



# Actual problems of epidemiology of pneumococcal infection

Ияа Belyayev

Karaganda State Medical University, Laboratory of collective use, Karaganda, Kazakhstan

## Abstract

This review dedicated to one of relevance problems of modern medicine. In this article are described clinical, epidemiological characteristics of pneumococcal infection. Role of pneumococcal infection in prevalence of diseases was over-viewed in childhood and adult. Importance of multicenter study of antimicrobial resistance of Streptococcus pneumonia was marked.

**Keywords:** pneumococcal infection - epidemiology - modern aspects.

*J Clin Med Kaz* 2015; 4(38):12-16

**Автор для корреспонденции:** Илия Беляев, Карагандинский государственный медицинский университет, Лаборатория коллективного пользования, г.Караганда ул Гоголя 40. Тел.: +7212513897 (1282), +77775719314. E-mail: i.belyaev@kgmu.kz.

## ПНЕВМОКОККТЫҚ ИНФЕКЦИЯНЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫНЫҢ ЗАМАНУИ МӘСЕЛЕЛЕРІ

Беляев И.А.

Караганды мемлекеттік медицина университеті, Ұжымдық қолдану зертханасы, Караганды, Қазақстан

### Тұжырымдама

Ұсынылған әдебиет шолуы замануи медицинаның көкейкесті мәселерінің бірі – пневмококты инфекцияға арналған. Мақалада пневмококты инфекцияның клиникалық, эпидемиологиялық мінездемелері сипатталған. Пневмококты инфекцияның ересектер мен балалар арасында дамуының рөлі қарастырылған. Streptococcus pneumoniae резистентігінің қоздырушыларын көп орталы зерттеуін өткізу маңыздылығы ерекшелінген

**Маңызды сөздер:** пневмококты инфекция - эпидемиология - заманауи тұстары.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Беляев И. А.

Карагандинский государственный медицинский университет, Лаборатория коллективного пользования, Караганда, Казахстан

### Резюме

Предлагаемый обзор литературы посвящен одной из актуальных проблем современной медицины – пневмококковым инфекциям. В статье описываются клинические, эпидемиологические характеристики пневмококковой инфекции. Рассматривается роль пневмококковой инфекции в развитии заболеваний у взрослых и детей. Подчеркнута важность проведения многоцентровых исследований резистентности возбудителя Streptococcus pneumoniae.

**Ключевые слова:** пневмококковая инфекция – эпидемиология – современные аспекты.

## Введение

Инфекции, вызываемые пневмококками, являются в настоящее время одной из важнейших проблем здравоохранения.

Возбудителем пневмококковой инфекции является Streptococcus pneumoniae. Пневмококк (лат. Str. pneumoniae) - вид бактерий рода стрептококков, неподвижный располагающийся попарно, диаметром 0,5-1,25 мкм S. pneumoniae - грамположительный, каталазо - и оксидазоотрицательный кокк, при присутствии углекислого газа в атмосфере инкубации до 5-7 % [1]. К настоящему времени выделено более 90 различных серотипов пневмококков. Все они потенциально патогенны.

Во всем мире Str. pneumoniae вносит весомый вклад в заболеваемость и смертность детей и взрослых. По данным экспертов ВОЗ, от пневмококковой инфекции ежегодно умирают 1,6 млн. человек, из них от 700 тыс. до 1 млн. составляют дети в возрасте до 5 лет [2].

**Целью** работы явилось изучение современных литературных данных по клиническим и

эпидемиологическим особенностям пневмококковой инфекции.

## Эпидемиология пневмококковой инфекции

Не смотря на существование эффективных вакцин, пневмококк остается ведущей причиной ряда серьезных заболеваний, таких как внебольничная пневмония (70% от всех пневмоний), острый средний отит (около 25% от всех отитов), гнойный пневмококковый менингит (5-15% от всех бактериальных менингитов), эндокардиты (около 3%), плевриты, артриты [3,4]. Наибольшему риску поражения склонны лица с недостаточностью иммунной системы в не зависимости от возраста [5,6,7].

