 тысяч летальных исходов, связанных с осложнениями ОСО (например, интракраниальными инфекциями), среди детей в возрасте до пяти лет [42]. В тоже время, было установлено, что *S. pneumoniae* может запустить целый каскад реакций, приводящий к развитию полимикробной инфекции [12], а пенициллин-резистентный *S. pneumoniae* является самой главной причиной терапевтических неудач при лечении повторных эпизодов ОСО, а наиболее частыми серотипами пневмококка, связанными с данной нозологией, в настоящее время являются 19F, 23F, 14, 6B, 6A, 19A и 9V [21].

Что же касается внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии, то эпидемиология данной нозологии различается в зависимости от страны. По данным ВОЗ около 15% от всех летальных исходов приходится на внебольничную пневмонию во всем мире, а на долю *S. pneumoniae* – около 11%. Примерно 1 из 500 детей в возрасте до пяти лет с внебольничной пневмонией госпитализируется [30]. Что ещё раз доказывает важное экономическое и социальное значение пневмококковой пневмонии среди детей.

В США частота встречаемости пневмококковой пневмонии находится в районе 5-15%, а в других странах этот процент значительно выше, что связано как с охватом вакцинации от *S. pneumoniae*, так от спектра циркулирующих серотипов. В Испании в настоящее время отмечается снижение уровня пневмонии, вызванной вакцинными серотипами *S. pneumoniae*, однако микробиологический анализ показал, что невакцинный серотип 8 наиболее часто вызывает данную нозологию у детей [14]. Доказано, что целый ряд факторов, таких как вирус гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус и коронавирусы, наиболее часто встречаются у детей с внебольничной инфекцией, что, вероятно, связано с запуском механизмов, способствующих присоединению вторичной бактериальной инфекции [23].

ИПИ представляет собой самую тяжёлую форму и возможна в следующих нозологиях – бактериемия, менингит и менингоэнцефалит. ИПИ не так сильно распространена, как неинвазивные формы, однако обладает высоким риском летальности (до 10% при менингитах и 15% при бактериемии), а у выздоровевших могут развиваться тяжелые осложнения. Более того, широкое использование эмпирической антимикробной терапии и отсутствие достаточного времени на проведение качественной микробиологической диагностики приводят к недостаточной оценке состояния ПИ в детской популяции [7]. При сравнении частоты заболеваемости и смертности от ИПИ в группе детей младшего возраста в период до внедрения пневмококковой вакцинации и в период после внедрения, то не обнаружено значительной разницы в длительности госпитализации детей или в частоте развития осложнений, однако, отмечалось значительное снижение частоты встречаемости серотипа 3 – с 10,4 до 6,9 случаев на 100 000 населения. Серотип

3 по-прежнему остаётся одним из важных возбудителей ИПИ у детей в всём мире даже несмотря на то, что входит в состав ПКВ-13, поскольку вакцинация недостаточно эффективна в отношении него [29]. Что ещё раз доказывает необходимость дальнейших исследований по изысканию новых вакцин, поскольку значительно увеличивается риск развития ПИ невакцированными серотипами.

