

О.П. Ковтун, В.В. Романенко

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Эффективность пневмококковых конъюгированных вакцин следующего поколения в разных регионах мира

Contacts:

Kovtun O'l'ga Petrovna, PhD, Head of Pediatrics and Neonatology Department of the Faculty Training and Retraining, Vice-rector for Scientific Research of Ural State Medical University (USMU), Chief Pediatrician of the Ural Federal Region (UrFR), Director of the Sverdlovsk affiliate of Research Center for Children's Health RAMS

Address: Repina Street, 3, Ekaterinburg, Russian Federation, 620319, **Tel.:** (343) 214-86-71, **e-mail:** kovtun@usma.ru

Article received: 21.01.2014, **Accepted for publication:** 30.01.2014

Приводится обзор последних публикаций и текстов докладов по клиническим исследованиям и данным эффективности применения 10- и 13-валентной пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ10 и 13) в разных странах мира для прогнозирования ожидаемого эффекта массовой иммунизации детей в России в связи с включением вакцинации против пневмококковой инфекции в Национальный календарь прививок с 1 января 2014 г. На основе проанализированных данных сделан вывод о высокой эффективности указанных вакцин в отношении инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ) при использовании схемы 3 + 1. Эффективность в отношении ИПИ при схеме 2 + 1 для ПКВ10 определена на уровне 85,8% (Финляндия), для ПКВ13 — 100% (Норвегия). Серотипспецифическая эффективность в отношении ИПИ для ПКВ10 определена только по серотипам 6B и 14, в то время как для ПКВ13 продемонстрирована при схемах 2 + 1 и 3 + 1 не только по общим с 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ7) серотипам, но и в отношении дополнительных серотипов 1, 6A, 7F, 19A. По сравнению с ПКВ7 в отношении пневмонии и средних отитов ПКВ10 не показала дополнительных преимуществ (исследования COMPAS и FinIP), в то время как ПКВ13 продемонстрировала дальнейшее снижение заболеваемости и более высокую эффективность в отношении этих заболеваний (США, Израиль, Франция, Уругвай, Аргентина, ЮАР). Стойкое, выраженное и статистически достоверное снижение носительства вакцинальных серотипов и популяционный эффект (снижение заболеваемости ИПИ в невакцинированной популяции) продемонстрированы пока только для ПКВ13 (США, Англия и Уэльс, Израиль, Франция, Норвегия).

Ключевые слова: пневмококковые заболевания, пневмококковые конъюгированные вакцины, серотипы, эффективность вакцинации.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 18–25)

Streptococcus pneumoniae — главная причина заболеваемости и смертности во многих странах мира. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно примерно 1 млн детей умирают от заболеваний, вызванных пневмококками,

главным образом в развивающихся странах [1]. Среди детей младше 5 лет пневмококковые инфекции являются одной из ведущих причин смертности от заболеваний, которые можно предотвратить с помощью вакцинации [2]. К инвазивным заболеваниям, вызы-

O.P. Kovtun, V.V. Romanenko

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Next Generation Pneumococcal Conjugate Vaccines Efficacy in Different Regions of the World

The review of the latest published and presented data on 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines (PCV10 and PCV13) efficacy in different regions of the world is provided in this article for prognosis of expected effect of Russian infants mass immunization as anti-pneumococcal vaccination has been included into the National immunization program in Russia since January 1, 2014. Based on the analyzed data it was concluded that PCV10 and PCV13 were highly effective against invasive pneumococcal diseases (IPD) when using 3 + 1 schedule of vaccination. PCV10 effectiveness against IPD when using 2 + 1 schedule of vaccination was determined as 85,8% (Finland), for PCV13 — 100% (Norway). Serotype-specific effectiveness for IPD has been established for PCV10 only for serotypes 6B and 14, at the same time PCV13 serotype-specific effectiveness using 3 + 1 and 2 + 1 schedules was established not only for PCV7-common serotypes, but for additional serotypes 1, 6A, 7F, 19A. In comparison with PCV7 efficacy PCV10 did not show additional benefits against pneumonia and otitis media (in COMPAS and FinIP trials), at the same time PCV13 demonstrated subsequent decreasing and additional effectiveness against these diseases (USA, Israel, France, Uruguay, Argentina, South Africa). Stable and statistically significant reduction of carriage of vaccinal serotypes and population effect (decreasing of IPD in non-vaccinated part of the population) were shown only for PCV13 (USA, England and Wales, Israel, France).