В различных странах распространенность Str. pneumoniae составляет, по различным данным, от 50-70%. Среди носителей доминируют дети до-школьного возраста (38-45%), дети начальной школы (29-35%) и младших классов (9-25%), а так же взрослые, проживающие совместно с детьми (18-29%), и взрослые без детей (6%) [8]. Причем,

согласно данным ВОЗ, резервуаром этого возбудителя с различной степенью пораженности носоглоточного носительства, в экономически развитых странах являются младенцы и дети раннего возраста от 27% случаев, а в развивающихся странах - до 85% случаев [2].

По данным Козлова Р.С. и соавт. (2010, 2012), распространенность носительства *Str. pneumoniae* у детей до года составляет до 15 %, а у детей, посещающих дошкольные учреждения, до 49 %. Еще выше этот показатель в детских домах, где частота носительства составляет до 51 % [9].

При проведении эпидемиологического мониторинга за пневмококковой инфекцией в странах Европы и США выявлено 100-135 тыс. бактериологически подтвержденных случаев пневмоний, 6 млн. случаев среднего отита, свыше 60000 случаев инвазивной инфекции, из которых 3300 случаев гнойных бактериальных менингитов [10]. В Европе в 2008 году внебольничная пневмония пневмококковой этиологии составляет 30–50% от всех госпитализированных пневмоний [11].

Согласно данным, полученных в разных регионах России, у детей в возрасте до двух лет, заболеваемость пневмококковой пневмонией составляет до 100 случаев на 100 тыс. населения [8]. По мнению Л.П. Стачунского и соавт. (2000) и Р.С. Козлова (2010), внебольничной пневмония может достигать заболеваемости до 31,3 случаев на 1000 населения [11,12].

При проведении локальных сравнительных исследований в 2008 г. у населения Аляски и Австралии установлено, что уровень заболеваемости ИПЗ у коренных жителей в пределах 53-178 случаев на 100 тыс. населения [13].

На текущий момент проблема эпидемиологии пневмококковой инфекции рассматривается в Казахстане именно в спектре инфекций детского возраста.

В 2008 году в Казахстане зарегистрировано 67 660 случаев заболеваний пневмонией детей в возрасте от 0 до 5 лет. В этой категории в 60% случаев причиной смерти являлась пневмония (1500 детей) [14].

Анализ эпидемиологических показателей в Республике Казахстан за 2008- 2013 гг. позволил выделить две фазы эпидемического процесса заболеваемости пневмонией детей до 1 года и с года до 5 лет. В период с 2008 г. до 2010 г. - наблюдалось повышение уровня заболеваемости у детей до 1 года на 18,12%, у детей до 5 лет - на 32,46%. А в период с 2010 г. до 2013 г. снижение заболеваемости на 17,45% и 24,50% соответственно. Эти изменения связаны с превентивными мерами системы здравоохранения, включая внедрение плановой вакцинации против пневмококковой инфекции [15].

С момента поэтапного введения вакцинации детей против пневмококковой инфекции, за 2011-2013 гг. наряду со снижением уровня смертности детей от пневмонии, отмечается тенденция к снижению среднего уровня заболеваемости детей до года с 49,2 (2008-2010 гг.) до 46,8 на 1000 общего числа детей до 1 года [16].

Согласно данным Карибаевой И.К. (2015), в Мангистауской области заболеваемость детей до 1 года снизилась в 1,6 раз (с 22,5 до 13,6 случаев на 100 тыс. населения), в ВКО - в 1,4 раза (с 24,3 до 17,2 случаев на 100 тыс. населения). В то время как в областях, где вакцинация против пневмококковой инфекции еще не началась, показатели заболеваемости оставались на более высоком



Рисунок 1 - Заболеваемость детей пневмонией до 1 года в Республике Казахстан

уровне. В Западно-Казахстанской области заболеваемость пневмонией детей до 1 года выросла в 1,7 раз (с 37,1 до 64,3 случаев на 100 тыс. населения), в Алматинской области - в 1,4 раза (с 30,1 до 42,8 случаев на 100 тыс. населения) (рисунок 1) [16].