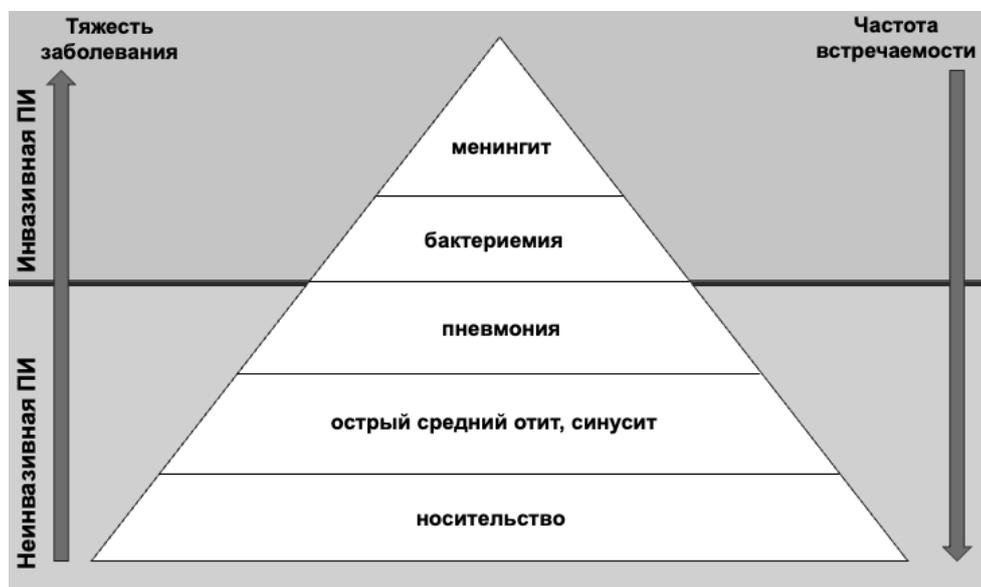


Рис. 1. Нозологические формы пневмококковой инфекции по тяжести заболевания и частоте встречаемости

Антимикробная резистентность *S. pneumoniae*. Не смотря на наличие опции в виде вакцинопрофилактики, бактериальные инфекции ВДП, в частности ОСО, – самая частая нозология в популяции детей, по поводу которой выписывают антибиотики, а наличие АМР – является экономическим бременем для системы здравоохранения мира [16, 19]. Одной из возможных стратегий снижения уровня АМР является снижение длительности курса антимикробных препаратов. Данные клинических исследований показывают отсутствие различия в исходах терапии пациентов с ОСО пневмококковой этиологии короткими и стандартными курсами антимикробной терапии [21].

В целом картина с уровнем АМР пневмококка достаточно благополучная. К большинству известных антимикробных препаратов, применяемых в рутинной практике, изоляты пневмококка чувствительны (Ч), либо обладают низким уровнем чувствительности при повышенной экспозиции (У), лишь в редких случаях – резистентные (Р). Уровень АМР является очень актуальной проблемой, поскольку она приобрела глобальный характер, а воздействие на эффекты устойчивости к антимикробным препаратам являются экономически затратными для системы здравоохранения. Из-за АМР снижается эффективность терапии, используются антибиотики второй линии, увеличивается продолжительность больничного листа, увеличивается частота госпитализаций и возможных летальных исходов, что в свою очередь увеличивает нагрузку на систему здравоохранения, а также ведёт к неизбежной смене протоколов лечения.

Широкое применение макролидов явилось пусковым фактором глобального распространения АМР *S. pneumoniae* к данной группе препаратов, а уровень Р колеблется от 10 до 90%, причём наибольший уровень устойчивости наблюдается у серотипа 19А [35].

В различных странах уровень АМР *S. pneumoniae* отличается. Так, согласно результатам исследования, проведенного в Индии, среди пациентов с ИПИ наиболее часто встречались Р штаммы к пенициллину, эритромицину, хлорамфениколу, а штаммы с МЛУ – в 9% [28]. В Китае – наиболее часто циркулируют серотипы 19А, 19F, 14, 23F и 6В с максимальным уровнем резистентности к цефураксиму, цефаклору и эритромицину [31]. В Испании при анализе серотипового состава и уровня АМР было выявлено, что серотипы 14, 24F и 23В ассоциированы с резистентностью к пенициллину, а серотипы 11, 14 и 19А – к цефотаксиму.

По ряду исследований выявлено, что штаммы *S. pneumoniae* чувствительны к ванкомицину, ланезолиду, респираторным фторхинолонам и эртапенему и обладают низкой чувствительностью к эритромицину, клиндамицину и тетрациклину [33].

Но несмотря на это, по-прежнему сохраняют эффективность парентеральное введение высоких доз пенициллинов для лечения пневмонии и бактериемии, перорально аминопенициллинов для лечения ОСО и синусита, а также введение третьего поколения цефалоспоринов для лечения пневмококковых менингитов [36].