Key words: pneumococcal diseases, pneumococcal conjugate vaccines, serotypes, vaccination effectiveness.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (1): 18–25)

ваемым пневмококками (ИПИ), относятся менингит, бактериемия, а также пневмония с бактериемией и/или эмпиема [2].

Бремя пневмококковых заболеваний и их характеристика детально описаны в регионах с развитой системой эпидемиологического надзора, таких как Европа и Северная Америка, в то же время сведения по многим странам Азии довольно фрагментарны [3–5].

В последнем отчете экспертов ВОЗ суммированы имеющиеся опубликованные данные по распространенности серотипов пневмококка в Юго-Восточной Азии. Подчеркивается потребность в усиленном эпидемиологическом контроле в этом регионе мира. Основным поводом для беспокойства стало увеличение распространения пневмококков с высоким уровнем устойчивости к антибактериальным препаратам, что, согласно документам Азиатской системы по надзору за резистентными микроорганизмами (ANSORP), связано с практикой бесконтрольного применения антибиотиков [2]. Эти данные согласуются с последним опубликованным систематическим обзором по распространенным во всем мире серотипам пневмококка, вызывающим ИПИ у детей младше 5 лет [4].

Возможность эффективной профилактики пневмококковых инфекций, представляющих серьезную угрозу здоровью детей, появилась более 10 лет назад после внедрения в практику первой 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ7). В настоящее время ПКВ введены в Национальные программы иммунизации более 70 стран мира [4, 6]. В результате работы Министерства здравоохранения РФ, главных внештатных специалистов, Союза педиатров России, Общества детских инфекционистов России, пневмококковая вакцинация включена и в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации с 2014 г. [7].

Эксперты ВОЗ рекомендуют осуществлять выбор пневмококковой вакцины в зависимости от таких факторов, как наличие серотипов в вакцине в сравнении с серотипами, преобладающими среди местных целевых групп населения [2]. Такой же точки зрения придерживаются и ведущие российские эксперты [8].

В настоящее время в России зарегистрировано 3 ПКВ: 7-валентная (содержит серотипы 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F), 10-валентная (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F, 1, 5, 7F) и 13-валентная (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6А, 19А) [2, 9, 10].

Первая конъюгированная вакцина, ПКВ7, включавшая 7 серотипов пневмококка, была сконструирована для применения преимущественно в Северной Америке, Австралии и Западной Европе, и на момент ее внедрения в 1999–2000 гг. обеспечивала охват 82,7% изолятов, вызывающих инвазивные пневмококковые инфекции у детей в возрасте до 5 лет, и несколько меньший охват в других возрастных группах [2, 3]. Массовое применение этой вакцины в США к 2007 г. привело к снижению частоты инвазивных пневмококковых инфекций на 78% среди детей первых 2 лет жизни и на 45% — в популяции в целом. При этом частота инвазивных инфекций, вызываемых «вакцинными» серотипами, снизилась на 94% [2, 6]. Однако на этом фоне было отмечено некоторое повышение частоты инфекций, этиологически связанных с серотипами, не входящими в ПКВ7. Наибольшее беспокойство вызвало распространение серотипа 19А, отли-

чающегося множественной антибиотикоустойчивостью [3, 4, 6, 11]. Быстрое распространение «невакцинных» серотипов (прежде всего серотипа 19А — основной причины ИПИ и антибиотикорезистентности на фоне массового применения ПКВ7) зарегистрировано и в других регионах [2–4]. Однако в ряде стран, в т.ч. и в России, распространение серотипа 19А началось еще до внедрения массовой иммунизации ПКВ7 [6, 12–15].

Накопленный опыт применения ПКВ свидетельствует о важности соответствия серотипового состава вакцин и пневмококков, циркулирующих в отдельных регионах. Очевидно также, что конъюгированные вакцины приводят к элиминации из циркуляции соответствующих серотипов и их замещению серотипами, не входящими в состав вакцин. Однако данный феномен связан не только с собственно серотиповым составом вакцин, но и с их иммуногенностью, влиянием на носительство серотипов в носоглотке, охватом вакцинацией подлежащих возрастным групп [2, 4, 6, 16].

