

Результаты исследования распространённости в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний

Р.С. Козлов¹, О.И. Кречикова¹, А.А. Муравьев¹, К.О. Миронов², А.Е. Платонов², Е.А. Дунаева², В.К. Таточенко³, М.Е. Щербаков⁴, В.Ю. Родникова⁵, В.В. Романенко⁶, К.Н. Сафьянов⁷ и группа исследователей PAPIRUS*

¹ НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

² ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

³ ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва, Россия

⁴ ЗАО «ГлаксоСмитКляйн», Москва, Россия

⁵ ОГБУЗ «Мурманская детская городская больница», Мурманск, Россия

⁶ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», Екатеринбург, Россия

⁷ ООО «АСКО-МЕД-ПЛЮС», Барнаул, Россия

Цель исследования. Оценить заболеваемость внебольничной пневмонией и острым средним отитом и изучить роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных нозологий у детей в возрасте до 5 лет в трех городах Российской Федерации (Барнаул, Екатеринбург, Мурманск).

Материалы и методы. На протяжении 12 месяцев проводилось исследование в рамках программы PAPIRUS (Prospective Assessment of Pneumococcal Infection in Russia), включающей многоцентровое проспективное клинко-эпидемиологическое исследование и проспектив-

ное когортное исследование по оценке заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП) и острым средним отитом (ОСО), а также изучение роли *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний у детей в возрасте до 5 лет в трех городах Российской Федерации.

Результаты. Заболеваемость внебольничными пневмониями (согласно определению ВОЗ) в год составила более 530 случаев на 100 000 детей в возрасте до 5 лет. Показатель заболеваемости ОСО (клинически диагностированным оториноларингологом) в когорте детей в возрасте до 5 лет, рассчитанный по методу

* О.Н. Шадрин, С.А. Гордеева – Мурманская областная клиническая больница им П.А. Баяндина, Мурманск; Я.В. Артамонова – Мурманская детская городская больница, Мурманск; Н.И. Гончаренко – КГБУЗ «Детская городская больница № 5, Барнаул»; С.Н. Толочко – КГБУЗ «Городская больница № 10, Барнаул»; Н.Н. Кузнецова – КГБУЗ «Городская детская инфекционная больница № 2, Барнаул»; И.Б. Шелковникова – КГБУЗ «Детская городская больница № 1, Барнаул»; М.Е. Зулинская – КГБУЗ «Городская больница №8, Барнаул»; С.В. Щербакова, Г.Н. Барышева – КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 9, Барнаул»; Н.В. Лукьяненко – Главный внештатный эпидемиолог Главного управления по здравоохранению и фармацевтической деятельности Алтайского края; Н.В. Хрисанова – ООО «АСКО-МЕД-ПЛЮС»; С.П. Хохлова – Главный педиатр управления здравоохранения г. Екатеринбурга; Т.В. Рожкова – ОГБУЗ «Детская клиническая больница № 9», Екатеринбург; Н.Н. Сбитнева – Центр «Мать и дитя», Екатеринбург; О.В. Аверьянов – ОГБУЗ «Детская клиническая больница № 11», Екатеринбург; А.В. Сомова – ФГБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Свердловской области».

человеко-лет (месяцев), составил 27,2 случая на 100 человеко-лет или 2,27 случаев на 100 человеко-месяцев.

Выводы. Заболеваемость ОСО и ВП среди детей до 5 лет в России является значительной проблемой здравоохранения, и пневмококк играет ведущую роль в развитии этих заболеваний. Внедрение современных конъюгированных

пневмококковых вакцин в программы иммунизации позволит значительно снизить заболеваемость данными нозологическими формами.

Ключевые слова: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, острый средний отит, внебольничная пневмония, конъюгированные пневмококковые вакцины, заболеваемость.

Incidence of Community-Acquired Pneumonia and Acute Otitis Media in Children 0–5 Years in Russia and Role of *S. pneumoniae* or *H. influenzae* in the Etiology of the Diseases

R.S. Kozlov¹, O.I. Krechikova¹, A.A. Muravyev¹, K.O. Mironov², A.E. Platonov², E.A. Dunaeva², V.K. Tatochenko³, M.E. Shcherbakov⁴, V.Y. Rodnikova⁵, V.V. Romanenko⁶, K.N. Safianov⁷ and Study Group «PAPIRUS»

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

³ Scientific Center of Children Health, Moscow, Russia

⁴ ЗАО «GSK», Moscow, Russia

⁵ Children City Hospital, Murmansk, Russia

⁶ Center of Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, Russia

⁷ LLC «ASCO-MED-PLUS», Barnaul, Russia

Objective. To estimate the incidence of community-acquired pneumonias and acute otitis media and the role of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* in these infections in children under 5 years.

Materials and Methods. Investigational program PAPIRUS (Prospective Assessment of Pneumococcal Infection in RUSSIA), which included multi-center prospective epidemiological study estimating the incidence of community-acquired pneumonia (CAP) and the role of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* in CAP and acute otitis media (AOM) in children 0-5 years of age in 3 Russian cities (Barnaul, Yekaterinburg and Murmansk) and the prospective multi-center observational cohort study evaluating the incidence of AOM in children under 5 years in the same cities had been performed during 12 months.

Results. The incidence of CAP (according to the WHO definition) in the center was more than 530 cases per 100 000 of children under 5 years. The incidence of AOM (confirmed by otolaryngologist) was 27.2 cases per 100 children-years or 2.27 cases on 100 children-months.

Conclusions. The incidence of AOM and CAP in children under 5 years of age in Russia is a significant public health problem, and *S. pneumoniae* plays a leading role in the development of these diseases. Implementing modern conjugated pneumococcal vaccines into National Immunization Program will significantly reduce the incidence of the diseases.

Key words: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, acute otitis media, community-acquired pneumonia, conjugated pneumococcal vaccines, morbidity.

Введение

Streptococcus pneumoniae и *Haemophilus influenzae* являются частыми представителями нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эти микроорганизмы являются ведущими возбудителями острых средних отитов (ОСО) и внебольничных пневмоний (ВП) в детском возрасте [1, 2], что представляет серьезную проблему для здравоохранения. Известно более 90 серотипов *S. pneumoniae* [3], распределение которых варьирует в

зависимости от географического региона, возраста и социального статуса пациентов, а также клинической формы заболевания [4]. Представители *H. influenzae* также по строению капсулы подразделяются на серотипы, среди которых наибольшей вирулентностью обладает серотип *b* (*Hib*), вызывающий пневмонию и менингит. Нетипируемая *H. influenzae*, наряду с пневмококком, является ведущим возбудителем ОСО.

С учетом наличия устойчивости у данных возбудителей к антибактериальным препаратам особую актуальность приобретает внедрение профи-

лактических мероприятий, наиболее эффективным среди которых является вакцинация.

В настоящее время во всем мире широко применяются вакцины против *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. До внедрения в практику вакцины против *Hib* частота заболевания *Hib*-менингитом составляла от 5 до 60 случаев на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет [5]. По некоторым оценкам, в глобальном масштабе в странах, где не используют пневмококковые вакцины, примерно 800 тыс. детей ежегодно умирают от пневмококковой инфекции [6].

В России зарегистрированы вакцины против пневмококковой инфекции и гемофильной инфекции типа *b*. Вакцинация против *Hib*-инфекции в Российской Федерации внесена в национальный календарь профилактических прививок, но применяется только для групп риска [7].

В 2014 году планируется введение в календарь профилактических прививок РФ вакцины против пневмококковой инфекции. Зная профилактическую эффективность вакцин, оцененную в клинических исследованиях, для прогнозирования влияния пневмококковых вакцин на заболеваемость острым средним отитом и внебольничными пневмониями (наиболее частыми нозологическими формами пневмококковой инфекции среди детского населения в возрасте до 5 лет) необходимо уточнить реальную ситуацию по заболеваемости данными нозологическими формами в РФ.