Наличие АМР к основным антимикробным препаратам, используемым в рутинной практике, к глобальному и локальному мониторингу уровня устойчивости *S. pneumoniae* с целью оптимального выбора лечения пневмококковой инфекции. Специфическая вакцинопрофилактика ПИ у детей. Новая эра специфической вакцинопрофилактики ПИ началась в 2000 г., когда в США внедрили 7-валентную конъюгированную пневмококковую вакцину (ПКВ-7), которая способствовала резкому снижению ИПИ в детской популяции. Однако, через непродолжительное время уровень ИПИ стал снова подниматься, что было связано с тем, что невакцинный серотип 19А стал чаще вызывать данную тяжелую нозологию [40]. В 2010-2011 годах в странах Европейского союза произошло знаковое событие – в национальные календари профилактических прививок внедрили 10- и 13-валентную конъюгированные пневмококковые вакцины (ПКВ-10 и ПКВ-13), заместив ПКВ-7. Данные программы вакцинации значительно снизили частоту встречаемости ИПИ как в популяции вакцинированных, так и не получивших данную вакцину. Однако с течением времени стали появляться данные, свидетельствующие о том, что уровень ИПИ снова стал увеличиваться прежде всего из-за невакцинных серотипов *S. pneumoniae* [17, 24, 38].

Однако следует помнить, что широкий охват вакцинацией приводит к эффекту замещения вакцинных серотипов на невакцинные. Ряд мета-анализов, систематических обзоров, результаты многоцентровых исследований показывают неизбежность данного процесса как в популяции детей, так взрослых, например, повышение частоты встречаемости уникальных серотипов ПКВ-13 после внедрения ПКВ-7 или повышение частоты встречаемости серотипов, уникальных для ППВ-23 после внедрения ПКВ-13). Однако этот процесс имеет географические различия, так, например, циркулирующие серотипы значительно отличаются в Великобритании и странах Европейского союза и США, когда невакцинные серотипы в Европе встречаются преимущественно у лиц старшего возраста, а в США – значительно чаще у детей младшего возраста [11, 13, 24, 26].

В Испании было выявлено, что у здоровых носителей циркуляция вакцинных серотипов пневмококка находится на уровне 14,4%, а наиболее часто встречаются серотипы 23В, 11А, 10А, 35В/Ф и 23А, обладающие высоким уровнем антимикробной резистентности к пенициллину, эритромицину и триметоприм/сульфаметоксазолу. В тоже время, существуют географические особенности, так, например, в Индонезии уровень перекрываемости ПКВ-13 составляет около 55%, а уровень АМР среди невакцинных серотипов значительно ниже европейских. Эти данные подтверждают влияние широкого охвата пневмококковой вакцинации на уровень АМР невакцинных серотипов, что также согласуется с проведенным исследованием в Перу [5, 27].

Согласно данным мета-анализа, проведенного по научным публикациям о пневмококковой пневмонии у детей и её корреляции с назначением пневмококковой вакцины, ПКВ-10 и ПКВ-13 значительно снижают частоту госпитализации по поводу внебольничной пневмонии у детей в возрасте младше двух лет по сравнению с группой невакцинированных детей или привитых ПКВ-7. В тоже время, ПКВ-13 обладает таким же эффектом по сравнению с ПКВ-10 [46]. По данным исследования, проведенного в США, применение ПКВ-13 на протяжении почти 10 лет привело к снижению госпитализации с 55,6 до 23,3 на 100000 в детской популяции [32]. А у детей в возрасте младше 24 месяцев после внедрения в рутинную практику ПКВ-13 отмечается снижение на 17% и 31% госпитализаций по поводу клинически и радиографически подтвержденной пневмонии, соответственно [6].

Что же касается смертности от ПИ, то по данным ряда авторов, в возрасте младше одного года частота летальных исходов снизилась более чем на 14%, в возрасте детей младше пяти лет – почти на 10%, что также говорит о важности применения специфической вакцинопрофилактики [22].