На фоне высокой эффективности ПКВ7 в отношении ИПИ, пневмонии, острых средних отитов и изменения серотипового пейзажа пневмококковых заболеваний [11, 17] стала очевидной необходимость разработки ПКВ следующего поколения с расширенным серотиповым покрытием. В идеале пневмококковые вакцины следующего поколения должны обладать как минимум такой же иммуногенностью, безопасностью и эффективностью, как и ПКВ7 [1, 2]. Ввиду высокой эпидемиологической эффективности ПКВ7 в отношении ИПИ (94% для всех ИПИ и 99% в отношении ИПИ, вызванных включениями в вакцину серотипами), а также наличия иммунологических коррелятов защиты, согласно рекомендациям технического комитета ВОЗ [1, 2, 6], и ПКВ10, и ПКВ13 были зарегистрированы на основании данных исследований иммунологической эквивалентности с ПКВ7 [18–23].

При дальнейшей оценке эффективности конъюгированных вакцин важно учитывать несколько основополагающих принципов.

- Покрытие серотипов — это результат состава и числа серотипов в вакцине. Показания к применению каждой ПКВ регистрируют на основании состава серотипов и с целью получения серотипспецифической защиты [9, 10, 19, 21].
- Защитная эффективность в отношении пневмококковых заболеваний зависит от серотипспецифического иммунного ответа. Полные характеристики иммунного ответа включают как концентрацию серотипспецифических антикапсулярных IgG (определяется посредством иммуноферментного анализа: процент привитых, достигших концентрации антител не ниже установленного уровня 0,35 мкг/мл, и среднегеометрические концентрации антител в группе привитых), так и их функциональную способность (опсонифагоцитирующая активность: процент привитых с титром антител не ниже 1:8, и среднегеометрические титры антител в вакцинируемой группе) [1, 2, 19, 21].
- Белок-носитель, используемый в конъюгатах, усиливает иммунный ответ на полисахаридный антиген, однако сам по себе не продемонстрировал специфической протективной антигенной эффективности [2, 19, 21].

С 2009 г. в ряде стран применяют 10-валентную конъюгированную вакцину (ПКВ10) [10, 19], зарегистрирована она и в России. Помимо серотипового состава (на 3 серотипа больше, чем в ПКВ7, и на 3 серотипа меньше, чем в ПКВ13), ПКВ10 отличается от ПКВ7/13 белками-носителями. В состав ПКВ10 входит 3 белка-носителя: протеин наружной оболочки нетипируемой *Haemophilus influenzae* (для 8 серотипов), столбнячный анатоксин (для серотипа 18С) и дифтерийный анатоксин (для серотипа 19F) [19, 20].

В предрегистрационных клинических исследованиях установлены некоторые отличия в иммуногенности ПКВ10: наиболее иммуногенными оказались конъюгаты серотипов 18С и 19F (конъюгация не с протеином D, а со столбнячным и дифтерийным анатоксином, соответственно) [19]. При сравнении с ПКВ7 после первичной серии вакцинации среднегеометрические титры антител были ниже по сравнению с таковыми для всех 7 общих с ПКВ7 серотипов, что сочеталось также с более низкими по сравнению с ПКВ7 показателями опсонофагоцитирующей активности (среднегеометрические титры функциональных антител) по 5 общим серотипам (4, 6В, 14, 18С и 23F). Наиболее иммуногенным по сравнению с ПКВ7 оказался серотип 19F — единственный в ПКВ10 конъюгированный с дифтерийным токсином, а не с протеином D. Эти данные можно интерпретировать как свидетельство важности белка-носителя как основного фактора индукции иммуногенности конъюгата [19].

В конце 2009 г. в Европе и в начале 2010 г. в США и ряде других стран, а с 2012 г. — и в Российской Федерации [9, 21–23] зарегистрирована 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13, Превенар 13, Pfizer Inc., США). ПКВ13 разработана как улучшенная версия ПКВ7 производства той же компании. В дополнение к серотипам, имеющимся в ПКВ7, ПКВ13 содержит серотипы 1, 3, 5, 6А, 7F и 19А [9, 21]. В настоящее время среди конъюгированных пневмококковых вакцин ПКВ13 обеспечивает наибольшее покрытие спектра серотипов пневмококка, вызывающих заболевания у детей [6, 8, 12–15, 21]. И в ПКВ7, и в ПКВ13 использован один и тот же белок-носитель CRM197 (вариант анатоксина нетоксигенного штамма дифтерийной палочки), применяемый в вакцинах для детей уже более 20 лет и продемонстрировавший четко установленный профиль безопасности и высокой иммуногенности [9, 21, 22].