Для решения этой задачи в 2011 году была инициирована программа PAPIRUS, которая включает два эпидемиологических исследования с использованием различной методологии – проспективного клинико-эпидемиологического наблюдения и проспективного когортного исследования.

Цели и задачи. В рамках **проспективного клинико-эпидемиологического наблюдения** детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет в трех городах РФ предполагалось:

- оценить первичную заболеваемость рентгенологически подтвержденной внебольничной пневмонией с альвеолярной консолидацией (по определению ВОЗ);
- оценить роль *S. pneumoniae* в этиологии ОСО;
- определить серотипы *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, выделенных от пациентов с ОСО;
- оценить первичную заболеваемость любыми ВП с рентгенологическим подтверждением либо с положительным тестом ПЦР, либо выявленных бактериологическими методами *S. pneumoniae* и/или *H. influenzae*.

В рамках **проспективного когортного исследования** следовало оценить первичную заболеваемость (инцидентность) клинически диагностиро-

ванным и подтвержденным детским оториноларингологом ОСО среди детей в возрасте до 5 лет.

Дизайн исследования. Для изучаемых нозологических форм (ВП и ОСО) характерен различный профиль оказания медицинской помощи. При ВП до 95% детей в возрасте до 5 лет в России получают лечение в условиях стационара. При ОСО, напротив, в большинстве случаев лечение осуществляется в амбулаторных условиях. Кроме того, зачастую диагноз ОСО не устанавливается, а заболевание проходит под «маской» острой респираторной инфекции. Следовательно, для получения точных данных о заболеваемости этими нозологическими формами необходимо использовать методологию, позволяющую учесть данные факторы.

Для изучения заболеваемости и этиологии ВП в данном исследовании применялся метод проспективного наблюдения, включавшего регистрацию первичных случаев заболеваний на базе педиатрических стационаров, в которые осуществлялась госпитализация и лечение ВП в участвующих в исследовании городах (далее обозначается как «проспективное клинико-эпидемиологическое наблюдение «PAPIRUS»).

Для изучения этиологии ОСО, т. е. идентификация возбудителя, выделенного из *жидкости среднего уха* (ЖСУ) в рамках наблюдения «PAPIRUS» осуществлялось проспективное наблюдение на базе педиатрических ЛПУ, в которых выполняется тимпаноцентез и взятие образца жидкости из среднего уха (обычно в условиях стационара или специализированного консультативного амбулаторного приема). Однако для изучения показателя первичной заболеваемости ОСО (инцидентности) был выбран метод проспективного активного и пассивного наблюдения отобранной когорты детей (обозначается далее как «проспективное когортное исследование «PAPIRUS-АОМ»).

Клинико-эпидемиологическое наблюдение «PAPIRUS». Исследование проводилось в трех географически отдаленных городах Российской Федерации – в Мурманске, Екатеринбурге и Барнауле.

В каждом из трех городов к участию в исследовании были приглашены все педиатрические ЛПУ, в которые госпитализируются пациенты с диагнозом ВП.

Таким образом, система наблюдения позволяла регистрировать практически все случаи ВП, имевшие место в популяции детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, проживающих в данных городах.

Проспективное когортное исследование «PAPIRUS-АОМ». Для изучения реальной первичной заболеваемости ОСО (инцидентности) у детей до 5 лет проводилось проспективное попу-

ляционное когортное исследование. Исследование проводилось в тех же городах, что и клинико-эпидемиологическое наблюдение «PAPIRUS». Отбор когорты исследования осуществлялся методом случайной выборки из числа детей, наблюдающихся на педиатрических участках детских поликлиник. В настоящей публикации представлены результаты промежуточного анализа данных для г. Барнаула.

Этические вопросы. Исследование проводилось в соответствии с нормами Хельсинкской декларации и в соответствии с правилами *Надлежащей клинической практики* (GCP) и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика». Исследование было одобрено независимым этическим комитетом Смоленской государственной медицинской академии, а также региональными комитетами по этике.

Материал и методы

Определение случаев заболеваний в проспективном клинико-эпидемиологическом наблюдении «PAPIRUS»

Внебольничные пневмонии (ВП). ВП – это острое инфекционное заболевание легких, которое возникло во внебольничных условиях, либо в первые 48 часов (2 суток) с момента госпитализации.

Случай подозрения на ВП: ребенок, который был направлен в рентгенологическое отделение для выполнения *рентгенограммы грудной клетки* (РГК) в рамках клинической оценки фебрильного синдрома или острой респираторной инфекции, либо госпитализированный ребенок, которому РГК была выполнена в течение 2 дней до или в течение первых 2 дней после госпитализации в рамках клинической оценки фебрильного синдрома или острой респираторной инфекции.

Подтвержденный случай ВП определялся следующим образом: случай подозрения на ВП + наличие на рентгенограмме грудной клетки легочных инфильтратов (с альвеолярной консолидацией / плевральным выпотом), в соответствии с определением, предложенным Группой исследователей пневмококковых вакцин ВОЗ [8].

Вероятно бактериальная ВП: радиологически подтвержденный случай ВП либо с альвеолярной консолидацией / плевральным выпотом на рентгенографии грудной клетки, либо пневмония без консолидации с показателями С-реактивного белка (СРБ) > 40 мг/л.

Случай ВП с ПЦР-подтверждением: случай ВП + обнаружение в образце крови пациента ДНК *S. pneumoniae* или *H. influenzae*.

Острые средние отиты. Случай *клинически подтвержденного ОСО* (К-ОСО) определялся следующим образом: заболевание ребенка в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, у которого, по заключению детского оториноларинголога, имеются в наличии следующие критерии острого среднего отита:

– визуальные признаки изменения барабанной перепонки (т.е. покраснение, выбухание, потеря светового рефлекса); наличие выпота *жидкости среднего уха* (ЖСУ) по данным простой или пневматической отоскопии или микроскопии;

– также, по крайней мере, два из следующих клинических симптомов, появившихся в течение последних 5 дней до консультации: боль в ухе, выделение из уха, снижение/потеря слуха, лихорадка (аксиллярная температура $\geq 37,5$ °С), вялость, раздражительность, анорексия, рвота, диарея.

Случай бактериологически подтвержденного ОСО (Б-ОСО) определяется следующим образом: ребенок в возрасте от 6 месяцев до 5 лет включительно с К-ОСО, у которого при посеве ЖСУ определяется рост бактериальных патогенов, классически признанных возбудителями ОСО (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*).

Определение случаев заболевания в проспективном когортном исследовании «PAPIRUS-АОМ»

Данное исследование направлено на выявление новых случаев ОСО в когорте участников в возрасте до 5 лет в течение 12 месяцев наблюдения. Отбор участников проводился случайным образом.

Клинически подтвержденный диагноз ОСО (К-ОСО): диагноз, установленный детским оториноларингологом, при наличии, по крайней мере, одного из следующих диагностических критериев: визуальные признаки изменения барабанной перепонки (т.е. покраснение, выбухание, потеря светового рефлекса) и/или выпот ЖСУ (по данным простой или пневматической отоскопии или микроскопии); наличие, по крайней мере, двух из следующих признаков или симптомов: боль в ухе (оталгия), выделения из уха, снижение/потеря слуха, вялость, раздражительность, потеря аппетита, рвота, диарея, лихорадка (аксиллярная температура $\geq 38,0$ °С).

Организация системы наблюдения (надзора) на основе лечебных учреждений (клинико-эпидемиологическое наблюдение «PAPIRUS»).

Внебольничная пневмония. Демографические характеристики населения участвующих в исследовании городов приведены в табл. 1.

