

## Исследование распространенности в России острого среднего отита у детей в возрасте от 0 до 5 лет (PAPIRUS-AOM)

Козлов Р.С.<sup>1</sup>, Муравьев А.А.<sup>1</sup>, Щербаков М.Е.<sup>2</sup>, Родникова В.Ю.<sup>3</sup>, Романенко В.В.<sup>4</sup>, Сафьянов К.Н.<sup>5</sup>, Сухорова М.В.<sup>1</sup>, Иванчик Н.В.<sup>1</sup> и группа исследователей PAPIRUS\*

<sup>1</sup> НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

<sup>2</sup> ЗАО «ГлаксосмитКляйн», Москва, Россия

<sup>3</sup> Мурманская детская городская больница, Мурманск, Россия

<sup>4</sup> Центр гигиены и эпидемиологии Свердловской области, Екатеринбург, Россия

<sup>5</sup> ООО «АСКО-МЕД-ПЛЮС», Барнаул, Россия

\* С.В. Щербакова, Г.Н. Барышева – Детская городская поликлиника №9, Барнаул, Россия

Я.В. Артамонова – Мурманская детская городская больница, Мурманск, Россия

М.Е. Зулинская – КГБУЗ «Городская больница №8», Барнаул, Россия

Контактный адрес:

Роман Сергеевич Козлов

Эл. почта: Roman.Kozlov@antibiotic.ru

Ключевые слова: острый средний отит, заболеваемость, антибактериальная терапия, вакцинация.

В данном исследовании в течение 12 месяцев проспективного наблюдения была изучена заболеваемость острым средним отитом среди детей в возрасте 0-5 лет, также мы оценили тяжесть случаев заболевания, и частоту госпитализации по поводу ОСО. Было показано, что бремя заболеваемости ОСО среди детей до 5 лет в Российской Федерации велико (18,6 клинически подтвержденных случаев ОСО на 100 человек-лет) и представляет значительную проблему для системы здравоохранения. Первичная профилактика ОСО путем использования современных пневмококковых конъюгированных вакцин является наиболее эффективной стратегией контроля данного заболевания.

## Study to assess incidence of acute otitis media in children under 5 years of age in Russia (PAPIRUS-AOM)

Kozlov R.S.<sup>1</sup>, Muravyev A.A.<sup>1</sup>, Scherbakov M.E.<sup>2</sup>, Rodnikova V.Y.<sup>3</sup>, Romanenko V.V.<sup>4</sup>, Safianov K.N.<sup>5</sup> and Study Group "PAPIRUS"\*

<sup>1</sup> Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

<sup>2</sup> ZAO "GSK", Moscow, Russia

<sup>3</sup> Children City Hospital, Murmansk, Russia

<sup>4</sup> Center of Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, Russia

<sup>5</sup> ООО "ASKO-MED PLUS", Barnaul, Russia

Contacts:

Roman S. Kozlov

E-mail: Roman.Kozlov@antibiotic.ru

Key words: acute otitis media, incidence, antibacterial therapy, vaccination.

At this prospective 12-months study we investigated the incidence of acute otitis media (AOM), its severity and frequency of hospitalization in children from 0 to 5 years old. We detected, that AOM-burden in children under 5-years old in the Russian Federation is very high (18.6 clinically confirmed cases of AOM per 100 man-years) and it is a big problem in healthcare. Primary prophylaxis of AOM with modern conjugate pneumococcal vaccines is the most effective strategy of AOM control.

### Введение

Острый средний отит (ОСО) – одно из самых распространенных заболеваний у детей и наиболее частая причина посещения врача и использования антибактериальных препаратов в детском возрасте [1]. В течение первого года жизни, 60% детей переносят ОСО, по крайней мере, один раз; а 20% детей – имеют 2-3 эпизода заболевания. К трехлетнему возрасту около 90% детей переносят ОСО, по крайней мере, один раз, а 50% детей – по несколько эпизодов заболевания. [2] Риск возникновения рецидива ОСО зависит от возраста, в котором ребенок перенес первый эпизод ОСО. По данным ряда исследований, риск рецидива ОСО увеличивается, если у ребенка был эпизод заболевания в возрасте до 6 месяцев [3, 4].

Основными возбудителями ОСО у детей являются *S. pneumoniae* и нетипируемые штаммы *H. influenzae* [5], на них

приходится около 60-80% случаев бактериальных отитов [6, 7]. Носоглоточное носительство этих микроорганизмов напрямую связано с развитием отита у детей [8, 9].

