



ВАКЦИНАЦИЯ КАК СТРАТЕГИЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ: СВЕЖИЙ ВЗГЛЯД НА ИЗВЕСТНУЮ ПРОБЛЕМУ

И.О. Стома

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Vaccination as a strategy to overcome antimicrobial resistance: a fresh look on a well-known problem

I.O. Stoma

Gomel state medical university, Gomel, Belarus

Резюме

Вопрос антимикробной резистентности продолжает оставаться на первой странице повестки мировых проблем. Система факторов, влияющих на рост резистентности бактерий к антибиотикам, формируется на основе нескольких направлений (медицина, ветеринария, сельское хозяйство и окружающая среда). Соответственно, и решение проблемы антимикробной резистентности требует понимания концепции единого здоровья (One Health approach). Вакцинация как важнейший инструмент борьбы с антимикробной резистентностью подробно рассмотрена в настоящем обзоре. Представлены вакцин-индуцированные прямые и косвенные механизмы преодоления антимикробной резистентности, а также обозначены современная доказательная база и перспективы расширения применения вакцин в контексте данной проблемы.

Более массовая вакцинация как против известных бактериальных патогенов (пневмококк, гемофильная инфекция типа b, брюшной тиф), так и против вирусных инфекций (грипп, ротавирусная инфекция) позволит снизить бремя резистентных к антибиотикам инфекций и таким образом сохранить эффективные опции для лечения и спасения человеческих жизней.

Ключевые слова: вакцинация, антимикробная резистентность, пневмококк, грипп, антибиотики.

Введение

Еще в 1945 г. Александр Флеминг вскоре после открытия им пенициллина спрогнозировал, что бактерии будут мутировать и вырабатывать механизмы устойчивости к антибиотикам. 1940–1980-е гг. известны как «золотая эра антибиотиков», в том числе потому, что именно тогда было разработано множество новых препаратов данного назначения. Резистентность микроорганизмов к некоторым классам антибиотиков (например, β -лактамам) была зарегистрирована относительно быстро, а впоследствии всё больше и больше антимикробных лекарственных средств теряло свою прежнюю эффективность (рис. 1).

Abstract

The issue of antimicrobial resistance continues to be on the first page of the global agenda. The system of factors influencing the growth of antibiotic resistance in bacteria comes from various fields (medicine, veterinary medicine, agriculture and the environment), what requires a One Health approach. Vaccination as one of the most important tools against antimicrobial resistance is considered in detail in this review. Vaccine-induced direct and indirect mechanisms for overcoming antimicrobial resistance are presented, as well as the current evidence base and perspectives for expanding the use of vaccines in the context of this problem.

Increased vaccination against both known bacterial pathogens (*Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae* type b, typhoid fever) and viral infections (influenza, rotavirus) would reduce the burden of antibiotic-resistant infections, and thus preserve effective options for treatment and saving lives.

Key words: vaccination, antimicrobial resistance, pneumococcus, influenza, antibiotics.

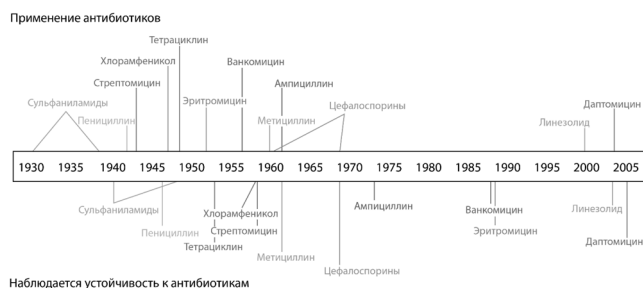


Рис. 1. Хронология разработки новых антибиотиков (сверху) и выявления резистентных к ним микроорганизмов, адаптировано из A.E. Clatworthy et al.

Итак, с 1990-х гг. число новых антибиотиков продолжает ощутимо снижаться, что приводит к меньшему количеству терапевтических альтернатив для борьбы с инфекционными болезнями [2]. Из-за нехватки методов быстрой диагностики и недостаточных знаний на практике антибиотики и их комбинации часто используются необоснованно, без понимания целевого микроорганизма для их воздействия.

Что немаловажно, потребность в более высоких дозах антибиотиков для лечения инфекций, вызванных резистентными возбудителями, как правило, ведёт к повышению частоты нежелательных явлений (побочных эффектов), ограничивая профиль безопасного применения антимикробных лекарственных средств.

Что касается необоснованного назначения антибиотиков, то, к примеру, треть назначений антибиотиков на амбулаторном этапе в США приходится на вирусные инфекции, против которых они по определению являются неэффективными и бесполезными [3]. Неадекватные режимы дозирования антибиотиков также могут быть ключевым фактором роста антимикробной резистентности [4]. Немаловажным фактором роста резистентности является и то, что в отдельных странах мира антибиотики по-прежнему продаются без рецепта врача, их применение не регулируется или регулируется лишь частично.

Сегодня антимикробная резистентность входит в число 10 основных угроз для глобального здравоохранения [5]. Что касается вакцин против бактериальных возбудителей, то на сегодняшний день всего 61 препарат находится в различных стадиях испытаний. Наибольшее количество новых вакцин-кандидатов было разработано против *S. pneumoniae*, *M. tuberculosis* и *Shigella flexneri* (рис. 2).



Рис. 2. Новые вакцины против бактериальных патогенов в клинических испытаниях; данные на 2016 г. [6]

Как вакцинация противодействует антимикробной резистентности?

Научно обоснованная профилактика заболеваний с помощью вакцинации была начата ещё 200 лет назад в Европе врачом Эдвардом Дженнером (вакцина против натуральной оспы была внедрена в 1798 г.). Неспецифические эффекты вакцин (гетерологичные или нецелевые) – это эффекты, выходящие за рамки специфических защитных эффектов против целевых заболеваний. Неспецифические эффекты могут быть очень полезными, повышая защиту от других инфекций или даже неинфекционных заболеваний [7].

Механизмы действия вакцин в отношении антимикробной резистентности можно классифицировать следующим образом.

Механизм № 1. Препотвращение инфекционных заболеваний и снижение циркуляции возбудителей в популяции

В то время как антимикробная резистентность является предсказуемым результатом массового использования антибиотиков, резистентность к вакцинам является чрезвычайно редким явлением [8]. Этому есть несколько причин. Одна из причин состоит в том, что вакцинация ограничивает способность возбудителя «закрепиться» в организме хозяина, обеспечивая иммунитет ещё до момента встречи и инфицирования возбудителем. Ориентируясь на профилактику, а не на лечение, вакцины способны предотвратить развитие заболеваний сразу после контакта с возбудителем, тем самым снижая вероятность того, что отдельные бактерии будут мутировать и станут резистентными к антибиотикам. Таким образом, снижается вероятность того, что эти гены резистентности будут и далее передаваться другим бактериям. Вакцинация против инфекций, распространяющихся в человеческой популяции, при достижении высокого уровня охвата обеспечивает косвенную (коллективную) защиту, т. е. коллективный или популяционный иммунитет. При этом снижается риск инфекций в группах риска, в том числе среди непривитых (включая новорожденных) и лиц с иммуносупрессией (пациенты с хроническими заболеваниями, медикаментозной иммуносупрессией, пожилые люди) [9].