Таблица 1. Демографические характеристики населения участвующих в исследовании городов (на начало 2012 года)

Показатели	Мурманск	Екатеринбург	Барнаул
Общее население города	307 600	1 335 500	652 600
Когорта новорожденных в городе (за год)	3 529	15 214	9 149
Количество детей в возрасте до 5 лет, проживающих на исследуемой территории	17 317	83 768	42 693
Количество детей в возрасте до 5 лет, находящихся под наблюдением на исследуемой территории	17 317	83 768	42 693
Доля детей в возрасте до 5 лет, находящихся под наблюдением за случаями ВП на исследуемой территории, %	100	100	100

С целью коррекции сезонных колебаний заболеваемости ВП для расчета показателя заболеваемости были использованы данные, полученные в течение 12 месяцев наблюдения.

При идентификации пациента с подозрением на ВП родителям ребенка предлагали принять участие в исследовании, для чего они должны были подписать форму информированного согласия. В случае согласия родителей ребенку присваивался идентификационный номер участника, на него заводилась индивидуальная регистрационная карта и выполнялись процедуры, предусмотренные протоколом исследования:

- взятие образца крови для бактериологического исследования (гемокультура);
- взятие образца крови для количественного определения СРБ;
- сбор клинических данных;
- оцифровка рентгеновского снимка грудной клетки и передача эксперту для центральной расшифровки.

Количественное определение СРБ было выполнено во всех случаях подозрения на ВП, если это представлялось возможным. Количественный анализ СРБ выполнялся при помощи зарегистрированных наборов, имеющихся в центрах исследования.

В случае, если родители не предоставляли информированное согласие на участие в исследовании, использовалась только ограниченная анонимизированная информация о факте заболевания для расчета показателя заболеваемости.

Экспертное описание рентгеновских снимков. Все имевшиеся в наличии рентгеновские снимки грудной клетки пациентов с подозрением на внебольничную пневмонию, были оцифрованы при помощи фильм-сканера и переданы эксперту в НЦЗД РАМН для расшифровки и подтверждения диагноза ВП согласно критериям ВОЗ. Расшифровка снимков проводилась экспертом, имевшим опыт в интерпретации снимков согласно критериям ВОЗ.

Процедуры исследования в случае подозрения на ВП (и место их выполнения) показаны на рис. 1.

Острые средние отиты. Для изучения этиологии ОСО в исследование были приглашены педиатрические ЛПУ, в которых выполняется тимпаноцентез и взятие образца жидкости из среднего уха.

Тимпаноцентез не являлся процедурой данного исследования и выполнялся по рутинным клиническим показаниям.

Родителям пациентов с ОСО, соответствовавших критериям пригодности для участия в исследовании, у которых по рутинным показаниям был взят образец ЖСУ, предлагалось принять участие в исследовании, для чего они должны были подписать форму информированного согласия.

Образец ЖСУ отправлялся для выполнения анализа в местную бактериологическую лабораторию. Из истории болезни пациента собиралась клиническая информация о случае ОСО.

В случае выделения из образца ЖСУ *S. pneumoniae* или *H. influenzae* изолированная культура микроорганизма пересылалась в центральную лабораторию для верификации видовой принадлежности и определения серотипа *S. pneumoniae*.

Процедуры исследования на ОСО (и место их выполнения) показаны на рис. 2.

В табл. 2 указаны сроки наблюдения за ВП и ОСО в рамках проведения клинко-эпидемиологического наблюдения.

Верификация видовой принадлежности выделенных микроорганизмов. В локальной лаборатории проводилось выделение и идентификация возбудителя. Доставленный материал высевался на стандартизированные среды – кровяной агар с гентамицином для выделения пневмококка и на шоколадный агар с бацитрацином для выделения гемофильной палочки. Инкубация проводилась в термостате. После получения роста на питательных средах проводили идентификацию штаммов согласно стандартной методологии, которые затем посылались в центральную лабораторию (НИИАХ,