## Заключение

Учитывая тот факт, что ПИ является вакциноуправляемой, то, вне всякого сомнения, для снижения частоты развития данной инфекции необходимо поддержание охвата вакцинации на

высоком уровне. Однако следует не забывать об эффекте замещения серотипов и, как следствие, возможным локальным вспышкам данного заболевания. В связи с этим на первое место необходимо вывести постоянный мониторинг циркулирующих серотипов пневмококка на национальном уровне с определением их АМР к основным антимикробным препаратам, применяемым в рутинной практике. Это позволит не только понимать о перекрываемости пневмококковых вакцин спектра серотипов в конкретном регионе и стране, что косвенно будет свидетельствовать об их потенциальной эффективности, но и оперативно получать информацию о возможном изменении терапевтической активности антибиотиков и, как следствие, о необходимости смены антимикробного препарата.

Для предотвращения распространения АМР экспертами ВОЗ был разработан Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, который был внедрён в системы здравоохранения множества стран мира [2]. Согласно Распоряжений Правительства Российской Федерации «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года» от 25 сентября 2017 г. № 2045-р и об утверждении «Стратегии развития иммунопрофилактики на следующие 15 лет» от 18 сентября 2020 года №2390-р, на территории нашей страны вопрос контроля инфекционных заболеваний, в том числе и ПИ, проводится на междисциплинарном уровне, охватывая все аспекты обучения специалистов в области здравоохранения, высококачественной микробиологической диагностики, контроль за рациональным назначением антимикробных препаратов, а также проведение мероприятий по специфической вакцинопрофилактике, включая разработку и внедрение новых вакцин [3, 4].

## Литература (references)

1. Брико Н.И., Коршунов В.А., Васильева И.А., Воробьева А.Д. Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых групп риска // Туберкулёз и болезни лёгких. 2020. – Т.98. №5. – С. 15-23. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-15-23> [Briko N.I., Korshunov V.A., Vasilyeva I.A., Vorobieva A.D. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. Tuberculosis and Lung Diseases. – 2020. – V.98, N5 – P.15-23. (In Russian)]
2. ВОЗ. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254884/9789244509760-rus.pdf> (дата обращения: 12.07.2023). [WHO. *Globalnyy plan deystviy po borbe s ustoychivostyu k protivomikrobnym preparatam*. Global action plan on antimicrobial resistance.]
3. Правительство Российской Федерации. План мероприятий на 2019-2024 годы по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года от 30 марта 2019 г. № 604-р [Электронный ресурс]. URL: <http://static.government.ru/media/files/1tce1cYNJ2ga4geXBLE2HpzaA0ZsAcsh.pdf> (дата обращения: 19.07.2023). [Government of the Russian Federation. *Plan meropriyatiy na 2019-2024 gody po realizatsii Strategii preduprezhdeniya rasprostraneniya antimikrobnoy rezistentnosti v Rossiyskoy Federatsii na period do 2030 goda ot 30 marta 2019 g.* Action plan on 2019-2024 for the realization of the Strategy of antimicrobial resistance in the Russian Federation on the period till 2030.]
4. Правительство Российской Федерации. Распоряжение Правительства Российской Федерации 18 сентября 2020 года №2390-р об утверждении «Стратегии развития иммунопрофилактики на следующие 15 лет» [Электронный ресурс]. URL: <http://static.government.ru/media/files/Zz7brckXMkAQTZHTA6ixAx1Y4lhYBEeM.pdf> (дата обращения: 01.08.2023). [Government of the Russian Federation. *Rasporyazhenie Pravitelstva Rossiyskoy Federatsii 18 sentyabrya 2020 goda №2390-r ob utverzhdenii «Strategii razvitiya immunoprofilaktiki na sleduyushchie 15 let*. Executive Order of the Government of the Russian Federation on validation of ‘Strategy of immunoprophylaxis development in following 15 years.]
5. Alfayate Miguélez S., Yague Guirao G, Sanz Mateo G et al. Impact of Pneumococcal Vaccination in the Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus pneumoniae in Healthy Children of the Murcia Region in Spain // Vaccines. – 2020. – V.9, N1 – P. 14.
6. Alicino C., Orsi A., Astengo M. et al. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis // Vaccine. – 2017. – V.35, N43. – P. 5776-5785.
7. Berical A. C., Harris D., Dela C. et al. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective // Annals of the American Thoracic Society. – 2016. – V.13, N6. – P. 933-944.
8. Ceyhan M., Karadag-Oncel E., Hascelik G. et al. Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in healthy children aged less than five years // Vaccine. – 2021. – V.39, N15. – P. 2041-2047.