В предрегистрационных клинических исследованиях при сравнении ПКВ7 и ПКВ13 среднегеометрические концентрации и титры функциональных антител полностью отвечали критериям регистрации по всем общим серотипам. Критерии иммунологической эквивалентности в отношении дополнительных серотипов (1, 3, 5, 6А, 7F, 19А) также достигнуты, хотя для серотипа 3 наилучшие результаты получены после бустеризации (в схемах 3 + 1 и 2 + 1), что подчеркивает важность точного соблюдения рекомендованной схемы иммунизации и проведения полной вакцинации с обязательной ревакцинирующей дозой [21].

Широкое применение ПКВ13 в рамках программ массовой вакцинации в Европе и США началось в 2010 г., и сейчас уже имеются данные как минимум двухлетнего наблюдения [6].

Главный аспект периода пострегистрационного надзора заключается в оценке эффективности ПКВ следующего поколения (хуже или лучше предшествовавшей вакцины) и предсказательных данных сравнительных клинических исследований иммуногенности [2, 6]. В отношении пневмококковых инфекций необходима аккуратная и взвешенная интерпретация таких результатов, поскольку в расчет, помимо других факторов, должны быть приняты доступность вакцины и естественная изменчивость серотипов (например, серотипа 1) [3, 4, 16]. Важно сравнивать данные по сходным популяциям и одинаковым схемам иммунизации, т.е. схемы с 3 или 4 дозами разных ПКВ должны сравниваться попарно в соответствии с числом доз (3 + 1 с 3 + 1, 2 + 1 с 2 + 1, 3 + 0 с 3 + 0). В случае, когда схема 2 + 1 сопоставляется со схемой 3 + 1 одной и той же вакцины, но не с аналогичной схемой «стандартной» вакцины, существует риск ошибочной интерпретации результатов. Например, если схема 3 + 1 для ПКВ10 сравнивалась по иммуногенности со схемой 3 + 1 ПКВ7, и при этом ПКВ10 продемонстрировала более низкую иммуногенность по 6 из 7 общих с ПКВ7 серотипов [19], то при сопоставлении иммуногенности ПКВ10 в схеме 2 + 1 с ПКВ10 в схеме 3 + 1 мы исходно «занижаем» пороговые уровни иммунного ответа при отсутствии сравнения со схемой 2 + 1 ПКВ7.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПНЕВМОКОККОВЫХ КОНЪЮГИРОВАННЫХ ВАКЦИН В ОТНОШЕНИИ ИНВАЗИВНЫХ ПНЕВМОКОККОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

К инвазивным заболеваниям, вызываемым пневмококками, относятся менингит, бактериемия, а также пневмония с бактериемией и/или эмпиема. В целом оценка эффективности вакцины в отношении ИПИ в условиях клинического исследования и в реальной практике достаточно сложна: важен размер наблюдаемой выборки (популяции), система эпидемиологического надзора, исходная частота и серотиповая этиология ИПИ, охват вакцинацией, схема иммунизации [5, 24–26].

Несмотря на наличие убедительных данных по эффективности ПКВ7, эффективность вакцины ПКВ10 в отношении ИПИ у детей первых 2 лет жизни оценивали без применения вакцины сравнения (ПКВ7) в FinIP — кластер-рандомизированном двойном слепом исследовании в Финляндии [27], которое являлось условием лицензирования ПКВ10 в Евросоюзе [19]. Кластер-рандомизация заключалась в том, что одна группа детей была привита ПКВ10 по схеме 2 + 1, вторая — по схеме 3 + 1, а дети контрольных групп не получали вакцинации против пневмококковой инфекции (использовалась вакцина либо против гепатита В, либо против гепатита А). С сентября 2010 г. исследование было прервано в связи с решением правительства Финляндии о начале программы массовой иммунизации ПКВ10. За период проведения исследования в соответствующих возрастных группах зарегистрировано 5 случаев ИПИ, вызванных вакцинами серотипами: 1 — в вакцинированной группе (2 + 1) и 4 — в контрольных группах (1 — при схеме 2 + 1 и 3 — при схеме 3 + 1). За время массовой вакцинации зафиксировано 7 случаев ИПИ: 4 случая при схеме вакцинации 2 + 1 и 3 — при схеме 3 + 1 [27]. Все случаи имели место в невакцинированных группах. Эффективность была оценена на уровне 93% в среднем для обеих

схем (2 + 1 и 3 + 1) при достаточно выраженном различии по схемам в отдельности: 83–92% — для схемы 2 + 1 и 100% — для схемы 3 + 1 [27, 28]. В результате применения ПКВ10 в рамках массовой иммунизации в Финляндии в схеме 2 + 1 эффективность в отношении ИПИ определена на уровне 83% [28].