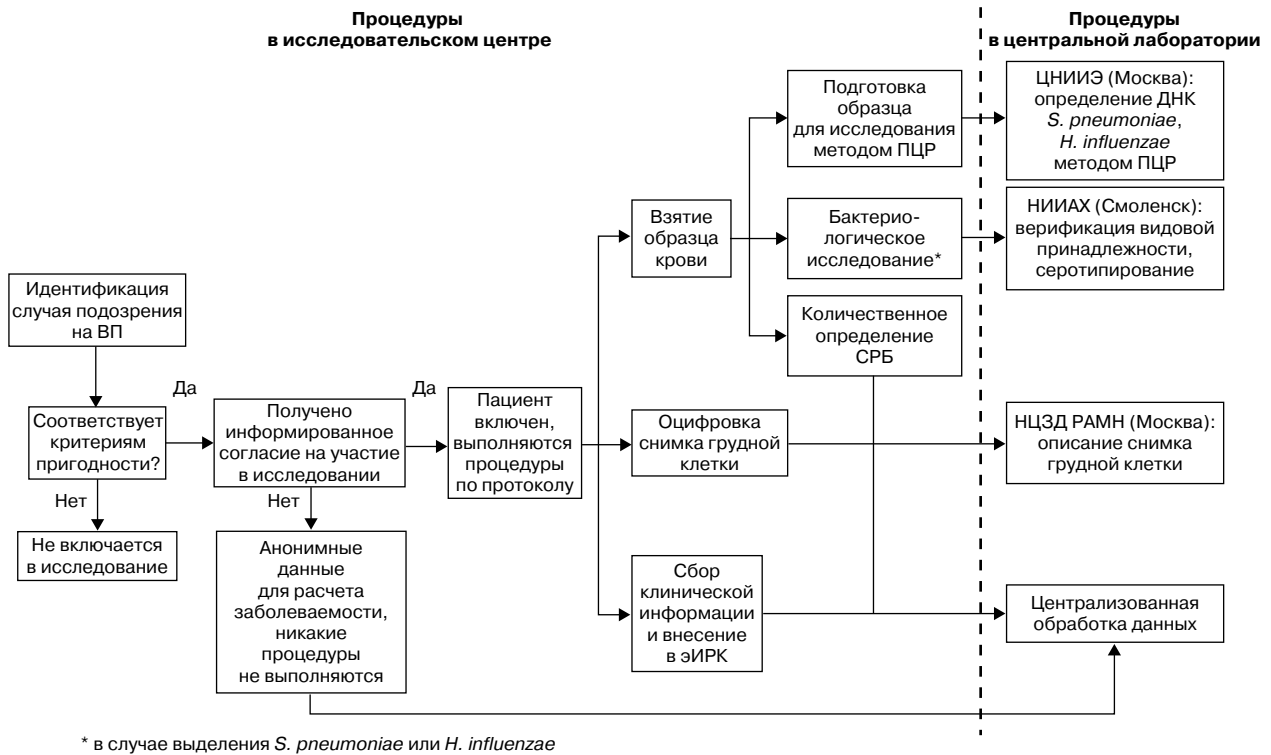


Рис. 1. Алгоритм действий при подозрении на внебольничную пневмонию

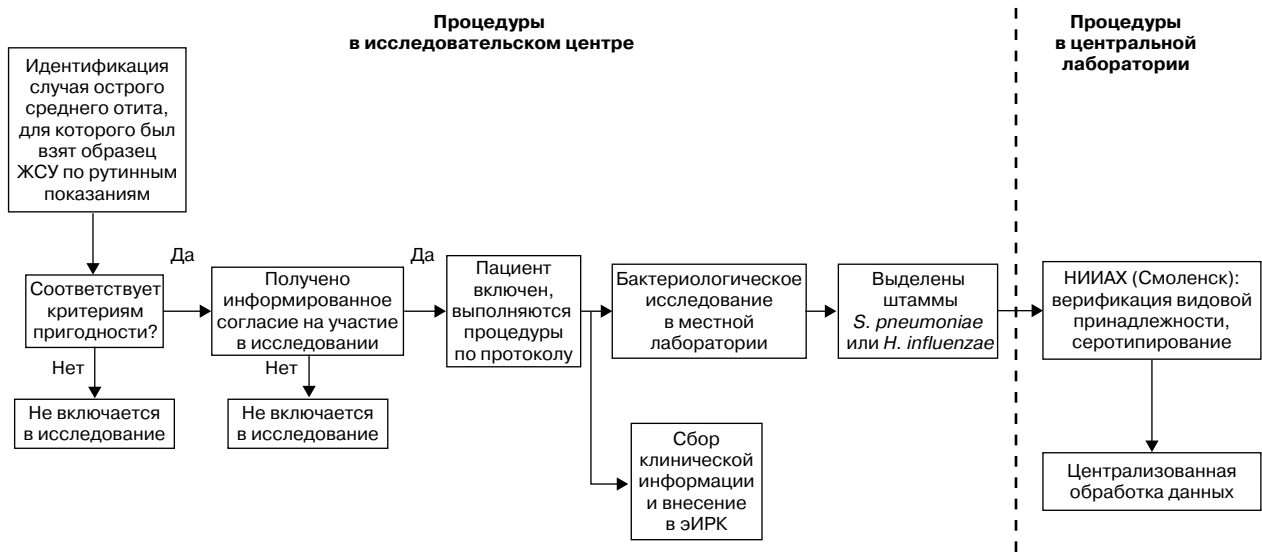


Рис. 2. Алгоритм действий при подозрении на ОСО.

г. Смоленск). Во всех локальных лабораториях проводился внутренний контроль качества.

В центральной лаборатории для субкультивирования *S. pneumoniae* использовали колумбийский агар (bioMerieux, Франция) с добавлением 5% дефибринированной лошадиной крови. Инкубация проводилась в атмосфере с повышенным содержанием CO₂ (5%) при температуре 35 °С в течение

24 ч. Реидентификация пневмококков осуществлялась на основе таких признаков, как морфология колоний на кровяном агаре, наличие α-гемолиза, чувствительность к оптохину, лизис в присутствии солей желчных кислот с 10% раствором дезоксихолата натрия (Sigma, США), положительные результаты латекс-агглютинации с использованием набора «SlidexPneumo-Kit» (bioMerieux, Франция).

Таблица 2. Сроки наблюдения за ВП и ОСО в клинико-эпидемиологическом наблюдении «PAPIRUS»

Город	Сроки регистрации случаев ВП	Сроки регистрации случаев ОСО
Мурманск	29.05.2012–28.05.2013	01.03.2012 – 30.04.2013
Екатеринбург	25.05.2012–24.05.2013	15.03.2012 – 15.03.2013
Барнаул	23.05.2012–24.05.2013	20.05.2012 – 04.05.2013

Для реидентификации гемофильной палочки использовали методику MULDI-TOF (временная масс-спектрометрия).

Определение серотиповой принадлежности штаммов *S. pneumoniae*. Серотипирование штаммов *S. pneumoniae* проводилось с помощью 14 пуловых и 21 групповой диагностических сывороток PNEUMOTEST-LATEX (Statens Serum Institut, Копенгаген, Дания). Для типирования использовалась суточная культура пневмококков, выросшая на колумбийском агаре (bioMerieux, Франция) с добавлением 5% дефибрированной лошадиной крови. Петлей с поверхности агаровой среды снимали культуру пневмококков, тщательно растворяли в 1 мкл 0,9% раствора NaCl на латексной полоске с добавлением 1 мкл сыворотки и перемешивали. Учет реакции проводился через 5–10 с. Образование крупных хлопьев на фоне полного просветления агглютинационного поля указывало на положительную реакцию специфического взаимодействия. Отсутствие реакции с одной из основных серогрупповых сывороток указывало на необходимость продолжения проведения аналогичных исследований с другими специфическими сыворотками (А-I, Р-Т). Только в том случае, если штамм пневмококка не показал положительного результата в реакции агглютинации с полным набором агглютинирующих сывороток, его относили к категории нетипируемых штаммов.

Исследование образцов крови методом ПЦР в реальном времени. Выявление ДНК *S. pneumoniae* и *H. influenzae* серотипа *b* в образцах крови больных ВП проводилось с использованием набора реагентов «АмплиСенс® *N. meningitidis* / *H. influenzae* / *S. pneumoniae* – FL» производства ФБУН «Центрального НИИ эпидемиологии» (Москва). Для детекции ДНК *S. pneumoniae* были дополнительно использованы методики, основанные на амплификации фрагментов генов *lytA*, *psa* и *cpsA*, описанные в литературе [6].

Выделение ДНК проводилось набором «РИБО-преп» согласно инструкции к набору, за следующими исключениями: использовано 200 мкл клинического материала (сыворотка крови) и пропорционально увеличенные (в 2 раза) объемы «Раствора для лизиса» и «Раствора для преципитации»; элю-

ция ДНК проводилась в 40 мкл «ТЕ-буфера». ПЦР проводилась в объеме 25 мкл, компоненты реакции смешивались как описано в [6]. ПЦР ставилась на приборе «RotorGeneQ» («Qiagen», Германия). Все использованные реагенты для выделения ДНК и проведения ПЦР произведены в ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» (Москва).

Методология набора участников в когорту проспективного исследования и организация наблюдения (описывается применительно к центру в г. Барнауле, для которого приводятся результаты промежуточного анализа). Набор участников в когорту для проспективного наблюдения осуществлялся из числа детей в возрасте от 0 до 60 мес., приписанных к одному отделению детской поликлиники № 9 г. Барнаула, обслуживающей 1692 ребенка данной возрастной группы. Методом простой случайной выборки из списка всех детей, приписанных к данному отделению, были отобраны 470 детей в возрасте от 0 до 60 мес.

С родителями этих случайно отобранных участников по телефону связывались сотрудники поликлиники с предложением участия их ребенка в исследовании. В случае предварительного согласия родителей, они вместе с ребенком приглашались на визит в поликлинику. Во время визита врач-исследователь объяснял процедуры наблюдения, проверял критерии пригодности на роль участника. Также собирался анамнез ребенка, регистрировалась информация о предшествующей вакцинации против пневмококковой инфекции, выполнялся медицинский осмотр и регистрировались имеющиеся факторы риска развития пневмококковой инфекции. Для участия в исследовании родители ребенка должны были подписать информированное согласие. Родителям выдавалась памятка, содержащая перечень симптомов, которые могут указывать на отит, и предлагалось при обнаружении какого-либо из этих симптомов незамедлительно связаться с врачом-исследователем.

Наблюдение участников предполагало телефонные контакты с родителями участников в течение 12 месяцев с периодичностью один раз в два месяца. Во время данных контактов врачи-исследователи спрашивали родителей, не отмечали ли они у своего ребенка какого-либо из симптомов ОСО, указан-

ных в памятке, выданной им на первом визите, а также напоминали о необходимости связываться с врачом-исследователем в случае обнаружения какого-либо из этих симптомов. Таким образом, наблюдение включало как активный (телефонные звонки родителям участников), так и пассивный компоненты (самостоятельное обращение родителей в исследовательский центр при обнаружении ими у ребенка какого-либо из симптомов ОСО).

При обращении родителей в исследовательский центр по поводу симптомов ОСО у их ребенка первичный осмотр ребенка выполнялся педиатром. Во всех случаях, когда педиатр не мог исключить наличие у ребенка острого среднего отита, ребенок незамедлительно направлялся к детскому оториноларингологу для подтверждения или исключения диагноза ОСО.

Расчет заболеваемости острыми средними отитами на основе данных проспективно-когортного исследования. Для расчета показателя заболеваемости (инцидентности) ОСО использовался «метод человеко-лет/месяцев». Использовалась следующая формула:

$$p = e/y,$$

где e – количество новых случаев в группе риска, y – сумма времени риска для всех участников когорты.