Механизм № 2. Сохранение и защита микробиоты человека как фактора колонизационной резистентности

Было неоднократно доказано, что многие антибиотики повреждают нормальную микробиоту человека при их использовании, что ассоциируется с ростом резистентности к антибиотикам среди отдельных бактерий [10]. Повреждающие

эффекты антибиотиков на кишечную микробиоту включают уменьшение биоразнообразия, повышение восприимчивости к патогенным возбудителям, усиление процессов селекции резистентных микроорганизмов, а также потерю нормальных резидентных микроорганизмов. Эти резидентные микроорганизмы обеспечивают естественную устойчивость к колонизации и инфекции патогенными микроорганизмами, конкурируя с ними за пространство и питательные вещества), влияя на ряд функций (например, на регуляцию физиологических процессов) [11]. Высокое количество и плотность бактерий в микробиоте кишечника обеспечивают хорошие условия для горизонтального переноса генов резистентности между бактериями. В настоящее время уже является доказанным, что микробиота кишечника как взрослых, так и детей считается важным резервуаром для генов антимикробной резистентности [12–14]. Что немаловажно, микробиом человека включает огромное количество генетического материала: так, кодирующая способность генов микробиоты превышает таковую суммарно у всех генов самого хозяина, т.е. человека [15].

Большинство вакцин обычно индуцируют иммунный ответ, направленный на несколько мишеней (несколько эпитопов одного антигена или несколько антигенов). По этой причине бактерии должны были бы претерпеть множественные мутации, чтобы избежать иммунного ответа, индуцированного вакцинацией. Действительно резистентность к антибиотикам является распространенным явлением и может возникать относительно быстро у некоторых патогенов (в течение нескольких лет или даже месяцев использования). Напротив, большинство вакцин продолжают обеспечивать защиту даже после очень длительного использования, в том числе многих десятилетий [16].

Механизм № 3. Снижение объёмов использования антибиотиков в популяции

Предотвращая возникновение и распространение бактериальных инфекций среди населения, вакцинация снижает использование антибиотиков, которые применялись бы для лечения этих инфекций. Тем самым вакцинация косвенно снижает риск распространения антимикробной резистентности [4]. Так, пневмококк (*S. pneumoniae*) с более чем 90 известными серотипами является этиологической причиной жизнеугрожающих пневмоний и таких инвазивных пневмококковых инфекций, как менингиты и сепсис. Пневмококк также вызывает менее тяжелые, но гораздо более распространенные инфекции, такие как гнойный средний отит и синуситы.

Пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ) – как ПКВ7, так и ПКВ13, – доказательно снижали распространенность пенициллин-резистентных пневмококков в составе штаммов, вызывающих инвазивные инфекции, а также назофарингеальное носительство [17]. Интересно, что снижение антибиотикорезистентности пневмококков на фоне внедрения вакцинации во Франции регистрировалось и в отношении ряда антибиотиков. По данным французской сети по изучению пневмококков [18], регистрация резистентных пневмококков, выделенных из среднего уха детей с гнойными отитами, значительно снизилась в период с 2001 по 2011 г. В основном это было достигнуто за счет снижения распространенности изолятов, принадлежащих к серотипам в составе ПКВ7, большинство из которых как раз и были устойчивыми к антибиотикам. Внедрение вакцинации ПКВ7, а позже и ПКВ13 было ассоциировано с существенным изменением эпидемиологической картины пневмококковых гнойных отитов во Франции.

Гнойный средний отит находится среди наиболее частых причин назначения антибиотиков [19]. В одном из исследований в результате внедрения вакцинации ПКВ7 количество назначений антибиотиков сократилось на 35 на 100 вакцинированных детей в возрасте до 3,5 лет, что на уровне такой страны, как США, формирует потенциальное снижение назначений антибиотиков на 1,4 млн в год [20, 21].

Ожидается, что за счет снижения числа пневмоний и гнойных средних отитов по итогам вакцинации общее использование антибиотиков в популяции уменьшится, что закономерно снизит уровень антимикробной резистентности. Мета-анализ, включающий 19 исследований, является свидетельством в пользу того, что пневмококковая вакцинация играет важную роль в борьбе с устойчивостью к антимикробным препаратам [22].

Явным примером эффекта внедрения ПКВ13 в популяцию является опыт США, где уже в течение первых 3 лет после начала массовой пневмококковой вакцинации было отмечено достоверное снижение резистентности пневмококков к азитромицину, цефалоспорином, тетрациклином и пеницилинам (рис. 3) [4, 23].

Механизм № 4. Предотвращение появления и распространения резистентных штаммов

Эффекты вакцинации не ограничиваются лишь действием на чувствительные штаммы возбудителей. В частности, часть серотипов пневмококка, входящих в состав вакцин ПКВ7 и ПКВ13, характеризуется повышенной частотой антимикробной резистентности. Так, внедрение вакцинации ПКВ7

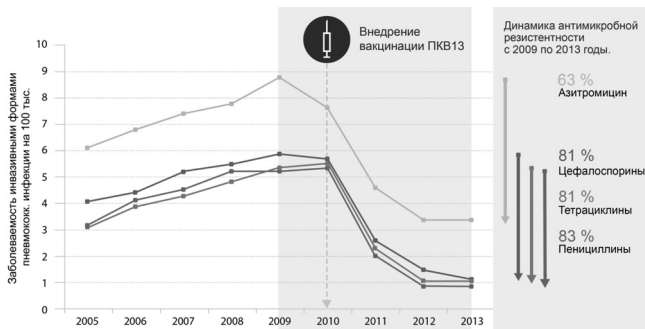


Рис. 3. Динамика антимикробной резистентности инвазивных штаммов пневмококков в США на фоне внедрения вакцинации ПКВ13, адаптировано из [4, 23]

позволило снизить распространенность инвазивных пенициллин-резистентных пневмококковых инфекций на 64% у детей в возрасте до 5 лет и на 45% у лиц старше 65 лет по данным эпидемиологического исследования в США [24]. Вакцинация ПКВ в Южной Африке позволила снизить число пневмококковых инфекций, устойчивых к пенициллину и цефтриаксону, а также инфекций, вызванных штаммами пневмококка с множественной лекарственной устойчивостью [25].