Заболеваемость пневмококковой инфекции в форме эпидемически связанных очагов явление редкое, и возникает в коллективах, вынужденных длительное время находится в замкнутых пространствах, например, в домах для престарелых лиц, казармах, детских дошкольных учреждениях и других организациях подобного рода [16]. Эпидемический процесс при пневмококковых инфекциях проявляется в виде спорадических вспышек, преимущественно с осенне-весенней сезонностью.

Согласно мнению ряда ученых, отдельные серовары *Streptococcus pneumoniae* можно считать микроорганизмом нормальной микрофлоры [17], что объясняется высокой частотой бессимптомного носительства пневмококков. Так же следует учитывать, что неинвазивные формы пневмококковой инфекции проходят не диагностированные, без указания этиологии. Чаще всего эпидемиология пневмококковой инфекции фиксируется при диагностике инвазивных форм данной инфекции. Поэтому не всегда можно получить достоверные данные о заболеваемости пневмококковой инфекцией.

Как полагают Crook D. W. и соавт. (2004) и Huang S. и соавт. (2009), младенцы и дети раннего возраста являются основным резервуаром этого возбудителя с различной степенью носоглоточного носительства, колеблющегося от 27% в экономически развитых странах, до 85% в развивающихся [2,18,19].

Основной эпидемиологической группой для носительства пневмококков являются дети до пяти лет [20,21]. При этом, в группе детей до трех лет наблюдается наивысшая встречаемость клинически выраженных инвазивных форм, а частота носительства доходит до 70% [22]. У детей до 10 лет частота носительства меньше и составляет 5-10% [23]. Доказано, что процент носительства пневмококков в организованных коллективах более высокий, чем в неорганизованных (53% против 35%) [24,25]. Интересным фактом является то, что родители детей, являющихся носителями пневмококков, тоже становятся носителями, но при этом данное носительство имеет кратковременный и нестабильный характер [26].

Выявляется высокая частота встречаемости носительства у лиц старше 60 лет [27]. Основным методом подтверждения носительства *S. pneumoniae* в данной группе лиц является ПЦР, тогда как классический бактериологический метод подтверждает носительство гораздо реже (28% против 5%) [28].

Cardozo D.M. (2008) отмечает увеличение частоты носительства пневмококков у курящих как активных, так и пассивных курильщиков [27, 28]. Krone C.L. (2015) определил наличие связи между носительством пневмококка и состоянием атмосферы, так в индустриально развитых регионах частота заболеваемости пневмококковой инфекции выше [27].

Имеется доказанная связь между носительством пневмококка и наличием хронических заболеваний верхних дыхательных путей [9]. Вызывающий инфекцию *Streptococcus pneumoniae*, колонизируя носоглотку человека, распространяется от туда воздушно-капельным путем, но отсутствуют данные, подтверждающие, что после свежего заражения *Streptococcus pneumoniae* у человека развивается манифестная форма заболевания.

Большинство случаев заболеваний, имея спорадический характер, связаны с переходом носительства в манифестную форму. Однако сам механизм перехода носительства в манифестную форму изучен недостаточно. Vogaert D. с соавт. (2004) считают, что индуктором перехода являются воспалительные процессы, вызванные респираторной вирусной инфекцией, токсическими и раздражающими аэрозолями [18]. Не все специалисты согласны с данным утверждением и имеются мнения, что инвазивные процессы идут классическим путем [29].