Серотипспецифическая эффективность ПКВ10 показана лишь в отношении серотипов 6В и 14, в отношении других серотипов посчитать специфическую эффективность не представлялось возможным в связи с малым числом случаев ИПИ и в контрольных, и в исследуемых группах [27].

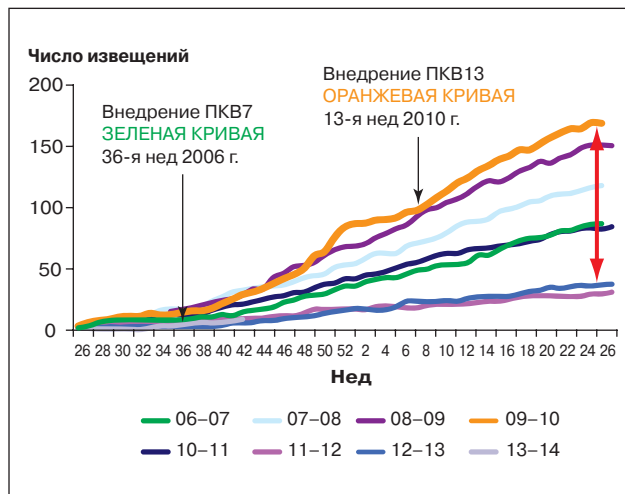
В настоящее время не определена предполагаемая защитная роль т.н. перекрестной иммуногенности — выработки антител к серотипам, не входящим в состав вакцины (для ПКВ10 — в т.ч. 6А и 19А) [19]. При проведении клинических исследований ПКВ11 (прототипа, который не был зарегистрирован и имел качественные и количественные отличия от конечной композиции ПКВ10 — все полисахариды, по 1 мкг каждого, были конъюгированы с протеином D, дополнительно в ПКВ11 входил серотип 3) и ПКВ10 концентрация анти-6А и анти-19А-IgG и среднегеометрические титры опсонофагоцитирующих антител были в 2 раза выше, чем при введении ПКВ7 [19], однако в 17,6–51,4 раза ниже, чем в ответ на ПКВ13, содержащую серотипы 19А и 6А [21]. В такой ситуации лучшей проверкой состоятельности гипотезы о возможности перекрестной защиты являются эпидемиологические данные. В большинстве провинций Канады с 2010 г. произведен переход с ПКВ7 на ПКВ13 [29]. В провинциях Квебек и Онтарио опыт применения ПКВ10 в течение 2010 г. (после перехода с ПКВ7, применявшейся в течение более 5 лет) продемонстрировал отсутствие снижения числа случаев ИПИ, вызванных серотипом 19А. В связи с этим с 2011 г. ПКВ10 во всех провинциях Канады была заменена на ПКВ13 [29].

В странах, использующих ПКВ10 для массовой иммунизации (Новая Зеландия, Нидерланды), отмечено постепенное увеличение доли носительства и частоты ИПИ, вызванных серотипом 19А [30–33]. В декабре 2013 г. Комитетом по иммунизационным практикам Новой Зеландии было принято решение о переходе с ПКВ10 на ПКВ13 в Национальной программе иммунизации в связи с увеличением распространенности серотипа 19А и серотипа 7F в разных возрастных группах [32].

В то же время в странах, где детей массово вакцинируют ПКВ13, уже в течение первых 1,5 лет зафиксировано значимое снижение частоты ИПИ, вызванных серотипом 19А [3, 4, 17, 18, 24, 26, 34, 35]. Приведенные данные можно интерпретировать как подтверждение гипотезы о корреляции высокой иммуногенности и реальной эффективности ПКВ.

Таким образом, с большой долей вероятности можно предположить, что для серотипа 19А наиболее эффективна только прямая защита при включении его в состав вакцины. С учетом того, что в России еще до введения массовой вакцинации ПКВ серотип 19А выявляли в 3–20% случаев как при носительстве, так и при острых средних отитах и инвазивных инфекциях [8, 12–15], внедрение массовой вакцинации и использование вакцин без серотипа 19А может привести к неблагоприятным результатам.

Рис. 1. Кумулятивное число случаев ИПИ по 6 дополнительным серотипам ПКВ13 у детей младше 2 лет в Англии и Уэльсе (эпидемический год)



В Норвегии показана 100% эффективность ПКВ13 при использовании схемы вакцинации 2 + 1 [34]. Также 100% эффективность ПКВ13 (в схеме 3 + 1) достигнута на Аляске среди эндогенного населения, которое исходно имеет более высокий риск развития ИПИ [6].