Время наблюдения (время риска) рассчитывалось для каждого участника исследования с использованием следующего алгоритма:

– для участников, завершивших заданный период наблюдения, у которых не был зарегистрирован случай заболевания ОСО, время наблюдения (время риска) определялось как интервал между датой последнего успешного запланированного контакта с участником (когда участник был здоров) и датой включения в исследование;

– для участников, у которых во время заданного периода наблюдения был зарегистрирован случай заболевания ОСО, время наблюдения определялось как интервал между датой подтверждения первого случая ОСО и датой включения в исследование;

– для участников, выбывших из исследования, но не завершивших заданный период наблюдения, время наблюдения определялось как интервал между датой последнего успешного контакта с участником (когда участник был здоров) и датой включения в исследование.

Результаты исследования

Клинико-эпидемиологическое исследование (ОСО)

За период наблюдения было изучено 1284 образца ЖСУ, взятых у пациентов с клинически диагностированным ОСО (272 в Мурманске, 83 в Барнауле и 929 в Екатеринбурге). Средний возраст пациентов на момент регистрации ОСО составил 31,4 мес. (ст. отклонение $\pm 14,7$ мес.), мальчики среди пациентов с диагнозом ОСО составляли 59%, девочки – 41%.

Взятие образцов выполнялось исходя из рутинных показаний и не являлось специальной процедурой исследования. Около 40% образцов были взяты у пациентов, которые были госпитализированы для получения стационарного лечения по поводу ОСО.

В среднем, из 47 % проанализированных образцов ЖСУ удалось выделить какой-либо бактериальный возбудитель. В общей сложности, во всех городах *H. influenzae* были выделены из 34 образцов, *S. pneumoniae* – из 215 образцов (табл. 3).

При определении серотиповой принадлежности культур *S. pneumoniae*, выделенных из образцов

Таблица 3. Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии ОСО у детей в возрасте 6 мес.–5 лет в трех городах Российской Федерации

Показатели	Барнаул, <i>n</i> (%)	Екатеринбург, <i>n</i> (%)	Мурманск, <i>n</i> (%)	Общее количество, <i>n</i> (%)
Число образцов ЖСУ, взятых у пациентов с ОСО	83	929	272	1284
Число (%) образцов, из которых был выделен какой-либо микроорганизм, из них:	58 (69,8)	391 (40,1)	160 (58,8)	609 (47,4)
– образцы, из которых были выделены <i>S. pneumoniae</i>	23 (39,7)	132 (33,8)	60 (37,5)	215 (35,3)
– образцы, из которых были выделены <i>H. influenzae</i>	0 (0)	0 (0)	34 (21,3)	34 (5,6)
– образцы, из которых были выделены прочие микроорганизмы*	35 (60,3)	259 (66,2)	66 (41,2)	360 (59,1)

Примечание. * – прочие микроорганизмы: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Micrococcus* spp., *Acinetobacter* spp. и др.

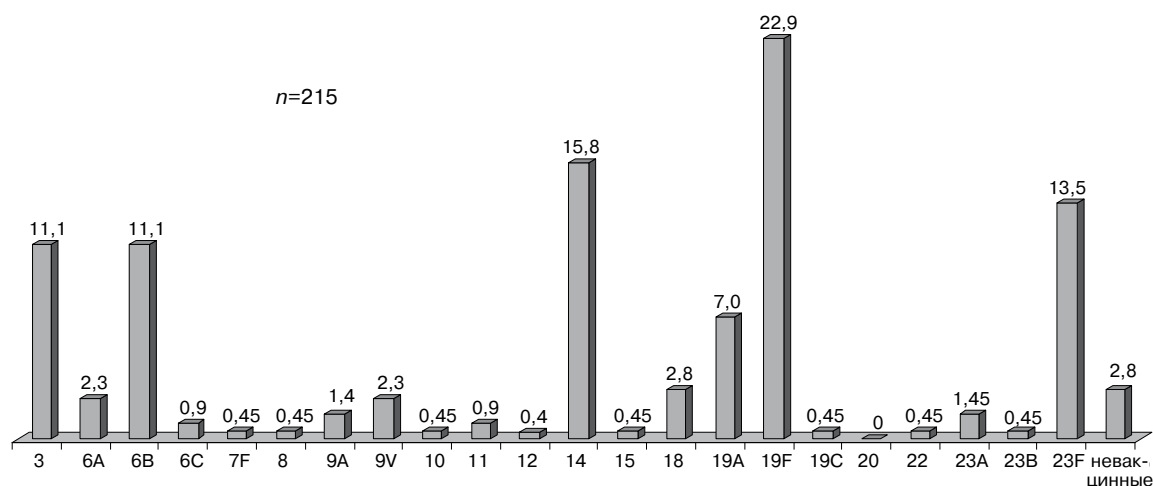


Рис. 3. Распределение серотипов *S. pneumoniae* в образцах ЖСУ, взятых у детей с ОСО в возрасте от 6 мес. до 5 лет в 3 городах Российской Федерации (Мурманск, Барнаул, Екатеринбург), %

Таблица 4. Заболеваемость ВП в центрах исследования

Показатели	Мурманск	Екатеринбург	Барнаул	Все города
Количество зарегистрированных случаев подозрения на ВП	159	1841	855	2885
Детское население города в возрасте до 5 лет, находящееся под наблюдением – знаменатель для расчета показателя заболеваемости (демографические данные на начало 2012 года)	17317	83768	42693	143778
Заболеваемость ВП, рассчитанная по всем случаям подозрения на ВП, на 100 000 детей, <i>n</i>	918	2198	2073	2007
Количество случаев подозрения на ВП, включенных в исследование, <i>n</i>	159	315	483	957
Количество снимков грудной клетки, доступных для верификации экспертом, <i>n</i> (% от включенных в исследование)	159 (100)	186 (59,0)	334 (69,2)	679 (71,0)
Количество подтвержденных по критериям ВОЗ случаев ВП, <i>n</i> (% от изученных экспертом)	44 (27,7)	45 (24,2)	90 (26,9)	179 (26,4)
Заболеваемость ВП по критериям ВОЗ (экстраполяция % подтвержденных случаев ВП среди изученных экспертом на все случаи подозрения на ВП) на 100 000 детей	254	532	559	530

ЖСУ пациентов с ОСО во всех городах в целом, выявлено, что наиболее часто (более 50% случаев) встречались серотипы пневмококка 19F (22,9%), 14 (15,8%) и 23F (13,5%) (рис. 3).

Клинико-эпидемиологическое наблюдение ВП

За период наблюдения в трех городах было зарегистрировано 2885 новых случаев подозрения на ВП у детей до 5 лет. Родители 957 пациентов (33%) предоставили согласие на участие их детей в исследовании. У 679 пациентов, включенных в исследование (24% от общего количества случаев подозрения на ВП или 71% от включенных в исследова-

ние), был доступен для верификации рентгеновский снимок грудной клетки. При изучении этих снимков на предмет наличия критериев ВОЗ для ВП соответствие критериям было обнаружено, в среднем, на 27% снимков. При экстраполяции вышеперечисленных показателей на общее количество случаев подозрения на ВП (2885 в трех городах) можно оценить, что показатель заболеваемости ВП (инцидентность), согласно критериям ВОЗ, среди детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет составляет приблизительно 530 случаев на 100 тыс. детей в среднем по трем городам (табл. 4).