Другим примером данного механизма является гемофильная инфекция типа b (*Haemophilus influenzae* типа b, или ХИБ). Эти бактерии отвечают за тяжелые, жизнеугрожающие инфекционные заболевания у детей (пневмонии, бактериальные менингиты, сепсис, эпиглоттит) [26]. По различным данным, антибиотикорезистентные штаммы гемофильной палочки, продуцирующие β-лактамазу, являются широко распространенными (в среднем 16,6%), однако с выраженными региональными различиями: от 1,8% в Италии до 65% в Южной Корее [27]. В динамике начиная с 1970-х гг. резистентность гемофильной палочки к β-лактамам нарастает [4], а вакцинация снижает распространение резистентных штаммов. В частности, в США распространенность продуцирующих β-лактамазы штаммов гемофильной палочки неуклонно снижалась после введения вакцинации против ХИБ [28]. Позже в связи с массовым внедрением конъюгированных ХИБ-вакцин (в том числе комбинированных) в отдельных регионах мира практически полностью перестала регистрироваться ХИБ-инфекция [4]. Так, после внедрения массовой вакцинации детей против ХИБ случаи инвазивных ХИБ-инфекций в Канаде снизились на 99% у детей в возрасте до 5 лет и на 97% в целом у всего населения страны [29].

Механизм № 5. Предотвращение необоснованного назначения антибиотиков

На сегодняшний день получили известность и были широко изучены 2 практических примера,

когда вакцинация позволила снизить количество случаев необоснованного, т. е. ненужного назначения антибиотиков.

Первым из них является брюшной тиф. Во многих частях Азии брюшной тиф, вызванный *Salmonella enterica* сероварианта *typhi*, является эндемичной инфекцией. В случае отсутствия адекватного лечения летальность при брюшном тифе достигает 25%. Ежегодно в мире регистрируется от 12 до 20 млн случаев заболевания этой инфекцией; при этом более 150 тыс. из них заканчивается смертью заболевшего [30]. Диагностическая чувствительность существующих тестов на возбудителя брюшного тифа является весьма ограниченной, а микробиологический посев крови часто оказывается экономически недоступным во многих странах с низким и средним уровнем дохода. Чтобы избежать тяжелых осложнений и смерти от брюшного тифа, на практике антибиотики часто назначаются эмпирически, даже при малейшем подозрении на брюшной тиф. При этом в некоторых регионах мира антибиотики по-прежнему продаются без рецепта врача. Статистические данные показали, что истинная заболеваемость брюшным тифом (подтвержденные случаи) оказывается значительно ниже, чем случаи назначения антибиотиков при подозрении на брюшной тиф. На каждый истинный подтвержденный случай брюшного тифа приходится от 3 до 25 пациентов с подозрением на эту инфекцию, что ежегодно приводит к 50 млн эпизодов дополнительных назначений антибиотиков. В целом это чрезмерное и (или) нерациональное использование антибиотиков оказывает селективный прессинг на бактериальные популяции, что способствует росту и распространению антимикробной резистентности. Действительно случаи подозреваемого брюшного тифа считаются одним из основных факторов, стимулирующих повышенный расход антибиотиков в Южной Азии. С появлением новых конъюгированных брюшнотифозных вакцин, эффективных у детей в возрасте от 6 месяцев, сформировалась тенденция к значительному сокращению случаев брюшного тифа в ряде регионов мира, и, что немаловажно, в этих регионах поменялась практика эмпирического назначения антибиотиков.

Вторым примером является грипп. Именно это инфекционное заболевание часто связывается с необоснованным назначением антибиотиков при наличии симптомов поражения верхних дыхательных путей. В канадском исследовании сравнивалась частота применения рецептурных антибиотиков в провинции Онтарио, где с 2000 г. была внедрена бесплатная всеобщая вакцинация против гриппа для представителей всех возрастов (от 6 месяцев). При этом в других провинциях Канады против гриппа были вакцинированы только члены

групп высокого риска. После введения общедоступной и бесплатной вакцинации против гриппа в провинции Онтарио было отмечено сокращение случаев назначений антибиотиков на 64%, что составило 144 тыс. назначений антибиотиков в год (чего не было замечено в других провинциях этой страны). Исследование также показало, что вакцинация против гриппа на треть снижала количество случаев гнойных отитов, при которых также назначаются антибиотики [31]. Другое исследование среди детей до 15 лет в США (*Tennessee Medicaid*) продемонстрировало, что ежегодно в связи с заболеванием гриппом детям необоснованно назначалось от 3 до 9 курсов антибиотиков. Интересно отметить, что в зимний сезон в районе 10–30% избыточного необоснованного назначения антибиотиков связывалось именно с заболеванием гриппом [32]. Таким образом, вакцинация против гриппа способна оказать серьезное влияние в противодействии антимикробной резистентности.

Механизм № 6. Предотвращение вирусных инфекций, для которых свойственны бактериальные осложнения

Немаловажно, что многие вирусные инфекции осложняются бактериальными инфекционными процессами. Так, в одном из исследований в Швеции было показано, что 35% госпитализированных взрослых пациентов с внебольничной пневмонией в действительности имели смешанные вирусно-бактериальные инфекции, большинство из которых вызывались респираторными вирусами в сочетании с *S. pneumoniae* [34]. В другом исследовании в Великобритании с помощью молекулярно-генетических методов вирусы были обнаружены у 30% взрослых, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии; при этом 82% из них также были инфицированы бактериями (как правило, *H. influenzae* и *S. pneumoniae*). Стало известно, что вакцинация способна снизить потребление антибиотиков и противовирусных препаратов для терапии ко-инфекции или супер-инфекции путём предотвращения возникновения первичной инфекции. Так, пациенты с гриппом имеют предрасположенность к вторичным бактериальным инфекциям (в том числе гнойным средним отитам) [31]. В одном из систематических обзоров было установлено, что в 65% случаев лабораторно подтвержденного гриппа у взрослых развиваются вторичные бактериальные инфекционные осложнения, наиболее распространенными из которых являются инфекции, вызванные *S. pneumoniae* и *S. aureus*. При этом в 28–35% случаев эти бактериальные осложнения могут иметь тяжелое течение, приводя к повышенному риску летального исхода [35, 36].