В последнее время наблюдается тенденция к повышению резистентности этих микроорганизмов к антимикробным препаратам. Было установлено, что около 20-50% штаммов *H. influenzae*, выделенных от пациентов с острым средним отитом, продуцируют β-лактамазы [12]. Увеличение распространенности резистентных штаммов этих микроорганизмов приводит к значительным проблемам здравоохранения в мире, таким как: увеличение сроков госпитализации, длительное нахождение родителей на больничном, большее потребление лекарственных препаратов в целом. Все это приводит к увеличению стоимости лечения [10]. Этому способствует ряд факторов: недостаточная информирован-

ность населения и врачей, неправильная постановка диагноза, свободный доступ населения к антибактериальным препаратам [11].

Таким образом, важна первичная профилактика этих инфекций с помощью вакцинации. Было показано, что вакцины против *S. pneumoniae* и нетипируемых штаммов *H. influenzae* могут эффективно предотвращать ОСО [13]. Широкое внедрение вакцинации против пневмококковой инфекции привело к значительному снижению частоты заболеваний, вызванных этим патогеном [14].

С 2014 года вакцинация пневмококковыми конъюгированными вакцинами включена в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации [15].

Перед внедрением пневмококковых конъюгированных вакцин важно знать исходные показатели заболеваемости. В случае ОСО, в России опубликовано недостаточно данных по заболеваемости у детей.

Оценить реальные показатели заболеваемости ОСО у детей по официальным данным зачастую очень трудно, т.к. этот диагноз маскируется другими заболеваниями (такими как ОРВИ, грипп) [6].

Учитывая важность проблемы, в 2012-2014 гг. в России нами было проведено исследование, направленное на оценку заболеваемости ОСО у детей до 5 лет (проект PAPIRUS-AOM).

## Цели исследования

### Основная цель

Оценить заболеваемость клинически диагностированным острым средним отитом, подтвержденным детским ЛОР-специалистом, у детей в возрасте 0≤60 месяцев.

### Вторичные цели

- Описать клиническое течение ОСО, включая назначенное лечение.
- Оценить по возрасту заболеваемость ОСО (дети 0≤36 месяцев и 37≤60 месяцев).
- Оценить частоту госпитализации по поводу ОСО.
- Описать тяжесть ОСО (с точки зрения госпитализации, необходимости хирургических процедур).

## Дизайн исследования

Исследование было проспективным, когортным, с одной группой.

Исследование проводилось в трех географически удаленных российских городах – Барнауле, Екатеринбурге и Мурманске. Эти города также различаются с точки зрения климата, численности населения, уровня урбанизации, что потенциально позволяет увеличить репрезентативность данных.

## Этические вопросы

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, а также в соответствии с принципами Надлежащей Клинической Практики (GCP) и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая Клиническая Практика». Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и региональными Комитетами по этике.

## Материалы и методы

### Определение случаев

- **Уровень 1** диагностической достоверности ОСО: случай ОСО, диагностированный врачом-педиатром и зарегистрированный в медицинской документации или другом первичном документе.
- **Уровень 2** диагностической достоверности ОСО: уровень 1 плюс информация, полученная при отоскопии: покраснение, выбухание, потеря светового рефлекса, наличие острого выпота из среднего уха (на основании отоскопии или тимпанометрии) и наличие по крайней мере двух из следующих признаков или симптомов: боль в ухе (оталгия), выделения из уха, потеря слуха, вялость, раздражительность, потеря аппетита, рвота, диарея, лихорадка (подмышечная температура  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ).
- **Случай подозрения на ОСО:** ОСО по мнению родителей (обнаружение у ребенка симптомов, указывающих на ОСО).
- **Новый эпизод ОСО:** эпизод ОСО, зарегистрированный после 30-дневного бессимптомного интервала после разрешения предыдущего эпизода ОСО.
- **Рецидивирующий ОСО:** три или более новых эпизодов ОСО 2-го уровня диагностической достоверности в течение 6 месяцев, или четыре или более новых эпизодов ОСО в течение одного года.
- **Госпитализированный ОСО:** случай ОСО 2-го уровня диагностической достоверности, диагностированный в исследуемой когорте в течение периода наблюдения, потребовавший стационарного лечения (ребенок провел хотя бы одну ночь в стационаре).