Для 120 участников (из Екатеринбурга и Барнаула) с рентгенологически подтвержденной

Таблица 5. Результаты исследования образцов сыворотки крови детей с подозрением на ВП методом ПЦР в реальном времени

Группа или подгруппа больных	Заключение эксперта на основе рентгенограммы и концентрация СРБ	Число изученных образцов/больных	Количество образцов, в которых выявлена ДНК пневмококка (гены <i>lytA</i> , <i>psa</i> , <i>cpsA</i> , <i>ply</i> по отдельности или в различных сочетаниях)	Количество образцов, в которых выявлена ДНК пневмококка (только гена <i>ply</i>)
Группа 1	Пневмонии нет (согласно критериям ВОЗ)	30	4 (13%)	3 (10%)
Группа 2	Пневмония (согласно критериям ВОЗ)	90	28 (31%) *	9 (10%)
Группа 2.1	Пневмония (согласно критериям ВОЗ), СРБ <40 мг/л	59	17 (29%) *	5 (8%)
Группа 2.2	Пневмония (согласно критериям ВОЗ), СРБ ≥ 40 мг/л	12	7 (58%)	1 (8%)

Примечание. * В одном образце из этой группы/подгруппы найдена ДНК *H. influenzae* серотипа *b*.

ВП (по критериям ВОЗ) были доступны результаты количественного определения СРБ (в Мурманске данное исследование не проводилось). В 23 случаях уровень СРБ был более 40 мг/л (19,2%), что позволяет предположить бактериальный характер заболевания.

У 354 (37%) пациентов было проведено обследование на гемокультуру. Ни в одном из образцов не было обнаружено роста *S. pneumoniae* или *H. influenzae*.

Затем образцы сыворотки крови 120 пациентов из Барнаула с подозрением на ВП были протестированы методом ПЦР на предмет наличия ДНК пневмококка или гемофильной палочки (табл. 5).

В настоящий момент при интерпретации этих данных возможен как более жесткий, так и более либеральный подход. Поскольку сходные нуклеотидные последовательности гена *ply* выявляются не только у *S. pneumoniae*, но и у других представителей рода *Streptococcus*, те 8–10% находок, когда в крови детектируется только ген *ply*, можно считать ложноположительными. В этом случае 50% (8–58%) рентгенологически подтвержденных ВП с выраженной воспалительной реакцией (СРБ ≥ 40 мг/л) имеют пневмококковую этиологию, а среди всех рентгенологически подтвержденных ВП около 20% вызвано *S. pneumoniae*. При этом число находок ДНК *S. pneumoniae* в крови лиц с подозрением на ВП, но без четкого рентгенологического подтверждения, минимально (менее 5%, 1/30). С учетом данных табл. 5 оценка заболеваемости пневмококковыми ВП составит около 170 случаев на 100 000 детей до 5 лет. Если же допустить, что обнаружение в крови только ДНК гена *ply* все же свидетельствует в пользу пневмококковой этиологии заболевания, то оценка доли пневмококковых пневмоний среди всех случаев подозрения

на ВП возрастает более чем в два раза, с 8 до 18%. Соответственно оценка заболеваемости пневмококковыми ВП в г. Барнауле составит более 370 случаев на 100 000 детей до 5 лет в год.

Проспективное когортное исследование

Набор участников в когорту исследования начался 26 октября 2012 года и завершился к 1 апреля 2013 года. В общей сложности во всех трех городах было включено 1400 участников в возрасте до 60 мес. К настоящему времени проанализированы данные, полученные при наблюдении когорты г. Барнаула за период с 26 октября 2012 года по 30 июня 2013 года. Результаты этого промежуточного анализа представлены в настоящей статье.

Набор участников в когорту исследования в г. Барнауле продолжался в течение 5 месяцев (в период с 26 октября 2012 года по 26 марта 2013 года), динамика включения участников показана на рис. 4.

В когорту исследования в г. Барнауле было включено 244 мальчика (52%) и 226 девочек (48%). Отмечалось равномерное распределение участников по 5 возрастным группам (табл. 6). 266 участников (56%) посещали *детские дошкольные учреждения* (ДДУ).

Следует отметить, что ни один из включенных в когорту исследования в г. Барнауле детей не был ранее вакцинирован против пневмококковой инфекции.

Наблюдение за случаями ОСО начиналось со дня подписания информированного согласия и продолжалось до 30 июня 2013 года (дата закрытия базы для выполнения промежуточного анализа).

В общей сложности в когорте участников г. Барнаула за данный период наблюдения было

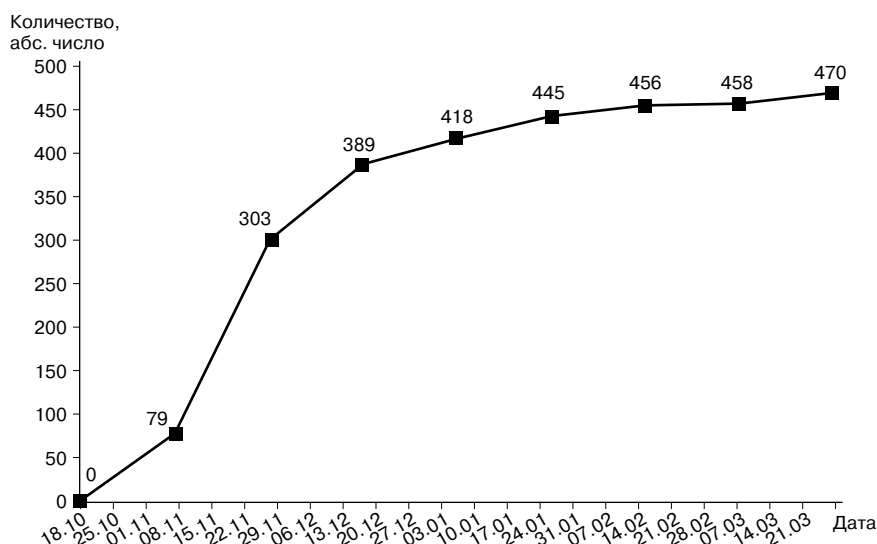


Рис. 4. Динамика включения участников в когорту исследования в г. Барнауле в период с 26 октября 2012 года по 26 марта 2013 года

Таблица 6. Распределение по возрастным группам детей, включенных в когортное исследование ($n=470$), и количество детей, посещающих ДДУ

Возрастная группа	Возраст, мес.	Количество участников, n (%)	Количество участников посещающих ДДУ, n (%)
1	0–12	89 (19)	4 (4,5)
2	13–24	98 (21)	18 (18,4)
3	25–36	98 (21)	70 (71,4)
4	37–48	95 (20)	86 (90,5)
5	49–60	90 (19)	86 (95,6)

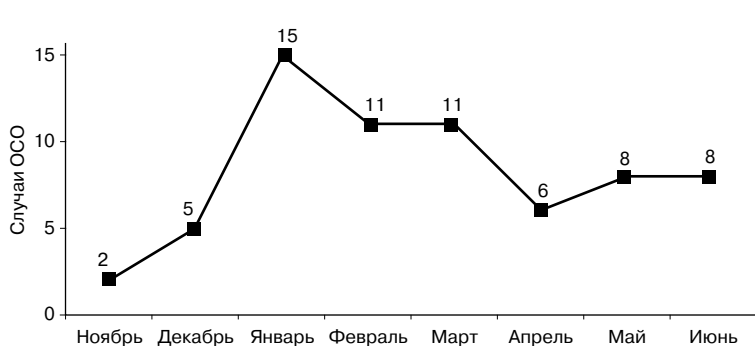


Рис. 5. Динамика регистрации случаев ОСО у детей в период наблюдения.

зарегистрировано 78 эпизодов подтвержденного оториноларингологом ОСО, из которых 66 эпизодов представляли собой первичные эпизоды ОСО. Для определения показателя заболеваемости (инцидентности) были включены только первичные эпизоды ОСО, подтвержденные оториноларингологом.

Средний возраст участников на момент регистрации первого случая ОСО в период наблюдения

составил $40,2 \pm 13,4$ мес. (среднеарифметическое значение \pm стандартное отклонение), минимальный возраст – 7,6 мес., максимальный – 66,8 мес.