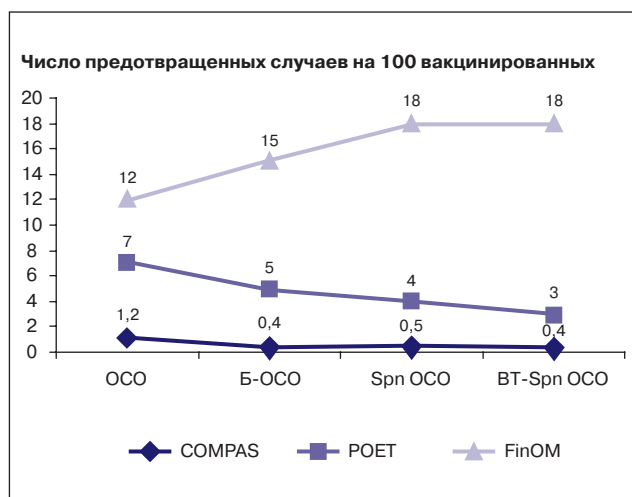
ПКВ13 за первые 2 года применения в рамках национальных программ иммунизации продемонстрировала эффективность в отношении дальнейшего (после достигнутого ПКВ7) снижения ИПИ: более 54% в США, более 80% в Англии и Уэльсе (рис. 1; [25]), Испании (Мадрид) [6, 11, 18, 24–26].

Необходимо особо отметить серотипспецифическую эффективность вакцины ПКВ13 при ИПИ у детей первых 2 лет жизни. После внедрения ПКВ13 в программы массовой иммунизации выявлено уменьшение частоты заболеваемости ИПИ, вызванными всеми 6 дополнительно включенными в ПКВ13 серотипами, при этом статистически значимые результаты получены для серотипов 19А (54–89% в США, 70% в Англии и Уэльсе и Германии), 7F (62–100% в США, 76% в Англии и Уэльсе, 53% в Германии), 1 (62% в Англии и Уэльсе, 78% в Германии) [6, 18, 24–26, 35]. Достигнуто снижение ИПИ, вызванных серотипом 3 (55% в Германии, 66% в Англии и Уэльсе, 68% в США), однако пока статистически недостоверное [2, 6, 18, 24, 35].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПНЕВМОКОККОВЫХ КОНЪЮГИРОВАННЫХ ВАКЦИН В ОТНОШЕНИИ ПНЕВМОНИЙ

При определении эффективности в отношении пневмоний важно четко определить, о какой пневмонии идет речь: любой этиологии, бактериальной, пневмококковой; инвазивной или неинвазивной; рентген-подтвержденной или нет. Расширение или, наоборот, сокращение критериев может исказить истинную значимость вакцинации в предотвращении развития пневмоний [36]. В настоящее время наиболее распространено использование критериев ВОЗ для определения пневмонии: один или несколько признаков (лихорадка > 38°C, тахипноэ, одышка, локальные хрипы, крепитация и притупление перкуторного звука, снижение сатурации крови кислородом < 95% при дыхании комнатным воз-

Рис. 2. Вакциноассоциированное снижение заболеваемости отитами в исследованиях COMPAS, POET и FinOM



духом) и/или выявление инфильтративных изменений рентгенологически [36].

Эффективность ПКВ10 в отношении пневмоний оценивали в исследовании COMPAS в Латинской Америке. В результате показана 22% эффективность ПКВ10 в отношении первого эпизода бактериальной пневмонии (радиологически подтвержденная внебольничная пневмония либо с консолидацией, либо с плевральным выпотом на рентгенограмме, либо с неальвеолярными инфильтратами, но при концентрации С-реактивного белка ≥ 40 мг/л) [37–39]. Аналогичные результаты получены в исследовании FinIP [40]. В целом ПКВ10 продемонстрировала эффективность в отношении пневмонии, аналогичную таковой для ПКВ7 в разных регионах мира при схемах 3 + 1 и 2 + 1 [3, 6, 38].

В ряде стран для массовой иммунизации применяют обе вакцины следующего поколения — и ПКВ10, и ПКВ13 (Чехия, Словакия, Германия, Швеция). Важно подчеркнуть, что ни в одной из них нет совмещения двух вакцин, т.е. врач (Чехия, Словакия, Германия) или регион (Швеция) выбирают только одну вакцину и строго следуют инструкции по ее применению. При этом в Чехии и Словакии родители должны доплачивать за ПКВ13, а в Германии обе вакцины для родителей бесплатны, и выбор осуществляется только врачом. В Германии на настоящий момент более 90% вакцинируемых детей получают ПКВ13, а в Чехии и Словакии распределение между ПКВ10 и ПКВ13 примерно одинаковое [4, 35]. Данная ситуация в этих странах привела к тому, что в Германии зарегистрированы как снижение частоты ИПИ, вызванных 6 дополнительными серотипами ПКВ13, так и популяционный эффект (снижение заболеваемости невакцинированных лиц) [35], а в Чехии популяционный эффект отсутствует [4].