## Популяция исследования и метод набора когорты

В каждом исследовательском центре набор участников в когорту исследования проводился методом случайной выборки из электронных реестров поликлиник. На первом этапе в поликлиниках были сформированы электронные списки подходящих по возрасту детей, которым были присвоены идентификационные коды. На втором этапе из этого списка методом случайной выборки с использованием программного обеспечения STATISTICA было отобрано требуемое количество детей.

Сотрудники поликлиники связывались по телефону с родителями случайно выбранных детей, чтобы предложить им принять участие в исследовании. В случае получения предварительного согласия родителей, они вместе с ребенком приглашались в поликлинику. В ходе визита исследователь объяснял процедуру наблюдения и проверял критерии пригодности для участия в исследовании. Также собирался медицинский анамнез ребенка, и регистрировалась информация о предыдущей вакцинации против пневмококковой инфекции. Проводилось физикальное обследование и регистрировались все имеющиеся у ребенка факторы риска пневмококковой инфекции. Для участия в исследовании родители должны были подписать форму информированного согласия.

### Критерии включения в исследование были следующие:

- здоровые дети в возрасте от 0 до 60 месяцев включительно на момент включения в исследование;
- проживание в регионе, где проводится исследование, с момента рождения;

- информированное согласие, подписанное законными представителями ребенка;
- доступность участника и его законных представителей в течение 12 месяцев наблюдения.

**Критерии исключения:**

- эпизод ОСО на момент включения в исследование;
- инфекция верхних дыхательных путей на момент включения в исследование.

## Наблюдение когорты

Включенные в исследование участники наблюдались в течение 12 месяцев.

Во время первого визита родителям выдавали карточку с инструкциями, содержащую список симптомов, которые могут указывать на острый средний отит. Родители были проинструктированы немедленно обращаться к исследователю в случае, если они обнаружат какие-либо из этих симптомов.

Кроме того, каждые 2 месяца исследователи активно связывались с родителями участников по телефону (активное наблюдение) и выясняли, были ли у ребенка специфические симптомы ОСО или неспецифические симптомы инфекции дыхательных путей, был ли ребенок осмотрен врачом (был ли это исследователь), госпитализирован после последнего телефонного контакта/посещения, выясняли статус вакцинации ребенка против пневмококковой и гемофильной инфекции после последнего телефонного контакта/посещения, а также собирали информацию о том, принимал ли ребенок какие-либо лекарственные препараты.

Осуществлялся мониторинг качества наблюдения. Основными критериями оценки были следующие:

- для активного наблюдения: процент неудачных телефонных контактов: число неудачных телефонных контактов/общее количество телефонных контактов в течение периода наблюдения  $\times 100\%$ .
- для пассивного наблюдения: процент потенциально пропущенных случаев ОСО: общее число случаев подозрения на ОСО, которых не были сообщены исследователю (т.е. было обращение к другому врачу, а не исследователю)/все случаи отита, о которых родители сообщили исследователю  $\times 100\%$ .

## Статистические методы

Для расчета показателя заболеваемости ОСО использовался метод человеко-лет (месяцев). Использовалась следующая формула:

$$p = e/u,$$

где  $e$  – число первых случаев в когорте,  $u$  – общее количество времени наблюдения всех участников когорты. Результаты представлены как число случаев ОСО на 100 человеко-лет.

## Результаты исследования

В общей сложности 1301 ребёнок 1301 ребенок был включен в исследование в период с 26 октября 2012 года по 28 марта 2013 года.

Ни один из включенных в исследование участников не был вакцинирован против *S. pneumoniae*.

Распределение участников по пяти возрастным группам

было равномерным: 1-12 месяцев (1) 13-24 месяцев (2) 25-36 месяцев (3) 37-48 месяцев (4) 49-60 месяцев (5) – см табл. 1.

Во всех центрах в исследование был включен 701 мальчик (54,2%) и 593 девочки (45,8%). Подробная информация о периоде набора и наблюдения, и количестве включенных в исследование участников представлена в табл. 2.

В Барнауле и Мурманске показатели качества наблюдения были на приемлемом уровне (<10% пропущенных случаев или телефонных контактов). В Екатеринбурге было большое количество потенциально пропущенных случаев (85,7%). Несмотря на то, что процент успешных активных контактов в этом центре находился на высоком уровне (только 3,3% контактов были пропущены), пассивный компонент наблюдения в этом центре находился ниже приемлемого уровня. В связи с этим, результаты, относящиеся к этому центру были оценены с осторожностью. Впоследствии было решено не использовать их для окончательного расчета заболеваемости (данные для этого центра далее не представлены). Данные о показателях качества наблюдения для каждого центра представлены в табл. 3.