На рис. 5 показана динамика регистрации первичных случаев ОСО в течение периода наблюдения.

Суммарная длительность наблюдения (время риска) для всех участников когорты г. Барнаула составила 242,23 лет (2907 мес.). В среднем, длительность наблюдения для каждого участника (время риска) составила $0,51 \pm 0,14$ лет ($6,12 \pm 1,68$ мес.).

Показатель заболеваемости ОСО, рассчитанный по «методу человеко-лет (месяцев)», составил $66/242$ года ($66/2907$ мес.) = 27,2 случаев на 100 человеко-лет или 2,27 случаев на 100 человеко-месяцев.

В качестве разведочной цели была также определена заболеваемость ОСО в двух возрастных подгруппах детей: в возрасте $0 \leq 36$ месяцев и $37 \leq 60$

месяцев, которая составила 2 случая на 100 человеко-месяцев и 2,64 случая на 100 человеко-месяцев соответственно.

Из всех зарегистрированных в период наблюдения случаев ОСО 7% пациентов были госпитализированы и получали стационарное лечение.

По сообщению ряда исследователей, факторами риска развития ОСО у детей является посещение ДДУ, скученность (проживание большого количества людей в помещении небольшой площади), наличие совместно проживающих братьев и сестер любого возраста [9].

В рамках промежуточного анализа с разведочной целью было изучено влияние на возникновение ОСО такого фактора риска как посещение ДДУ.

264 (56%) участника, включенных в когорту исследования в г. Барнауле, посещали ДДУ (по крайней мере 2 дня в неделю), из них 52 ребенка за период наблюдения заболели ОСО. В группе детей, не посещавших ДДУ (206 участников), за период наблюдения заболели ОСО 14 детей. Средний возраст детей, посещавших ДДУ, был равен 41,8 мес. (стандартное отклонение 11,7 мес.). Наши предварительные расчеты показывают, что участники, посещавшие ДДУ в период наблюдения, имели в 2,9 раза больший риск заболеть ОСО, по сравнению с участниками, не посещавшими ДДУ. Следует отметить, что в данном анализе не учитывалось влияние других факторов риска на возникновение ОСО.

Обсуждение результатов

В рамках программы «PAPIRUS», включавшей несколько эпидемиологических исследований, была выполнена проспективная оценка заболеваемости ВП и ОСО среди детей до 5 лет в трех географически отдаленных городах России, а также изучена роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии этих заболеваний. При оценке заболеваемости использовались стандартизованные определения случаев заболевания.

При промежуточном анализе когорты детей г. Барнаула в рамках проспективного когортного исследования была оценена заболеваемость ОСО, которая составила 2,27 случаев на 100 человеко-мес. (27,2 случаев на 100 человеко-лет). Данный показатель во много раз превышает официальные данные российской медицинской статистики.

Кроме того, для возрастной группы, в которой заболеваемость ОСО является наиболее высокой (дети в возрасте до 5 лет), официальная российская медицинская статистика не позволяет получить надежные данные показателя заболеваемости.

Так, согласно приказу Федеральной службы государственной статистики от 14 января 2013 г. № 13 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения», годовые формы федерального статистического наблюдения учитывают суммарные данные по заболеваниям уха и сосцевидного отростка, причем только для возрастной группы детей 0–14 лет в целом.

Даже на уровне отдельных лечебных учреждений получить достоверные данные о заболеваемости ОСО не представляется возможным вследствие того, что данный диагноз маскируется другими диагнозами, например ОРВИ или грипп, которые, как правило, отражаются в статистике заболеваемости в первую очередь.

Так, например, согласно данным годового отчета ЛПУ, на базе которого проводится проспективное когортное исследование, за календарный год, предшествующий началу исследования, в возрастной группе детей до 5 лет (всего приписано к поликлинике 6692 ребенка), согласно статистическим талонам, было зарегистрировано всего 76 случаев ОСО (показатель инцидентности составил 76/6692 = 1,15 случаев на 100 человеко-лет). Между тем в рамках проведенного годом позже данного когортного исследования, предполагавшего активное наблюдение, заболеваемость составила 2,27 новых случая ОСО на 100 человеко-мес. (27,2 случаев на 100 человеко-лет). Даже если принять во внимание то обстоятельство, что в промежуточном анализе, приведенном в данной статье, использовались данные, полученные в период наблюдения, охватывающий преимущественно зимние месяцы (26.10.12–30.06.2013), недооценка заболеваемости ОСО при рутинной регистрации (статистические талоны) выглядит значительной (более чем в 20 раз).

Полученные в когортном исследовании данные по заболеваемости ОСО согласуются с данными других исследований, проведенных за рубежом. Так, в Новой Зеландии заболеваемость ОСО среди детей в возрасте до 5 лет составила 27% [12], а в проведенном в 9 странах Европы, Южной Америки и Азии исследовании – в среднем 38% [13].

Распределение серотипов штаммов *S. pneumoniae*, выделенных из образцов жидкости среднего уха, взятых у российских детей с диагнозом ОСО по рутинным показаниям, в целом, не отличается от такового в других странах. В ходе нашего исследования было установлено, что наиболее часто (более чем в 50% случаев) вызывают ОСО серотипы пневмококка 19F, 14 и 23F. Ведущая роль

серотипов пневмококка 23F, 19F и 14 отмечалась в исследованиях, проведенных в Европе [14–20]. В США острый средний отит чаще вызывается серотипами пневмококка 19F, 23F, 6, 14, 3 и 18C [21, 22].

Следует отметить, что трактовать полученные в настоящем исследовании результаты распределения серотипов пневмококка необходимо с осторожностью и нельзя экстраполировать на все случаи ОСО, поскольку образцы ЖСУ брались не у всех пациентов с диагнозом ОСО и взятие образцов осуществлялось в соответствии с российской рутинной практикой (выполнение тимпаноцентеза или спонтанная перфорация барабанной перепонки). Можно предположить, что наличие показания к выполнению тимпаноцентеза (или выделение жидкости при спонтанной перфорации барабанной перепонки) свидетельствует о заведомо более тяжелом течении ОСО.

Параллельно когортному исследованию заболеваемости ОСО выполняется проект, целью которого является оценка использования отдельных медицинских технологий при ОСО у детей в возрасте от 0 до 5 лет, а также оценка прямых и непрямых затрат при данном заболевании по данным, полученным при анкетировании родителей пациентов с ОСО.

Ориентировочная оценка показывает, что при экстраполяции показателей заболеваемости ОСО, выявленных в данном исследовании, на всю когорту российских детей в возрасте от 0 до 5 лет, т. е. детей, рожденных в 2008–2012 гг. (8 963 295 человек – согласно официальным данным Росстата), ежегодно более 2,4 млн российских детей могут переболеть ОСО.

Предварительная оценка полученных данных показала, что в среднем на один случай ОСО приходится 2,5 обращений к педиатру, в том числе 1 вызов педиатра на дом, и 2,17 обращений к врачу-оториноларингологу. Затраты личных средств на лекарственные препараты, понесенные родителями пациентов, составляли 733 руб. в среднем на один случай ОСО. Длительность временной нетрудоспособности одного из родителей по причине ухода за ребенком с ОСО составила в среднем 13 дней.

Полученные данные были применены для определения объема использования ресурсов здравоохранения при ОСО в данной возрастной группе в РФ в целом для оценки средней стоимости случая ОСО и ориентировочной оценки экономического бремени заболевания среди детей до 5 лет в Российской Федерации в целом.

Предварительные расчеты показывают, что в возрастной группе детей до 5 лет в Российской Федерации в целом заболевание ОСО ежегодно

является причиной более 6,1 млн обращений к врачу-педиатру, из которых около 2,4 млн вызовов врача-педиатра на дом, а также 5,3 млн обращений к врачу-оториноларингологу.