9. Chan J., Lai J., Nguyen C. et al. Indirect effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage in children hospitalised with acute respiratory infection despite heterogeneous vaccine coverage: an observational study in Lao People's Democratic Republic // *BMJ Global Health*. – 2021. – V.6, N6. – P. e005187.
10. Cook M.A., Wright G.D. The past, present, and future of antibiotics // *Science Translational Medicine*. – 2022. – V.14, N657.
11. Corcoran M., Vickers I., Mereckiene J. et al. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in older adults in the post-PCV era. Has there been a herd effect? // *Epidemiology and Infection*. – 2017. – V.145, N11. – P. 2390-2399.
12. Dagan R., Pelton S., Bakaletz L. et al. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2016. – V.16, N4. – P. 480-492.
13. Desai S., Policarpio M., Wong K. et al. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in older adults from 2007 to 2014 in Ontario, Canada: a population-based study // *CMAJ Open*. – 2016. – V. 4, N3. – P. e545-e550.
14. Feldman C., Anderson R. Recent advances in the epidemiology and prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections // *F1000Research*. – 2020. – N9. – P. 338.
15. Fjeldhøj S., Laursen R., Larnkjær A. et al. Probiotics and carriage of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in Danish children, a double-blind randomized controlled trial // *Scientific Reports*. – 2018. – V.1, N1. – P. 15258.
16. Gavrilovici C., Spoială E., Miron I. et al. Acute Otitis Media in Children-Challenges of Antibiotic Resistance in the Post-Vaccination Era // *Microorganisms*. – 2022. – V.10, N8. – P. 1598.
17. Hanquet G., Krizova P., Valentiner-Branth P. et al. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination // *Thorax*. – 2019. – V.74, N5. – P. 473-482.
18. Hanquet G., Krizova P., Dalby T. et al. Serotype Replacement after Introduction of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in 10 Countries, Europe // *Emerging Infectious Diseases*. – 2022. – V.28, N1. – P. 137-138.
19. Hoberman A., Paradise J., Rockette H. et al. Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – V.375, N25. – P. 2446-2456.
20. Hutchings M. I., Truman A. W., Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future // *Current Opinion in Microbiology*. – 2019. – N51. – P. 72-80.
21. Jamal A., Alsabea A., Tarakme M. et al. Etiology, Diagnosis, Complications, and Management of Acute Otitis Media in Children // *Cureus*. – 2022. – V. 8, N.14 – e 28019.
22. Jimbo Sotomayor R., Toscano C., Sánchez Choez X. et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia hospitalization and mortality in children and elderly in Ecuador: Time series analyses // *Vaccine*. – 2020. – V.38, N45. – P. 7033-7039.
23. Kim G.-L., Seon S.-H., Rhee D. K. pneumoniae and *Streptococcus pneumoniae* vaccine // *Archives of Pharmacal Research*. – 2017. – V. 40, N8. – P. 885-893.
24. Ladhani S. N., Collins S., Djennad A. et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2018. – V. 18, N4. – P. 441-451.
25. Leung A. K. C., Wong A. H. C. Acute Otitis Media in Children // *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. – 2017. – V. 11, N1. – P. 32-40.
26. Lewnard J. A., Hanage W. P. Making sense of differences in pneumococcal serotype replacement // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2019. – V. 19, N6. – P. e213-e220.
27. Marnett C., Fabiano V., Daprai L. et al. A longitudinal study of streptococcus pneumoniae carriage in healthy children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2015. – V. 11, N4. – P. 811-817.
28. Manoharan A., Manchanda V., Balasubramanian S. et al. Invasive pneumococcal disease in children aged younger than 5 years in India: a surveillance study // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2017. – V.17, N3. – P. 305-312.
29. Martínez-Osorio J., García-García J., Moraga-Llop F. et al. Invasive pneumococcal disease in children under 60 months before and after availability of 13-valent conjugate vaccine // *Anales de Pediatría (English Edition)*. – 2022. – V.96, N6. – P. 501-510.
30. Mathur S., Fuchs A., Bielicki J. et al. Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review // *Paediatrics and International Child Health*. – 2018. – V.38, № sup1. – P.S66-S75.
31. Men W., Dong Q., Shi W., Yao K. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of invasive pneumococcal disease isolates from children in mainland China – a systematic review // *Brazilian Journal of Microbiology*. – 2020. – V.51, N2. – P. 665-672.