«Классические» вакциноуправляемые инфекции и антимикробная резистентность

Коклюш является одной из так называемых «классических» вакциноуправляемых инфекций. Ранее у возбудителя коклюша, *Bordetella pertussis*, крайне редко регистрировалась резистентность к антибиотикам. В настоящее время, по некоторым данным, регистрируется резистентность *B. pertussis* у лиц, не защищенных или недостаточно защищенных с помощью вакцинации [37]. Так, в китайских исследованиях были выявлены высокие уровни устойчивости возбудителя коклюша к эритромицину, вплоть до 91,9% клинически значимых изолятов *B. pertussis* [38, 39]. Стало известно, что бесклеточные (ацеллюлярные) коклюшные вакцины обеспечивают несколько менее продолжительную защиту, чем цельноклеточные вакцины или естественная инфекция. Следовательно, с возрастом становится необходимой бустерная вакцинация против коклюша, так как по мере снижения иммунитета с возрастом у молодых взрослых и пожилых людей они могут стать новым резервуаром данной инфекции [40]. Таким образом, потенциальные вспышки коклюша в связи с низким уровнем вакцинации среди детей или нарастанием случаев коклюша среди взрослых обеспечат условия для циркуляции резистентных штаммов *B. pertussis*.

Будущее вакцинации в контексте противодействия антимикробной резистентности

Повышение охвата серотипов возбудителей при вакцинации

Имеющийся к настоящему времени опыт вакцинации показал, что в будущем конъюгированные вакцины против пневмококковой инфекции могут быть улучшены с точки зрения охватов серотипов пневмококка, и это оказывается важным, в том числе и для снижения антимикробной резистентности. Как известно, серотипы, содержащиеся в конъюгированных вакцинах, позволяют защититься от соответствующих им инфекций, однако невакцинные серотипы занимают все более значимое относительное место в эпидемиологии инфекции (хотя общий уровень заболеваемости становится существенно ниже после внедрения вакцинации) [41]. Селективный прессинг антибиотиков продолжает стимулировать рост резистентности в тех случаях, когда вакцинация охватывает лишь часть циркулирующих в обществе патогенных серотипов пневмококка. Высокий эффект колонизации невакцинными серотипами пневмококка на уровне популяции также может иметь немаловажный эффект в отношении поддержания антимикробной резистентности [42]. Новые,

более эффективные вакцины с максимально широким охватом серотипов возбудителя позволят ограничить масштаб этой проблемы.

Комбинации «вакцина – антибиотик»

В условиях высокого уровня распространенности резистентных возбудителей и интенсивного использования антибиотиков лишь массовой вакцинации оказывается недостаточно для предотвращения роста антимикробной резистентности [43]. В частности, эпидемиологическая модель на основе заболеваемости пневмококковым менингитом продемонстрировала, что только снижение потребления антибиотиков позволит улучшить результаты вакцинации как фактора противодействия антимикробной резистентности [43].

Новая возможность для комбинированного подхода с использованием антибиотиков и вакцин в противодействии антимикробной резистентности, предложенная в 2012 г., рассматривает создание вакцины узкого спектра для воздействия на наиболее резистентные штаммы, тем самым стимулируя их замену на чувствительные штаммы возбудителей [44]. Впоследствии с ними можно было бы успешно справиться при помощи антибиотиков. Возможным приложением такого подхода могут быть вакцины против *S. aureus*, направленные против отдельных генотипов метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA) в сочетании с терапией чувствительных генотипов, что в конечном итоге позволит уменьшить количество вспышек MRSA в стационарах. В других исследованиях *in vitro* изучалось использование моноклональных антител совместно с антибиотиками, направленных против резистентных возбудителей; были показаны некоторые многообещающие результаты: в частности, вакцин-индуцированные антитела потенциально можно использовать аналогичным образом [3].

Ускоренная разработка и регистрация новых вакцин

Положительные изменения в государственном регулировании научных разработок будут способствовать ускоренной регистрации новых, критически необходимых для человечества вакцин [45]. Более массовое использование вакцин также может быть внедрено за счет принятия государственными регуляторами доказательств из «реальной клинической практики применения» в дополнение к доказательствам, полученным в ходе рандомизированных клинических испытаний вакцин [46].

Ряд прототипов вакцин (кандидатных вакцин), которые в настоящее время находятся в стадии клинических исследований, смогут в перспективе снизить антимикробную резистентность пу-

тем непосредственного воздействия на микроорганизмы, а также на практику использования антибиотиков и на ситуацию с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, включая инфекции области хирургического вмешательства и мочевыводящих путей. К таким кандидатным препаратам относятся вакцины против *Clostridioides difficile*, стрептококков группы В, *M. tuberculosis*, *S. aureus*, карбапенем-резистентным *E. coli* и респираторно-синцитиальному вирусу [4, 6]. В 2017 г. ВОЗ опубликовала список приоритетов в разработке новых антибиотиков для борьбы с резистентными патогенами, среди которых присутствуют и представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности, *K. pneumoniae*, вызывающая тяжелые и смертельно опасные заболевания даже у здоровых людей. Первая в своем роде вакцина, нацеленная на гипервирулентные штаммы *K. pneumoniae*, использующая новую технологию биоконъюгации, находится в стадии доклинических исследований [47]. Гликоконъюгированная вакцина против инфекций, вызванных *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, также находится на стадии доклинических исследований, и на данный момент результаты являются многообещающими для использования у человека. Состав первой вакцины включает 4 основных поверхностных полисахарида *K. pneumoniae*, конъюгированных с белком-носителем для усиления иммунного ответа [48]. Белки-флагеллины *P. aeruginosa* были выбраны в качестве белков-носителей для создания последней вакцины, направленной против инфекции, вызванной *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. Данный подход к расширению охвата современных вакцин и против других актуальных (нозокомиальных) патогенов на сегодняшний день применялся только в одной зарегистрированной вакцине, а именно – в одной из пневмококковых конъюгированных вакцин, в которой в качестве носителя используется D-белок от нетипируемой гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*). Концепция интересна тем, что белок-носитель, помимо усиления иммунного ответа на конъюгированные полисахариды, может и сам являться фактором, индуцирующим иммунный ответ. Так, в отношении D-белка как носителя было показано, что он и сам имеет эффект в снижении риска гнойных средних отитов, вызываемых *H. influenzae* [49].

Среди новых вакцин, разрабатываемых против бактериальных патогенов, стоит также отметить пероральные рекомбинантные вакцины против *Helicobacter pylori* [50,51], капсульную конъюгированную и ДНК-белковую «прайм-буст» вакцины против *Campylobacter jejuni* [52]. *In silico* был разработан перспективный прототип вакцины против *Enterobacter cloacae* [53]. Данные разработки обладают потенциальным эффектом для противо-

действия антимикробной резистентности у целевых патогенов.