Одной из проблем, связанной с пневмококковыми заболеваниями, является рост устойчивости возбудителей, выделенных от больных с инвазивными инфекциями к антибиотикам [30]. Устойчивые к антимикробным препаратам штаммы характеризуются поликлональностью, что может говорить о различном географическом появлении данных клонов. Распространение данных клонов усилилось в связи с увеличением политических, экономических, туристических связей между различными социально-экономическими регионами [7].

Клинические формы пневмококковой инфекции принято делить на две группы: инвазивные и неинвазивные формы. К инвазивным формам пневмококковой инфекции относят бактериемию, менингит и пневмонию, к неинвазивным-назофарингит, синусит и средний отит.

Инвазивная пневмококковая инфекция определяется как заболевание, ассоциируемое с выделением пневмококка из обычно стерильной локусов человека, таких как кровь, спинномозговая жидкость и др. [31,2].

Наиболее опасной клинической формой является пневмококковая бактериемия, которая составляет до 19% всех детских бактериемий, и в возрасте 3-12 месяцев составляет до 30% [32]. При этом данная форма характеризуется высокой летальностью (от 20 и до 60%) [33]. Пневмококковая пневмония составляет до 40% от всех внебольничных пневмоний у взрослого населения, чаще всего является осложнением простудных инфекций и гриппа [20]. Пневмококковый менингит является частым осложнением пневмококковой пневмонии. Одной из характеристик пневмококкового менингита является высокая частота неврологических осложнений после инфекционного процесса.

*Str. pneumoniae* покрыт полисахаридной капсулой, которая сама по себе является фактором патогенности, так как обеспечивает защиту от фагоцитоза. Состав капсулы гетерогенен, что обеспечивает существование более 100 серотипов пневмококка. Снижение экспрессии капсулы обеспечивает большую эффективность иммунной системы, доступ антител и системы комплимента. При

этом капсульные полисахариды обладают высокой иммуногенностью. Антитела против них защищают организм за счет усиления опсонофагоцитоза [34]. Magee AD и Yother J. (2001) отмечают, что иммунный ответ капсуло-специфичен, но может происходить перекрестная реакция за счет общих полисахаридов [35]. Клеточная стенка также является фактором патогенности, так как обеспечивает связь с пристеночными ферментами и обеспечивает приток нейтрофилов и лейкоцитов, усиливает продукцию цитокинов [36]. Бессимптомное носительство невозможно без прикрепления к организму хозяина через адгезины. Колонизация организма хозяина не сопровождается какими либо симптомами. Переход бессимптомной формы носительства к инвазивной, по мнению ряда исследователей, обусловлен местным воспалительным процессом вызванного внешними повреждающими факторами с активацией медиаторов воспаления, таких как интерлейкин 1 и фактор некроза опухоли, например как это происходит при респираторной вирусной инфекции [37]. В данном случае воспалительный процесс меняет состояние и количество рецепторов эпителиальных, и эндотелиальных клеток. Клеточная стенка пневмококков высокочувствительна к одному из типов рецепторов - к фактору активации тромбоцитов. Связывание с этим рецептором вызывает интернализацию пневмококков и способствует клеточной миграции через эпителий дыхательных путей и эндотелия сосудов, в результате чего вызывается инвазивный процесс [38,39]. Gilley R.P., Orihuela C.J. (2014) отмечают, что штаммы, обладающие высокоадгезивными свойствами, обладают меньшими вирулентными свойствами по сравнению с не адгезивными штаммами [40].

За счет разнообразия капсульных полисахаридов у пневмококков наблюдается высокое серологическое разнообразие. Близкие серотипы, имеющие наряду с типовыми, межтиповые детерминанты, объединены в 47 серогрупп. Серогруппы обозначают арабскими цифрами, а входящие в их состав серотипы – заглавными латинскими буквами. Некоторые антигенные варианты не имеют близкородственных и представлены единственной серогруппой, которую называют серотипом. В годы до начала применения антипневмококковых вакцин основная часть пневмококковых инфекций, и в первую очередь инвазивных, приходилась на несколько серогрупп, а именно серогруппы 1, 3, 6, 14, 19 и 23 [41,42]. Именно с ними было ассоциировано 80-90% инвазивных пневмококковых инфекций. Наиболее тяжелые формы сопровождающиеся плевритом и деструкцией легочной ткани вызываются 1,3,5 и 14 серогруппами [43].