32. Olarte L., Barson W., Barson R. et al. Pneumococcal Pneumonia Requiring Hospitalization in US Children in the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era // *Clinical Infectious Diseases*. – 2017. – V.64, N12. – P. 1699-1704.
33. Perret C. Editorial: Emerging infections in children // *Frontiers in Pediatrics*. – 2023. – N11. – e. 1168697.
34. Rauch S., Jasny E., Schmidt K., Petsch B. et al. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – N9. – e. 1963.
35. Schroeder M. R., Stephens D. S. Macrolide Resistance in *Streptococcus pneumoniae* // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2016. – N6. – P. 98.
36. Specht M., García Gabarrot G., Mollerach M. von et al. Resistance to  $\beta$ -lactams in *Streptococcus pneumoniae* // *Revista Argentina de Microbiología*. – 2021. – V.53, N3. – P. 266-271.
37. Syrjänen R. K., Kilpi T., Kajjalainen T., Herva E., Takala A. Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Finnish Children Younger Than 2 Years Old // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2001. – V. 184, N4. – P. 451-459.
38. Troeger C., Blacker B., Khalil I. et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2018. – V.18, N11. – P. 1191-1210.
39. Troeger C. E., Khalil I., Blacker B. et al. Quantifying risks and interventions that have affected the burden of lower respiratory infections among children younger than 5 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2020. – V.20, N1. – P. 60-79.
40. Trück J., Thompson A., Morales-Aza B. Memory B cell response to a PCV-13 booster in 3.5 year old children primed with either PCV-7 or PCV-13 // *Vaccine*. – 2017. – V.35, N20. – P. 2701-2708.
41. Tvedskov E. S. F., Hovmand N., Benfield T., Tinggaard M. Pneumococcal carriage among children in low and lower-middle-income countries: A systematic review // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2022. – N115. – P. 1-7.
42. Vergison A., Dagan R., Arguedas A. et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2010. – V.10, N3. – P. 195-203.
43. Versluys K. A., Eurich D., Marrie T., Tyrrell G. Invasive Pneumococcal Disease and Long-Term Mortality Rates in Adults, Alberta, Canada // *Emerging Infectious Diseases*. – 2022. – V. 28, N8. – P. 1615-1623.
44. Wahl B., O'Brien K., Greenbaum A. et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15 // *The Lancet Global Health*. – 2018. – V. 6, N7. – P. e744-e757.
45. Wouters I., Van Heirstraeten L., Desmet S. et al. Nasopharyngeal *S. pneumoniae* carriage and density in Belgian infants after 9 years of pneumococcal conjugate vaccine programme // *Vaccine*. – 2018. – V.36, N1. – P. 1522.
46. Zhu X., Li X. Pneumococcal vaccine effect on hospitalisation rates of pneumonia in children: A metaanalysis // *International Journal of Clinical Practice*. – 2021. – V.75, N11. – P. e14739.

### Информация об авторах

Муравьев Александр Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alex.a.muravyev@gmail.com

Бекезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Козлова Людмила Вячеславовна – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель наук Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации, профессор-консультант ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». Email: milkozlova@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.05.2023

Принята к печати 28.09.2023