Кроме того, оказалось, что существуют различия и по показателям заболеваемости пневмониями в случае использования разных ПКВ. Так, в Швеции, где выбор ПКВ осуществляется на уровне региона, на территориях, применяющих ПКВ13, зарегистрировано 20% снижение риска потребовавшей госпитализации пневмонии любой этиологии у детей младше 2 лет по сравнению с регионами, где используют ПКВ10 (IRR = 0,80; CI 95% 0,66–0,96) [41].

В результате массовой иммунизации ПКВ13 в разных регионах мира достигнуто снижение частоты госпитализации по поводу пневмоний любой этиологии на 44–76%, пневмококковых пневмоний — на 64,3%, эмпием — на 69,2–77% [42–48].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПНЕВМОКОККОВЫХ КОНЪЮГИРОВАННЫХ ВАКЦИН В ОТНОШЕНИИ ОСТРЫХ СРЕДНИХ ОТИТОВ

Наиболее сложным является вопрос о степени эффективности ПКВ в отношении острых средних отитов (ОСО), т.к. не определен иммунологический эквивалент защиты против развития заболевания. ПКВ7 в клинических исследованиях продемонстрировала 54–60% эффективность в отношении пневмококковых отитов, вызванных входящими в вакцину серотипами; 7% эффективность — в отношении отитов любой этиологии [6, 49]. При массовом использовании ПКВ7 продемонстрировала 24–43% эффективность в снижении количества обращений по поводу отитов, а также необходимости шунтирования среднего уха при гнойных отитах [49, 50].

ПКВ11 — предшественник ПКВ10, значительно отличающийся по составу — в клинических исследованиях показала эффективность в отношении первого случая отита, вызванного вакцинными серотипами пневмококка, на уровне 53–58% [51]. ПКВ10 в исследовании FinIP по данным, представленным на ESPID-2012, продемонстрировала тенденцию к снижению частоты отитов любой этиологии (16%), однако статистическая значимость достигнута не была (нижняя граница доверительного интервала имеет отрицательное значение) [52].

В исследовании COMPAS также предприняли попытку оценить эффективность ПКВ10 в схеме 3 + 1 в отношении ОСО. ПКВ10 при полной схеме вакцинации продемонстрировала 16% эффективность в отношении первого эпизода ОСО, 30% — в отношении бактериального ОСО (Б-ОСО), 56% — в отношении пневмококкового ОСО (Spn-ОСО) и 67% — в отношении ОСО, вызванного вакцинными серотипами (BT-Spn-ОСО), что оценено авторами как минимум не хуже, чем результат ПКВ7 в исследовании FinOM [53]. Однако в данном случае важно оценить не только относительную эффективность вакцины в группах сравнения, но и вакциноассоциированное уменьшение числа случаев отита как показатель уменьшения частоты случаев на 100 вакцинированных детей [49]. Вакциноассоциированное снижение рассчитывается по формуле:

$$\frac{[N_1 \text{ (число случаев ОСО в группе привитых)} - N_2 \text{ (число случаев ОСО в группе сравнения)}] \times 100}{\text{Число привитых детей (численность группы вакцинированных)}}$$

Для исследований FinOM, POET и COMPAS величина вакциноассоциированного снижения заболеваемости ОСО выглядит следующим образом (рис. 2).

ПКВ7 продемонстрировала высокую эффективность в отношении отитов любой этиологии (снижение заболеваемости на 31%); отитов, вызванных серотипами, входящими в состав ПКВ7 (на 75%); отитов, вызванных нетипируемой гемофильной палочкой (на 24%) [54, 55]. Существует предположение, что нетипируемая гемофильная палочка чаще всего встречается при осложненных повторных отитах, развивающихся после отитов пнев-

мококковой этиологии, поэтому предотвращение пневмококковых отитов косвенно ведет и к предотвращению отитов, вызванных нетипируемой гемофильной палочкой [56]. Однако для подтверждения данной гипотезы требуется выполнение дальнейших исследований.