Моделирование эффекта вакцинации

В одном из недавних исследований, опубликованном в «Nature», было выполнено математическое моделирование эффекта 2 вакцин в отношении случаев назначений антибиотиков. Фактическое применение ПКВ на мировом уровне предотвращает около 23,8 млн инфекций, требующих назначения антибиотиков. Более массовое (универсальное) внедрение ПКВ позволит дополнительно предотвратить еще 21,7 млн случаев применения антибиотиков. В свою очередь, фактическое использование вакцин против ротавирусной инфекции предотвращает 13,7 млн случаев назначения антибиотиков; в ситуации универсального охвата вакцинацией это позволит предотвратить еще 18,3 млн случаев назначения антибиотиков [54].

Что касается брюшного тифа, то, по данным математического моделирования, плановая вакцинация конъюгированной брюшнотифозной вакциной в 9 месяцев (совместно с догоняющей вакцинацией до 15 лет), в 73 странах при поддержке GAVI (Глобального альянса по вакцинам и иммунизации) позволит предотвратить 342 тыс. смертей от резистентных форм возбудителя брюшного тифа в течение 10 лет [55].

Немаловажным эффектом расширения вакцинации против малярии, по данным актуального моделирования, является снижение случаев смерти от резистентных к лечению форм инфекции на 300 тыс. только в Африке за 2021 – 2030 гг. [56]

В целом, если суммировать размер эффектов предотвращения случаев резистентных бактериальных инфекций по итогам вакцинации, то в лидерах по эффективности остается пневмококковая вакцинация и вакцинация против туберкулеза (рис. 4). В частности, по данным моделирования в отношении 15 бактериальных патогенов (с учетом эффективности пневмококковой вакцины против инфекций НДП около 50%, а против инфекций других локализаций – около 70%), только в 2019 г. пневмококковая вакцинация позволила избежать в среднем 123 526 (111 386 – 137 246) смертей, ассоциированных с резистентностью возбудителя [57].

Заключение

Итак, и вакцины, и антибиотики оказали огромное положительное влияние на здоровье человека, и фактически эти два вмешательства ощутимо повысили продолжительность жизни человека в XX в.

Некоторые из ключевых факторов, которые привели к повышению резистентности микроорганизмов к антибиотикам, включают чрезмерное и неадекватное их использование у людей, животных

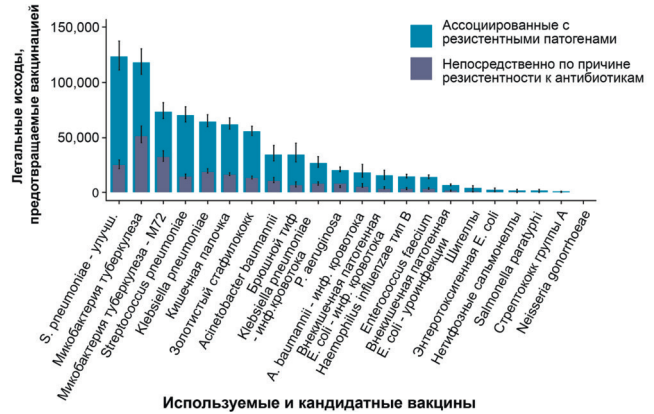


Рис. 4. Математическое моделирование эффекта вакцин в аспекте предотвращения смертей, связанных с резистентностью возбудителей к антибиотикам, по данным [57]. По вертикальной оси представлено количество летальных исходов, предотвращаемых вакцинацией. Светло-голубым цветом обозначены летальные исходы при инфекциях, вызванных резистентными возбудителями. Серым цветом обозначены летальные исходы, произошедшие непосредственно по причине антимикробной резистентности возбудителя. По горизонтальной оси представлены доступные и кандидатные вакцины для противодействия резистентным возбудителям

и в сельском хозяйстве (неадекватное дозирование, необоснованное назначение). С уменьшением арсенала эффективных антибиотиков остается лишь несколько лекарственных опций для борьбы с резистентными патогенами. Данное снижение выбора эффективных антибиотиков совпало с ускорением развития вакцинологии, а именно разработки новых вакцин. В то время как вакцины все же не предназначены для замены антибиотиков, они могут способствовать снижению антимикробной резистентности, предотвращая возникновение и распространение бактериальных инфекций, а также сокращая необоснованные назначения препаратов. Важнейшим направлением является исследование, разработка и регистрация новых вакцин для профилактики болезней человека и животных, а также борьбы с резистентными инфекциями, что должно оставаться в центре внимания государственных и негосударственных организаций по всему миру.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Clatworthy A.E., Pierson E., Hung D.T. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy // Nat Chem Biol. 2007. Vol. 3, N9. P. 541 – 548.
2. Baker S.J., Payne D.J., Rappuoli R., et al. Technologies to address antimicrobial resistance // Proc Natl Acad Sci U S A. 2018. Vol. 115, N51. P. 12887 – 12995.