В развивающихся странах эпидемиологически важными серогруппами считаются 1 и 5 [44]. Неинвазивные формы чаще всего вызываются теми же серогруппами для которых характерно носительство у детей, (3, 6, 14, 19, 23). Другие носоглоточные серотипы принадлежали к серогруппам 10, 11, 13, 15, 33 и 35. Следует отметить, что некоторые серотипы (например, 1, 5 и 46) редко выявляются в носоглотке, даже в тех популяциях, где они состав-ляли существенную долю среди инвазивных изолятов, что вероятно связано с непродолжительностью периода их колонизации.

Особую тревогу во многих странах вызывает развитие резистентности к обычно применяемым антибиотикам. Полирезистентность у пневмококков (устойчивость к 3 и более классам препаратов) встречается в 8% случаев [45,46].

Серотипы 6B, 9V, 14, 19A, 19F и 23F более чем

другие ассоциируются с резистентностью к медицинским препаратам [47] в частности рост частоты встречаемости изолятов серотипа 19А, которые отличаются множественной устойчивостью к антибиотикам [48], к тому же вызывающий высокоинвазивные формы инфекции.

## Выводы

Для успешной борьбы с осложнениями от пневмококковой инфекции требуются дальнейшие исследования. Актуальными и малоизученными остаются вопросы механизмов клинической манифестации пневмококковой инфекции. Недостаточно изучен эпидемиологический процесс перехода из неинвазивных к инвазивным формам. Для пневмококковой инфекции характерно отсутствие четких критериев наличия

эпидемиологического процесса, связанных с трудностью определения источника инфекции.

Проблема пневмококковой инфекции на данный момент осложняется распространением антибиотикорезистентности среди циркулирующих популяций *Str. pneumoniae*, что в свою очередь увеличивает стоимость и продолжительность лечения.

Эпидемиологический надзор за пневмококковыми заболеваниями и их серотипами важен для наблюдения за циркулирующими штаммами и эффективностью вакцинации, т.к. некоторые исследования показали региональные и временные изменения в распределении бактериальных серотипов после применения пневмококковой конъюгированной вакцины.