По нашим оценкам, в год родители затрачивают около 1,7 млрд. руб. личных средств на покупку лекарственных препаратов для лечения ОСО. Выплаты по больничным листам обходятся государству ориентировочно в 1,2 млрд руб.

В нашем исследовании мы показали, что дети, посещающие ДДУ, имеют в 2,9 раза больший риск заболеть ОСО. Учитывая, что большая часть детей начинает посещать ДДУ начиная с 2,5 лет, эта группа обязательно должна рассматриваться как приоритетная для вакцинации конъюгированными пневмококковыми вакцинами.

По данным ВОЗ, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* являются причинами 50% всех летальных исходов детей до 5 лет от пневмоний [23]. Так, в странах Европы показатель заболеваемости пневмониями у детей первых двух лет жизни до начала национальных программ по вакцинопрофилактике колебался от 160 до 1080 на 100 000 детей в Испании и Франции [24]. По данным исследования, проведенного в Германии в период с 1999 по 2001 гг., уровень заболеваемости ВП составлял 1369–1690 на 100 000 детей в возрасте 0–5 лет в год [25]. В Великобритании заболеваемость ВП детей до 5 лет в 2007 году составила 338 на 100 000 детского населения [19]. В Японии заболеваемость внебольничной пневмонией у детей первых пяти лет жизни составила 1970 на 100 000 детей [26]. Исследование, проведенное в Сиднее (Австралия) в 2000 году, показало, что среди детей до 5 лет заболеваемость ВП составляет 760 на 100 000 детского населения [27]. В нашем исследовании мы показали, что в России частота развития ВП у детей достаточно высока и составляет около 530 случаев на 100 000 детей моложе 5 лет, что сопоставимо с показателями стран Европы и Азии до введения пневмококковых вакцин в календарь прививок.

По нашим оценкам, в год в России возникает около 47 000 новых случаев ВП (критерии ВОЗ) среди детей младше 5 лет.

Современные конъюгированные пневмококковые вакцины показали свою эффективность в отношении профилактики внебольничной пневмонии (критерии ВОЗ) и острого среднего отита. Так, согласно недавно проведенному в Латинской Америке клиническому исследованию, была показана эффективность 10-валентной вакцины в отношении профилактики внебольничной пневмонии (согласно критериям ВОЗ) [28].

В нашем исследовании мы показали, что заболеваемость ОСО и ВП среди детей младше 5 лет в России представляет собой значительную проблему для здравоохранения страны, и пневмококк играет ведущую роль в этиологии этих заболеваний.

Внедрение современных конъюгированных пневмококковых вакцин в программы иммунизации позволит значительно снизить заболеваемость данными нозологическими формами и сберечь ресурсы системы здравоохранения.

Источник финансирования исследования. Исследование было проведено при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Компании ГлаксоСмитКляйн была предоставлена возможность ознакомиться с предварительной версией этой статьи на предмет фактической точности, но исключительную ответственность за содержание финальной версии несут авторы.

Литература

1. WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2006; 81(47):445-52.
2. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization--WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2007; 82(12):93-104.
3. Козлов Р.С., Чагарян А.Н., Козлова Л.В., Муравьев А.А. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации. Клинический микробиологический журнал 2011; 13(2):177-87.
4. Inostroza J., Trucco O., Prado V., et al. Capsular serotype and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in two Chilean cities. Clin Diagn Lab Immunol 1998; 5(2):176-80.
5. Bennett J.V., Platonov A.E., Slack M.P.E., Mala P., Burton A.H., Robertson S.E. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distribution, and case-fatality rates. Document WHO/V&B/02.18. Geneva, World Health Organization, 2002. P.1-92. http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_V&B_02.18.pdf
6. Миронов К.О., Платонов А.Е., Козлов Р.С. Идентификация и серотипирование российских штаммов *Streptococcus pneumoniae* методом ПЦР. Клинический микробиологический журнал 2011; 13 (4):304-13.
7. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 31.01.2011 N 51н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».
8. WHO. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. World Health Organization (WHO) Pneumonia Vaccine Trial Investigators group. World Health Organization; 2004. WHO/V&B/01.35.
9. Yagupsky P., Porat N., Fraser D., et al. Acquisition, carriage, and transmission of pneumococci with decreased antibiotic susceptibility in young children attending day care facility in southern Israel J Infect Dis 1998; 177:1003-12.
10. Johnson H.L., Deloria-Knoll M., Levine O.S., et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. PLoS Med;7(10): e1000348.
11. O'Brien K.L., Nohynek H. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. Pediatr Infect Dis J 2003; 22(2):e1-11.
12. Gribben B., Salkeld L.J., Hoare S., Jones H.F. The incidence of acute otitis media in New Zealand children under five years of age in the primary care setting. J Prim Health Care 2012; 4(3):205-12.
13. Arguedas A., Kvaerner K., Liese J., et al. Otitis media across nine countries: disease burden and management. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010; 74(12):1419-24.
14. Sierra A., Lopez P., Zapata M.A., et al. Non-typeable *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* as primary causes of acute otitis media in Colombian children: a prospective study. BMC Infect Dis 2011; 11:4.
15. Palmu A.A.I., Jokinen J.T., Kajjalainen T., Leinonen M., Karma P., Kilpi T.M. Association of clinical signs and symptoms with pneumococcal acute otitis media by serotype - implications for vaccine effect. Clin Infect Dis 2005; 40:52-7.
16. Fenoll A., Jado I., Vicioso D., Berron S., Yuste J.E., Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990–1999. Acta Paediatr Suppl 2000; 435:44-50.
17. Zisis N.P., Syriopoulou V., Kafetzis D., et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive infections and acute otitis media in children. Eur J Pediatr, 2004; 163:364-8.
18. Prymula R., Motlova J., Kriz P. Comparison of *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing acute otitis media & invasive disease in young children in the Czech Republic. Indian J Med Res 2004; 119:168-70.
19. Clark J., Hammal D., Hampton F., Spenser D., Parker L. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital. Epidemiol Infect; 2007; 135(2):262-9.
20. Weigl J.A., Bader H.M., Everding A., Schmitt H.J. Population-based burden of pneumonia before school entry in Schleswig-Holstein, Germany. Eur J Pediatr 2003; 162(5):309-16.
21. Hausdorff W.P., Bryant J., Paradiso P.R., Siber G.R. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive

- disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000; 30(1):100-21.
22. St Sauver J., Marrs C.F., Foxman B., Somsel P., Madera R., Gilsdorf J.R. Risk factors for otitis media and carriage of multiple strains of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis*; 2000; 6(6):622-30.
 23. Vaccine preventable deaths and the global immunization vision and strategy, 2006-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 2006; 55:511-5.
 24. Reinert R.R. Pneumococcal conjugate vaccines - a European perspective. *Int J Med Microbiol* 2004; 294(5):277-94.
 25. Weigl J.A., Bader H.M., Everding A., Schmitt H.J. Population-based burden of pneumonia before school entry in Schleswig-Holstein, Germany. *Eur J Pediatr* 2003; 162(5):309-16.
 26. Ishiwada N., Kurosaki T., Terashima I., Kohno Y. The incidence of pediatric invasive pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan (2003 – 2005). *J Infect* 2008; 359:254-8
 27. MacIntyre C.R., McIntyre P. B., Cagney M. Community-based estimates of incidence and risk factors for childhood pneumonia in Western Sydney. *Epidemiol Infect* 2003; 131(3):1091-6.
 28. Miguel W.. Demonstration of 10-valent pneumococcal non-typable *Haemophilus influenzae* protein-D conjugate vaccine (PHiD-CV) efficacy against community-acquired pneumonia in Latin America: COMPAS results. SLIPE 2011. Abstr. 109563.