3. Lipsitch M., Siber G.R. How Can Vaccines Contribute to Solving the Antimicrobial Resistance Problem? // *mBio*. 2016. Vol. 7, N3. P. e00428-e00436.
4. Jansen K.U., Knirsch C., Anderson A.S. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. // *Nat Med*. 2018. Vol. 24, N1. P.10 – 19.
5. Ten health issues WHO will tackle this year [Internet]. Доступно по: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Ссылка активна на 15 октября 2022.
6. The role of vaccination in reducing antimicrobial resistance (AMR) [Internet]. Доступно по: <http://www.vaccineeuropa.eu/wp-content/uploads/2016/11/VE-policy-paper-on-the-role-of-vaccines-in-reducing-AMR-2016-FIN.pdf>. Ссылка активна на 29 октября 2022.
7. Стома, И.О. Общая вакцинология: учеб.- практическое пособие / И.О. Стома // Минск: Профессиональные издания. – 2022. – 235 с.
8. Kennedy D.A, Read A.F. Why the evolution of vaccine resistance is less of a concern than the evolution of drug resistance // *Proc Natl Acad Sci*. 2018. Vol. 115, N51. P. 12878 – 12886.
9. Mallory M.L., Lindesmith L.C., Baric R.S. Vaccination-induced herd immunity: Successes and challenges // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 142, N1. P. 64 – 66.
10. Bloom D.E., Black S., Salisbury D., et al. Antimicrobial resistance and the role of vaccines // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018. Vol. 115, N51. P. 12868 – 12871.
11. Стома, И.О. Микробиом в медицине : руководство для врачей / И.О. Стома. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
12. Lange K., Buerger M., Stallmach A., Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota // *Dig Dis Basel Switz*. 2016. Vol. 34, N3. P. 260 – 268.
13. Langdon A., Crook N., Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation // *Genome Med*. 2016. Vol. 8. P. 39.
14. Francino M.P. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances // *Front Microbiol*. 2016. Vol. 6. P. 1543.
15. Стома, И.О. Микробиом человека: монография / И.О. Стома, И.А. Карпов. – Минск: Доктор Дизайн, 2018. – 122 с.
16. Kennedy D.A., Read A.F. Why does drug resistance readily evolve but vaccine resistance does not? // *Proc R Soc B Biol Sci*. 2017. Vol. 284, N1851: 20162562.
17. Cohen R., Biscardi S., Levy C. The multifaceted impact of pneumococcal conjugate vaccine implementation in children in France between 2001 to 2014 // *Hum Vaccines Immunother*. 2016. Vol. 12, N2. P. 277 – 284.
18. Kempf M., Varon E., Lepoutre A., et al. Decline in antibiotic resistance and changes in the serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with acute otitis media; a 2001-2011 survey by the French Pneumococcal Network // *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2015. Vol. 21, N1. P. 35 – 42.
19. Zhou F., Shefer A., Kong Y., Nuorti J.P. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004 // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121, N2. P. 253 – 260.
20. Fireman B., Black S.B., Shinefield H.R., et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media // *Pediatr Infect Dis J*. 2003. Vol. 22, N1. P. 10 – 16.
21. Ginsburg A.S., Klugman K.P. Vaccination to reduce antimicrobial resistance // *Lancet Glob Health*. 2017. Vol. 5, N12. P. e1176 – e1177.
22. Wang L.M., Cravo Oliveira Hashiguchi T., Cecchini M. Impact of vaccination on carriage of and infection by antibiotic-resistant bacteria: a systematic review and meta-analysis // *Clin Exp Vaccine Res*. 2021. Vol. 10, N2. P. 81 – 92.
23. Tomczyk S., Lynfield R., Schaffner W., et al. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine // *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016. Vol. 62, N9. P. 1119 – 1125.
24. Hampton L.M, Farley M.M, Schaffner W., et al. Prevention of antibiotic-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* with conjugate vaccines // *J Infect Dis*. 2012. Vol. 205, N3. P. 401 – 411.
25. Rappuoli R., Bloom D.E., Black S. Deploy vaccines to fight superbugs // *Nature*. 2017. Vol. 552, N7684. P.165 – 167.
26. Peltola H., Aavitsland P., Hansen K.G., et al. Perspective: A Five-Country Analysis of the Impact of Four Different *Haemophilus influenzae* Type b Conjugates and Vaccination Strategies in Scandinavia // *J Infect Dis*. 1999. Vol. 179, N1. P. 223 – 229.
27. Hoban D., Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections // *J Antimicrob Chemother*. 2002. Vol. 50, Suppl S1. P. 49 – 59.
28. Jorgensen J.H, Doern G.V, Maher L.A, et al. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* in the United States. // *Antimicrob Agents Chemother*. ноябрь 1990. Vol. 34, N11. P. 2075 – 2080.
29. Buchy P., Ascioğlu S., Buisson Y., et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance // *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2020. Vol. 90. P. 188 – 196.
30. Andrews J.R., Baker S., Marks F. Typhoid conjugate vaccines: a new tool in the fight against antimicrobial resistance // *Lancet Infect Dis*. 2019. Vol. 19, N1. P. e26 – e30.
31. Kwong J.C., Maaten S., Upshur R.E.G., et al. The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: an ecological study // *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009. Vol. 49, N5. P. 750 – 756.
32. Neuzil K.M., Mellen B.G., Wright P.F., et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children // *N Engl J Med*. 2000. Vol. 342, N4. P. 225 – 231.
33. Buckley B.S, Henschke N., Bergman H., et al. Impact of vaccination on antibiotic usage: a systematic review and meta-analysis // *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2019. Vol. 25, N10. P. 1213 – 1225.
34. Johansson N., Kalin M., Tiveljung-Lindell A., et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods // *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010. Vol. 50, N2. P. 202 – 209.
35. Kash J.C, Taubenberger J.K. The Role of Viral, Host, and Secondary Bacterial Factors in Influenza Pathogenesis // *Am J Pathol*. 2015. Vol. 185, N6. P. 1528 – 1536.
36. Klein E.Y., Monteforte B., Gupta A., et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis // *Influenza Other Respir Viruses*. 2016. Vol. 10, N5. P. 394 – 403.
37. Yang Y., Yao K., Ma X., et al. Variation in *Bordetella pertussis* Susceptibility to Erythromycin and Virulence-Related Genotype Changes in China (1970-2014). Hozbor DF, ed. // *PLOS ONE*. 2015. Vol. 10, N9. P. e0138941.
38. Liu X, Wang Z, Zhang J, Li F, Luan Y, Li H, et al. Pertussis Outbreak in a Primary School in China: Infection and Transmission of the Macrolide-resistant *Bordetella pertussis* // *Pediatr Infect Dis J*. 2018. Vol. 37, N6. P. e145 – e148.
39. Fu P., Wang C., Tian H., et al. *Bordetella pertussis* Infection in Infants and Young Children in Shanghai, China,

2016-2017: Clinical Features, Genotype Variations of Antigenic Genes and Macrolides Resistance // *Pediatr Infect Dis J*. 2019. Vol. 38, N4. P. 370–376.

40. Chen Z., He Q. Immune persistence after pertussis vaccination // *Hum Vaccines Immunother*. 2017. Vol. 13, N4. P. 744–756.

41. Van Effelterre T., Moore M.R., Fierens F, et al. A dynamic model of pneumococcal infection in the United States: implications for prevention through vaccination // *Vaccine*. 2010. Vol. 28, N21. P. 3650–3660.

42. Mitchell P.K., Lipsitch M., Hanage W.P. Carriage burden, multiple colonization and antibiotic pressure promote emergence of resistant vaccine escape pneumococci // *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2015. Vol. 370, N1670: 20140342.

43. Temime L., Boëlle P.Y., Valleron A.J., et al. Penicillin-resistant pneumococcal meningitis: high antibiotic exposure impedes new vaccine protection // *Epidemiol Infect*. 2005. Vol. 133, N3. P. 493–501.

44. Tekle Y.I., Nielsen K.M., Liu J, et al. Controlling antimicrobial resistance through targeted, vaccine-induced replacement of strains // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N12. P. e50688.

45. Levy S.B., Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses // *Nat Med*. 2004. Vol. 10, 12 Suppl. P. S122-129.

46. Sherman R.E., Anderson S.A., Dal Pan G.J., et al. Real-World Evidence – What Is It and What Can It Tell Us? // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375, N23. P. 2293–2297.