## Литература

1. Hoult Dzh., Krig N. Nazvanie: Opredelitel' bakterij Berdzhi (Determinant of bacteria Burgi), *Izdatel'stvo: Mir*, 1997, No. 2, pp.106-108.
2. WHO Weekly Epidemiological Record. World Health Organization, 12 January 2007, No. 1/2, pp. 82, 93–104.
3. WHO Weekly Epidemiological Record, World Health Organization, 6 April 2012, No. 14, pp.129-144.
4. Bennett J. E., Dolin R., Blaser M. J. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Cambridge, UK: Elsevier, 2014.
5. Crook D. W., Brueggmann A. B., Sleeman K. L., Peto T. E. A. Washington, DC. Pneumococcal Carriage. *The Pneumococcus*. ASM Press, 2004.
6. Bluestone CD. Clinical course, complications and sequelae of acute otitis media, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000, No.19, Suppl.5, pp.37–46.
7. Pokrovskij V. I., Briko N. I., Rjapis L. A. Streptokokki i streptokokkozy (Streptococci and Streptococcus), *M.:Izdatel'skaja gruppa «Gjeotar-Media»*, 2006, 541 p.
8. Rjapis L. A., Briko N. I. Problema pnevmokokkovykh infekcij v Rossii (Problem of pneumococcal infections in Russia), *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*, 2010, No. 1, pp. 4–8.
9. Kozlov R.S. Pnevmonokki: uroki proshlogo — vzgljad v budushhee (Less-sons from the past - looking to the future), Smolensk: МАКМАН, 2010, 128 p.
10. Baranov A. A., Briko N. I., Namazova-Baranova L. S. Sovremennaja kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika pnevmokokkovykh infekcij (Modern clinical and epidemiological characteristics of pneumococcal infections), *Lechashhij vrach*, 2012, No.4, pp.64-68.
11. WHO Weekly Epidemiological Record, 2008, No. 42, 2008, No.83, pp.373-384.
12. Strachunskij L. S., Belousova Ju. B., Kozlov S. N. Antibakterial'naja terapija (Prakticheskoe rukovodstvo), M.: Farmmedinform, 2000, 192 p.
13. Estimates of disease burden and cost-effectiveness. Geneva, World Health Organization, 2008.
14. Gosudarstvennaja programma razvitija zdavoohranenija Respubliki Kazahstan «Salamatty Kazahstan» na 2011 – 2015 gody. (State Program for Development of Health of the Republic of Kazakhstan «Salamatty Ka-zakhstan» for 2011 - 2015 years.)
15. Karibaeva I. K. Mediko-social'naja i farmakojekonomicheskaja jeffektivnost' konjugirovannoj pnevmokokkovej vakciny v profilaktike pnevmokokkovej infekcii u detej do 5 let (Medical and social and phar-macoeconomic effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine in the pre-vention of pneumococcal disease in children under 5 years), Dis. PhD.- Almaty, 2015, 121 p.
16. Strachounski LS, Kozlov RS, Appelbaum PC. Antimicrobial re-sistance of nasopharyngeal pneumococci from children from day-care centres and orphanages in Russia: results of a unique prospective multicentre study, *ClinMicrobiol Infect*, 2006, V.12, No.9, pp. 853-66.
17. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. Streptococcus pneumoniae colonization: the key to pneumococcal disease, *Lancet Infect Dis*, 2004, V. 4, No. 3, pp.144-54.
18. Crook D.W., Brueggmann A.B., Sleeman K.L., Peto T. E., Washington D.C. Pneumococcal Carriage. *The Pneumococcus*.: ASM Press, 2004.
19. Huang S.S., Hinrichsen V.L., Stevenson A.E., et al. Continued im-pact of pneumococcal conjugate vaccine on carriage in young children, *Pediatrics*, 2009, No.124, pp.1–11.
20. Kumar KL, Ashok V, Ganaie F, Ramesh AC. Nasopharyngeal carriage, antibiogram&serotype distribution of Streptococcus pneumonia among healthy under five children, *Indian J Med Res*, 2014, V.140, No.2, pp.216-20.
21. Oishi K, Tamura K, Akeda Y. Global control of pneumococcal infections by pneumococcal vaccines, *Trop Med Health*, 2014, V.42, No. 2 Suppl, pp.83-6.

22. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein polysaccharide conjugate vaccine, *N Engl J Med*, 2003, V.348, pp.1737–1746.
23. Shak JR, Vidal JE, Klugman KP. Influence of bacterial interactions on pneumococcal colonization of the nasopharynx, *Trends in microbiology*, 2013, V.21, No.3, pp.129-135.
24. Ahl J, Melander E, Odenholt I, et al. Prevalence of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in children in day-care centres subjected to an intervention to prevent dispersion, *Infect Dis(Lond)*, 2015, V.47, No.5, pp.338-44.
25. Ahl J, Melander E, Odenholt I, et al. Prevalence of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in children in day-care centres subjected to an intervention to prevent dispersion, *Infect Dis(Lond)*, 2015, V.47, No.5.- P:338-44.
26. Turner P, Turner C, Jankhot A et al. A longitudinal study of *Streptococcus pneumoniae* carriage in a cohort of infants and their mothers on the Thailand-Myanmar border, *PLoS One*, 2012,V.7, No.5, p:e38271.
27. Krone CL, Wyllie AL, van Beek J. et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in aged adults with influenza-like-illness, *PLoS One*, 2015, V.10, No.3, p:e0119875.
28. Shak JR, Cremers AJ, Gritzfeld JF, et al. Impact of experimental human pneumococcal carriage on nasopharyngeal bacterial densities in healthy adults, *PLoS One*, 2014,V.9, No.6, P:e98829.
29. Sanfilippo AM, Furuya Y, Roberts S, Salmon SL, Metzger DW. Allergic Lung Inflammation Reduces Tissue Invasion and Enhances Survival from Pulmonary Pneumococcal Infection in Mice, Which Correlates with Increased Expression of Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 and SiglecF (low) Alveolar Macrophages,*Infect Immun.*, 2015.
30. Kozlov R. S. Pnevmonokokki: uroki proshlogo - vzglyad v budushhee (Lessons from the past - looking to the future), Smolensk: MAKMAH, 2010, 128 p.
31. Johnson HL et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project, *PLoS Medicine*, 2010, 7, p. e1000348.
32. Irwin AD, Drew RJ, Marshall P, et al. Etiology of childhood bacteremia and timely antibiotics administration in the emergency department, *Pediatrics*, 2015, V.135, No.4, pp.635-42.
33. Jennifer Hamborsky, Andrew Kroger, Charles. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases The Pink Book. *Wolfe Course Textbook - 13th Edition*, 2015.
34. Watson DA, Musher DM. A brief history of the pneumococcus in biomedical research, *Semin Respir Infect.* 1999. No.14, pp.198–208.
35. Magee AD, Yother J. Requirement for capsule in colonization by *Streptococcus pneumoniae*, *Infect Immun*, 2001, No.69, pp. 3755–61.
36. Bruyn GA, van Furth R. Pneumococcal polysaccharide vaccines: indications, efficacy and recommendation, *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis*, 1991, No.10, pp. 897–910.
37. Tuomanen EI. The biology of pneumococcal infection, *Pediatr Res*, 1997, V. 42, pp. 253–58.
38. Cundell DR, Gerard NP, Gerard C et al. *Streptococcus pneumoniae* anchor to activated human cells by the receptor for platelet-activating factor, *Nature*, 1995, No.377, pp. 435–38.
39. McCullers JA, Rehg JE. Lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*: characterization of a mouse model and the role of platelet-activating factor receptor, *J Infect Dis*, 2002, No.186, pp. 341–50.
40. Gilley RP, Orihuela CJ. Pneumococci in biofilms are non-invasive: implications on nasopharyngeal colonization, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2014, No.4, pp.163.
41. Jefferson T., Ferroni E., Curtale F., et al. *Streptococcus pneumoniae* in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old, *Lancet Infect. Dis*, 2006, No.6, pp. 405–410.
42. Hausdorff W.P., Feikin D.R., Klugman K.P. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes, *Lancet Infect. Dis*, 2005, No.5, pp. 83–93.
43. Katosova LK, Tatochenko VK, Arova AA, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotypes in children with acute pneumonia and pleurisy, *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*, 1990, No.5, pp.23-8.
44. Hackel M., Lascols C., Bouchillon S et al. Serotype prevalence and antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates among global populations, *Vaccine*, 2013, No.31, pp: 4881–4887.
45. Doern G.V. Antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States, *Sem. Resp. Crit. Med*, 2000, Vol. 21, No.4, pp.273-284.
46. Kaplan S.L., Mason E.O. Management of infections to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Clin. Microbiol. Rev*, 1998, Vol. 11, pp.628-644.
47. Kyaw MH et al. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*, *New England Journal of Medicine*, 2006, No.354, pp.1455–1463
48. Richter S.S., Heilmann K.P., Dohrn C.L. et al. Pneumococcal Serotypes before and after Introduction of Conjugate Vaccines, United States, 1999-2011, *Emerg. Infect. Dis*, 2013, No.19, pp.1074–1083.