В течение всего периода наблюдения в общей сложности в двух исследовательских центрах (Барнаул и Мурманск) было зарегистрировано: 435 случаев подозрения на ОСО; 153 случая ОСО 1-го уровня диагностической достоверности; и 128 случаев ОСО 2-го уровня диагностической достоверности.

Количество случаев ОСО, зарегистрированных в течение периода наблюдения (для разных определений случая), про-

**Таблица 1.** Демографические характеристики исследуемой популяции, (объединённые данные по всем центрам)

Возрастная группа	Возраст (месяцы)	n	%
(1)	1-12	274	21,2
(2)	13-24	265	20,5
(3)	25-36	253	19,6
(4)	37-48	263	20,3
(5)	49-60	239	18,5

**Таблица 2.** Информация о периоде набора и наблюдения, и количестве включенных в исследование участников

	Мурманск	Барнаул	Екатеринбург	Все центры
Общее количество включенных в исследование участников	353	474	474	1301
Общее количество участников, соответствовавших критериям отбора	350	470	474	1294
Период наблюдения	с 9 января по 28 марта 2013	с 26 октября 2012 по 27 мая 2013	с 26 октября 2012 по 28 января 2013	с 26 октября 2012 по 28 марта 2013

**Таблица 3.** Показатели качества наблюдения для каждого центра

Параметр оценки качества наблюдения	Барнаул	Екатеринбург	Мурманск
Процент пропущенных контактов	6,7%	3,3%	5,6%
Процент потенциально пропущенных эпизодов ОСО	7,6%	85,7%	5,8%

**Таблица 4.** Количество случаев ОСО, зарегистрированных в течение периода наблюдения (для разных определений случая), продолжительность наблюдения и показатель заболеваемости

Тип эпизода ОСО	Центр		
	Барнаул	Мурманск	Все центры
<b>Случай подозрения на ОСО (на основании сообщения родителями участников)</b>			
Количество первых случаев	351	84	435
Время наблюдения, человеко-лет	274	235	509
Заболеваемость (случаев на 100 человеко-лет)	128	32	64,2
<b>ОСО – 1-й уровень диагностической достоверности</b>			
Количество первых случаев	97	56	153
Время наблюдения, человеко-лет	418	256	674
Заболеваемость (случаев на 100 человеко-лет)	23,2	22	22,7
<b>ОСО – 2-й уровень диагностической достоверности</b>			
Количество первых случаев	80	48	128
Время наблюдения, человеко-лет	429	261	690
Заболеваемость (случаев на 100 человеко-лет)	18,7	18,4	18,6

должительность наблюдения и показатель заболеваемости (для различных определений случая) представлены в табл. 4.

Средняя заболеваемость ОСО (во всех центрах), 2-го уровня диагностической достоверности составила 18,6 случаев на 100 человеко-лет.

Средняя заболеваемость ОСО (во всех центрах), 1-го уровня диагностической достоверности составила 22,7 случаев на 100 человеко-лет.

Средняя частота случаев подозрения на ОСО (случаи, о которых сообщили родители) составила 64,2 случая на 100 человеко-лет и отличалась между центрами: в Барнауле – 128 случаев; в Мурманске – 32 случая на 100 человеко-лет (табл. 4).

### Повозрастной показатель заболеваемости ОСО 2-го уровня диагностической достоверности

Повозрастной уровень заболеваемости ОСО 2-го уровня диагностической достоверности был рассчитан для двух возрастных групп: 0≤36 и 37≤60 месяцев, и представлен в табл. 5.

Средний возраст первых эпизодов ОСО 2-го уровня диагностической достоверности составил 40,84 месяцев в Барнауле и 30,71 месяцев в Мурманске.

**Таблица 5.** Повозрастной уровень заболеваемости ОСО 2-го уровня диагностической достоверности

	Барнаул		Мурманск	
	0≤36 месяцев	37≤60 месяцев	0≤36 месяцев	37≤60 месяцев
Количество первых случаев – 2-го уровня диагностической уверенности	48	34	39	8
Время наблюдения, человеко-лет	222,5	132	120,2	90,6
Заболеваемость (случаев на 100 человеко-лет)	21,6	25,8	32,4	8,8

Козлов Р.С. и соавт.