47. Feldman M.F., Mayer Bridwell A.E., Scott N.E., et al. A promising bioconjugate vaccine against hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019. Vol. 116, N37. P. 18655–18663.

48. Hegerle N., Choi M., Sinclair J., et al. Development of a broad spectrum glycoconjugate vaccine to prevent wound and disseminated infections with *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N9. P. e0203143.

49. Bröker M., Berti F., Schneider J., et al. Polysaccharide conjugate vaccine protein carriers as a “neglected valency” – Potential and limitations // *Vaccine*. 2017. Vol. 35, N25. P. 3286–3294.

50. Ghasemi A, Mohammad N, Mautner J., et al. Immunization with a recombinant fusion protein protects mice against *Helicobacter pylori* infection // *Vaccine*. 2018. Vol. 36, N34. P. 5124–5132.

51. Zeng M, Mao XH, Li JX., et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. // *Lancet Lond Engl*. 2015. Vol. 386, N 10002. P. 1457–1464.

52. Riddle MS, Guerry P. Status of vaccine research and development for *Campylobacter jejuni*. // *Vaccine*. 2016. Vol. 34, N26. P. 2903–2906.

53. Naveed M, Jabeen K, Naz R., et al. Regulation of Host Immune Response against Enterobacter cloacae Proteins via Computational mRNA Vaccine Design through Transcriptional Modification. // *Microorganisms*. 2022. Vol. 10, N8. P.1621.

54. Lewnard J.A., Lo N.C., Arinaminpathy N., et al. Childhood vaccines and antibiotic use in low- and middle-income countries // *Nature*. 2020. Vol. 581, N7806. P. 94–99.

55. Birger R., Antillón M., Bilcke J., et al. Estimating the effect of vaccination on antimicrobial-resistant typhoid fever in 73 countries supported by Gavi: a mathematical modelling study // *Lancet Infect Dis*. 2022. Vol. 22, N5. P. 679–691.

56. Hamilton A., Haghpanah F., Hasso-Agopsowicz M., et al. Malaria Vaccine Impact on Drug-Susceptible and Resistant Cases and Deaths: A Modeling Study [Internet]. Roch-

ester, NY; 2022. Доступно по: <https://papers.ssrn.com/abstract=4231231>. Ссылка активна на 19 ноябрь 2022 г.

57. Kim C., Holm M., Frost I., et al. Global and Regional Burden of Attributable and Associated Bacterial Antimicrobial Resistance Avertable by Vaccination: Modelling Study [Internet]. Rochester, NY; 2022. Доступно по: <https://papers.ssrn.com/abstract=4105587>. Ссылка активна на 19 ноябрь 2022 г.

References

1. Clatworthy AE, Pierson E, Hung DT. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol*. 2007;3(9):541-8. doi: 10.1038/nchembio.2007.24

2. Baker SJ, Payne DJ, Rappuoli R, et al. Technologies to address antimicrobial resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(51):12887-12895. doi: 10.1073/pnas.1717160115

3. Lipsitch M, Siber GR. How Can Vaccines Contribute to Solving the Antimicrobial Resistance Problem? *mBio*. 2016;7(3):e00428-16. doi: 10.1128/mBio.00428-16

4. Jansen K, Knirsch C, Anderson A. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. *Nat Med*. 2018;24,10-9. doi: 10.1038/nm.4465

5. Ten health issues WHO will tackle this year [Internet]. Available at: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Accessed: 15 Oct 2022.

6. The role of vaccination in reducing antimicrobial resistance (AMR) [Internet]. Available at: <http://www.vaccine-seurope.eu/wp-content/uploads/2016/11/VE-policy-paper-on-the-role-of-vaccines-in-reducing-AMR-2016-FIN.pdf>. Accessed: 28 Oct 2022.

7. Stoma I.O. Obshchaya vakcinologiya: ucheb.- prakticheskoe posobie / I.O. Stoma // Minsk: Professional'nye izdaniya. – 2022. – 235 s. (In Russ).

8. Kennedy DA, Read AF. Why the evolution of vaccine resistance is less of a concern than the evolution of drug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(51):12878-12886. doi: 10.1073/pnas.1717159115

9. Mallory ML, Lindesmith LC, Baric RS. Vaccination-induced herd immunity: Successes and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(1):64-6. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.007

10. Bloom DE, Black S, Salisbury D, et al. Antimicrobial resistance and the role of vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(51):12868-71. doi: 10.1073/pnas.1717157115

11. Stoma IO. *Mikrobiom v meditsine: rukovodstvo dlya vrachey*. Moskva: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ).

12. Lange K, Buerger M, Stallmach A, et al. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Dig Dis Basel Switz*. 2016;34(3):260-8. doi: 10.1159/000443360

13. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med*. 2016;8:39. doi: 10.1186/s13073-016-0294-z

14. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol*. 2016;6:1543. doi: 10.3389/fmicb.2015.01543

15. Stoma I.O. *Mikrobiom cheloveka: monografiya* / I.O. Stoma, I.A. Karpov. – Minsk: Doktor Dizajn, 2018. – 122 s. (In Russ).

16. Kennedy DA, Read AF. Why does drug resistance readily evolve but vaccine resistance does not? *Proc R Soc B Biol Sci*. 2017;284(1851):20162562. doi: 10.1098/rspb.2016.2562

17. Cohen R, Biscardi S, Levy C. The multifaceted impact of pneumococcal conjugate vaccine implementation in children in France between 2001 to 2014. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(2):277-84. doi: 10.1080/21645515.2015.1116654

18. Kempf M, Varon E, Lepoutre A, et al. Decline in antibiotic resistance and changes in the serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with acute