### Оценка экономических и других параметров

Анализ был проведен в центре города Барнаул.

1. Средняя стоимость лечения одного эпизода ОСО составила 1159 рублей.

2. Среднее число посещений педиатра одним пациентом с отитом составило 2,4.

3. Среднее число посещений ЛОР-врача одним пациентом с отитом – 2,8.

4. Среднее время нахождения родителя пациента с ОСО на листке временной нетрудоспособности – 12,2 дней.

### Оценка тяжести ОСО, осложнений, госпитализации и назначение антибактериальных препаратов

Для оценки тяжести заболевания мы использовали данные по ОСО 2-го уровня диагностической достоверности. Использовались данные из Барнаула. В течение 12 месяцев наблюдения были зарегистрированы 80 случаев ОСО. Только 2 случая ОСО были госпитализированы.

Тимпаноцентез в течение периода исследования выполнялся в 8 случаях ОСО (7,1%).

Не было зарегистрировано случаев ОСО с такими осложнениями, как нарушение слуха, мастоидит, лабиринтит.

В 64 случаях ОСО (из 80) пациентам назначались противомикробные препараты. Наиболее часто использовались следующие препараты: амоксициллин + клавулановая кислота – в 33 случаях (51,5%), амоксициллин – в 10 случаях (15,6%) и цефтибутен – в 7 случаях (10,9%) (табл. 6).

Было выявлено, что на один случай ОСО в среднем приходится 2,4 визитов к педиатру, и 2,8 визита к ЛОР-врачу. Средняя продолжительность временной нетрудоспособности одного из родителей по причине ухода за ребенком с ОСО составила 12,2 дней.

### Обсуждение результатов

В данном проспективном исследовании, впервые в России была оценена заболеваемость острым средним отитом (клинический диагноз, подтвержденный ЛОР-врачом) с использованием стандартизированного подхода. Кроме того,

**Таблица 6.** Антибактериальная терапия ОСО, зарегистрированная в исследовании

МНН	Число случаев ОСО, когда применялся препарат	% от общего числа
Амоксициллин+клавулановая кислота	33	51,5
Амоксициллин	10	15,6
Цефтибутен	7	10,9
Сультамициллин	3	4,7
Кларитромицин	2	3,1
Азитромицин	4	6,3
Джозамицин	1	1,6
Цефиксим	1	1,6
Цефтриаксон	1	1,6
Неизвестно	2	3,1

заболеваемость ОСО была оценена для различных уровней диагностической достоверности: случай ОСО по мнению родителей (подозрение на ОСО), клинический диагноз ОСО установленный педиатром (уровень 1 диагностической достоверности), клинический диагноз ОСО, установленный ЛОР-врачом (уровень 2 диагностической достоверности).

В исследовании, проведенном в Новой Зеландии, заболеваемость ОСО у детей составляла 27,3%, что коррелирует с данными, полученными в нашем исследовании [16]. В Великобритании до внедрения современных пневмококковых вакцин заболеваемость ОСО у детей первого года жизни составляла 11,5%, второго года жизни – 28,6%, третьего года жизни – 30,8% [17]. Однако в исследовании, проведенном в Японии, заболеваемость ОСО составила 4,3%, что значительно ниже наших данных; этот факт можно объяснить тем, что в Японии широко использовались пневмококковые вакцины [18].

Показатели заболеваемости ОСО, зарегистрированные в нашем исследовании, были значительно выше, чем по данным официальной статистики системы здравоохранения. Это свидетельствует о том, что представление о бремени заболеваемости ОСО занижено, включая не прямые расходы, такие как потеря рабочего времени родителей по причине ухода за больным ребенком.

Приблизительные оценки показывают, что при экстраполяции данных по заболеваемости ОСО, зарегистрированных в нашем исследовании, на всю когорту российских детей в возрасте от 0 до 5 лет, т.е. рожденных в 2008-2012 гг. (8 963 295 детей – по официальным данным Росстата), каждый год более 2,4 млн. российских детей страдают от ОСО.