- otitis media; a 2001-2011 survey by the French Pneumococcal Network. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(1):35-42. doi: 10.1016/j.cmi.2014.08.009
19. Zhou F, Shefer A, Kong Y, et al. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics.* 2008;121(2):253-60. doi: 10.1542/peds.2007-0619
 20. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(1):10-6.
 21. Ginsburg AS, Klugman KP. Vaccination to reduce antimicrobial resistance. *Lancet Glob Health.* 2017;5(12):e1176-7. doi:10.1016/S2214-109X(17)30364-9
 22. Wang LM, Cravo Oliveira Hashiguchi T, Cecchini M. Impact of vaccination on carriage of and infection by antibiotic-resistant bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Vaccine Res.* 2021;10(2):81-92. doi: 10.7774/cevr.2021.10.2.81
 23. Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, et al. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis.* 2016;62(9):1119-25. doi: 10.1093/cid/ciw067
 24. Hampton LM, Farley MM, Schaffner W, et al. Prevention of antibiotic-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* with conjugate vaccines. *J Infect Dis.* 2012;205(3):401-11. doi: 10.1093/cid/ciw067
 25. Rappuoli R, Bloom DE, Black S. Deploy vaccines to fight superbugs. *Nature.* 2017;552(7684):165-7. doi: 10.1038/d41586-017-08323-0
 26. Peltola H, Aavitsland P, Hansen KG, et al. Perspective: A Five-Country Analysis of the Impact of Four Different *Haemophilus influenzae* Type b Conjugates and Vaccination Strategies in Scandinavia. *J Infect Dis.* 1999;179(1):223-9. doi: 10.1086/314535
 27. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50 Suppl S1:49-59. doi: 10.1093/jac/dfk810
 28. Jorgensen JH, Doern GV, Maher LA, et al. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34(11):2075-80. doi: 10.1128/AAC.34.11.2075
 29. Buchy P, Ascioğlu S, Buisson Y, et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis.* 2020;90:188-96. doi: 10.1016/j.ijid.2019.10.005
 30. Andrews JR, Baker S, Marks F, et al. Typhoid conjugate vaccines: a new tool in the fight against antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):e26-30. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30350-5
 31. Kwong JC, Maaten S, Upshur REG, et al. The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: an ecological study. *Clin Infect Dis.* 2009;49(5):750-6. doi: 10.1086/605087
 32. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med.* 2000;342(4):225-31. doi: 10.1056/NEJM200001273420401
 33. Buckley BS, Henschke N, Bergman H, et al. Impact of vaccination on antibiotic usage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(10):1213-25. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.030
 34. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):202-9. doi: 10.1086/648678.
 35. Kash JC, Taubenberger JK. The Role of Viral, Host, and Secondary Bacterial Factors in Influenza Pathogenesis. *Am J Pathol.* 2015;185(6):1528-36. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.030
 36. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016;10(5):394-403. doi: 10.1111/irv.12398
 37. Yang Y, Yao K, Ma X, et al. Variation in *Bordetella pertussis* Susceptibility to Erythromycin and Virulence-Related Genotype Changes in China (1970-2014). *PLoS One.* 2015;10(9):e0138941. doi: 10.1371/journal.pone.0138941
 38. Liu X, Wang Z, Zhang J, et al. Pertussis Outbreak in a Primary School in China: Infection and Transmission of the Macrolide-resistant *Bordetella pertussis*. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(6):e145-8. doi: 10.1097/INF.0000000000001814
 39. Fu P, Wang C, Tian H, et al. *Bordetella pertussis* Infection in Infants and Young Children in Shanghai, China, 2016-2017: Clinical Features, Genotype Variations of Antigenic Genes and Macrolides Resistance. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(4):370-6. doi: 10.1097/INF.0000000000002160
 40. Chen Z, He Q. Immune persistence after pertussis vaccination. *Hum Vaccines Immunother.* 2017;13(4):744-56. doi: 10.1080/21645515.2016.1259780
 41. Van Effelterre T, Moore MR, Fierens F, et al. A dynamic model of pneumococcal infection in the United States: implications for prevention through vaccination. *Vaccine.* 2010;28(21):3650-60. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.030
 42. Mitchell PK, Lipsitch M, Hanage WP. Carriage burden, multiple colonization and antibiotic pressure promote emergence of resistant vaccine escape pneumococci. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2015;370(1670):20140342. doi: 10.1098/rstb.2014.0342
 43. Temime L, Boëlle PY, Valleron AJ, et al. Penicillin-resistant pneumococcal meningitis: high antibiotic exposure impedes new vaccine protection. *Epidemiol Infect.* 2005;133(3):493-501. doi: 10.1017/s0950268804003565.
 44. Tekle YI, Nielsen KM, Liu J, et al. Controlling antimicrobial resistance through targeted, vaccine-induced replacement of strains. *PLoS One.* 2012;7(12):e50688. doi: 10.1371/journal.pone.0050688
 45. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med.* 2004;10(12 Suppl):S122-9. doi: 10.1038/nm1145
 46. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence-What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med.* 2016;375(23):2293-7. doi: 10.1056/NEJMsb1609216
 47. Feldman MF, Mayer Bridwell AE, Scott NE, et al. A promising bioconjugate vaccine against hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(37):18655-63. doi: 10.1073/pnas.1907833116
 48. Hegerle N, Choi M, Sinclair J, et al. Development of a broad spectrum glycoconjugate vaccine to prevent wound and disseminated infections with *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203143. doi: 10.1371/journal.pone.0203143
 49. Bröker M, Berti F, Schneider J, et al. Polysaccharide conjugate vaccine protein carriers as a "neglected valency" – Potential and limitations. *Vaccine.* 2017;35(25):3286-94. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.078
 50. Ghasemi A, Mohammad N, Mautner J, et al. Immunization with a recombinant fusion protein protects mice against *Helicobacter pylori* infection. *Vaccine.* 2018;36(34):5124–32. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.033
 51. Zeng M, Mao XH, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-con-

trolled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2015;386(10002):1457–64. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60310-5

52. Riddle MS, Guerry P. Status of vaccine research and development for *Campylobacter jejuni*. *Vaccine.* 2016;34(26):2903–6. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.080

53. Naveed M, Jabeen K, Naz R, et al. Regulation of Host Immune Response against *Enterobacter cloacae* Proteins via Computational mRNA Vaccine Design through Transcriptional Modification. *Microorganisms.* 2022;10(8):1621. doi: 10.3390/microorganisms10081621

54. Lewnard JA, Lo NC, Arinaminpathy N, et al. Childhood vaccines and antibiotic use in low- and middle-income countries // *Nature.* 2020;581(7806):94–99. doi: 10.1038/s41586-020-2238-4

55. Birger R, Antillón M, Bilcke J, et al. Estimating the effect of vaccination on antimicrobial-resistant typhoid fever in 73 countries supported by Gavi: a mathematical modelling study // *Lancet Infect Dis.* 2022;22(5):679–691. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00627-7

56. Hamilton A, Haghpanah F, Hasso-Agopsowicz M, et al. Malaria Vaccine Impact on Drug-Susceptible and Resistant Cases and Deaths: A Modeling Study [Internet]. Rochester, NY; 2022. Доступно по: <https://papers.ssrn.com/abstract=4231231>. Ссылка активна на 19 ноября 2022 г.

57. Kim C, Holm M, Frost I, et al. Global and Regional Burden of Attributable and Associated Bacterial Antimicrobial Resistance Avertable by Vaccination: Modelling Study [Internet]. Rochester, NY; 2022. Доступно по: <https://papers.ssrn.com/abstract=4105587>. Ссылка активна на 19 ноября 2022 г.

Автор:

Стома Игорь Олегович – ректор, профессор кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: rektor@gsmu.by