Было также отмечено, что врачи первичного звена и

ЛОР-врачи не следуют российским стандартам антибактериального лечения ОСО [12]. В нашем исследовании была отмечена значительная вариабельность антибиотикотерапии ОСО (только в одной детской поликлинике использовалось 9 различных антибактериальных препаратов). Такое нерациональное использование противомикробных препаратов для лечения ОСО приводит к увеличению резистентности микроорганизмов. Согласно опубликованному мета-анализу, для того чтобы предотвратить отит у одного ребенка, необходимо проводить долгосрочную антибактериальную терапию у примерно пяти детей. Антибактериальная терапия предотвращала 1,5 эпизода ОСО в течение 12 месяцев у 1 ребенка [19]. Согласно российским рекомендациям, препаратом выбора для лечения отита у детей является амоксициллин. А в случае неэффективности должны назначаться амоксициллин/клавулановая кислота, цефалоспорины. В случае аллергии на β-лактамы антибиотики – современные макролиды [20].

Первичная профилактика ОСО путем использования современных пневмококковых конъюгированных вакцин является наиболее эффективной стратегией контроля данного заболевания.

### Источник финансирования исследования

Исследование было проведено при финансовой поддержке компании «ГлассоСмитКляйн». Компании «ГлассоСмитКляйн» была предоставлена возможность ознакомиться с предварительной версией этой статьи на предмет фактической точности, однако авторы несут исключительную ответственность за содержание финальной версии.

### Литература

1. Venekamp R.P., Sanders S.L., Glasziou P.P., Del Mar C.B., Rovers M.M. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;23-26.
2. Baranov A.A., Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Rjapis L.A. Streptococci and pneumococci. М.: Feniks; 2013. Russian. (Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Ряпис Л.А. Стрептококки и пневмококки. М.: Феникс; 2013.).
3. Faden H., Duffy L., Boeve M. Otitis media: back to basics. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:105-112.
4. Pelton S. New concepts in the pathophysiology and management of middle ear disease in childhood. *Drugs.* 1996;52(Suppl 2):62-67.
5. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007;82(12):93-104.
6. Kozlov R.S., Krechikova O.I., Murav'ev A.A., et al. 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. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2013;15(4):246-260. Russian. (Козлов Р.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А. и соавт. Результаты исследования распространенности 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. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013;15(4):246-260.).
7. Leibovitz E., Jacobs M.R., Dagan R. *Haemophilus influenzae*: a significant pathogen in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:1142-1152.
8. Faden H., Stanievich J., Brodsky L., Bernstein J., Ogra P. Changes in nasopharyngeal flora during otitis media of childhood. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9:623-626.
9. Syrjanen R.K., Auranen K.J., Leino T.M., Kilpi T.M., Makela P.H. Pneumococcal acute otitis media in relation to pneumococcal nasopharyngeal carriage. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:801-806.
10. Rahman M., Hossain S., Shoma S., et al. Emergence of a unique multiply-antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 7B clone in Dhaka, Bangladesh. *J Clin Microbiol.* 2006;44:4625-4627.
11. Kozlov R.S. The problem of antibiotic resistance in pediatrics. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2014;3:238. Russian. (Козлов Р.С. Проблема антибиотикорезистентности в педиатрии. Русский медицинский журнал. 2014;3:238.).
12. Maljavina U.S., Goncharova M.G., Ovchinnikov A.Ju. Antimicrobial therapy of acute purulent otitis media in pediatric practice: the feasibility of the use of cephalosporins. *Consilium Medicum.* 2007;1:30-32. Russian. (Малаявина У.С., Гончарова М.Г., Овчинников А.Ю. Антимикробная терапия острых гнойных средних отитов в педиатрической практике: целесообразность применения цефалоспоринов. *Consilium Medicum.* 2007;1:30-32.).
13. Prymula R., Peeters P., Chrobok V., et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet.* 2006;367:740-748.
14. Kyaw M., Lynfield R., Schaffner W., et al. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 2006;354:1455-1463.
15. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 21 marta 2014 g. N 125n "On the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications". Russian. (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. №125н «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям».).
16. 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):205-212.
17. Ross A., Croft P., Collins M. Incidence of acute otitis media in infants in a general practice. *J R Coll Gen Pract.* 1988;38(307):70-72.
18. Otsuka T., Kitami O., Kondo K., et al. Incidence Survey of Acute Otitis Media in Children in Sado Island, Japan – Sado Otitis Media Study (SADOMS). *PLoS One* 2013;8(7):e68711.
19. Leach A.J., Morris P.S. Antibiotics for the prevention of acute and chronic suppurative otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD004401.
20. Strachunskij L.S., Belousov Ju.B., Kozlov S.N., eds. Practical manual on antiinfective chemotherapy. Smolensk: МАКМАХ; 2007. Russian. (Стречунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н., редакторы. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ; 2007.).