ПКВ13 также показала эффективность в плане дальнейшего снижения частоты отитов любой этиологии на 35% и на 53% — по снижению частоты пневмококковых отитов [54, 55, 57–59].

Кроме того, при внедрении вакцинации ПКВ7 удалось добиться снижения распространенности антибиотикорезистентных серотипов и уменьшить потребность в назначении антибиотиков на 40% [49, 57]. Соответственно, аналогичных эффектов следовало бы ожидать и от вакцин следующего поколения.

Для ПКВ10 эффективность в снижении частоты назначения антибактериальных препаратов в амбулаторной практике зарегистрирована в исследовании FinIP на уровне 8% для первичной когорты (схемы 3 + 1 и 2 + 1 вместе взятые) и на уровне 3% — для когорты догнающей вакцинации [60].

Для ПКВ13 после начала массовой вакцинации в схеме 2 + 1 в Израиле отмечено достоверное снижение случаев среднего отита, вызванного резистентными к пенициллину и макролидам серотипами пневмококка, в 2,4 и 3 раза, соответственно ($p < 0,001$) [57].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПНЕВМОКОККОВЫХ КОНЬЮГИРОВАННЫХ ВАКЦИН В ОТНОШЕНИИ НОСИТЕЛЬСТВА ПНЕВМОКОККОВ И ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ

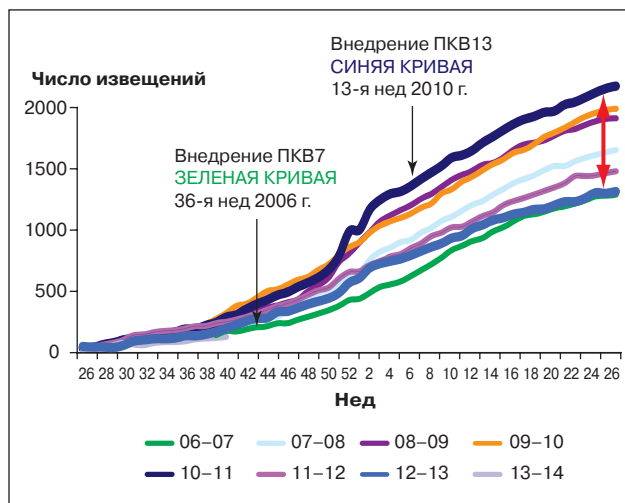
Носительство пневмококка в носоглотке является основным фактором как развития пневмококковых заболеваний, так и формирования популяционного эффекта в случае, если ПКВ обладает серотипспецифической эффективностью по снижению носительства [16, 61].

Популяционный эффект за счет снижения носительства и уменьшения циркуляции вакцинальных штаммов в популяции в целом впервые был четко зафиксирован для ПКВ7: 65% снижение частоты ИПИ, вызванных входящими в состав вакцины серотипами, среди лиц в возрасте 60 лет и старше через 4 года от начала массовой иммунизации детей при отсутствии вакцинации взрослых [6, 16, 62, 63].

ПКВ10 в многочисленных исследованиях [19, 33, 37, 38, 51, 64] демонстрировала нестабильность в снижении серотипспецифического носительства вакцинальных серотипов в разные возрастные периоды. В сравнительном исследовании влияния на носительство ПКВ10 и ПКВ7 [33] показан сходный эффект для обеих вакцин: снижение носительства 7 общих серотипов, отсутствие значимого эффекта по 3 дополнительным серотипам ПКВ10 (1, 5, 7F — в целом редко встречающиеся в носительстве серотипы), нарастание носительства серотипа 19A и отсутствие различий между вакцинами в плане влияния на носительство нетипируемой гемофильной палочки.

Популяционный эффект для возрастной группы старше 5 лет пока не продемонстрирован ни в одной стране, где применяется ПКВ10. В Финляндии отмечено некоторое снижение заболеваемости у детей в возрасте 1–5 лет, однако в целом в популяции сдвигов по заболеваемости ИПИ не отмечено [65]. В Новой Зеландии имело место

Рис. 3. Кумулятивное число случаев ИПИ, вызванных 6 дополнительными серотипами ПКВ13, у лиц старше 5 лет в Англии и Уэльсе



повышение частоты ИПИ, вызванных серотипами 7F и 19A, в возрастных группах старше 2 лет [30, 31].

ПКВ13 продемонстрировала значимую клиническую эффективность по снижению серотипспецифического носительства пневмококка в носоглотке как у здоровых детей, так и у пациентов с ОСО: статистически достоверное снижение носительства серотипов 1, 6A, 7F, 19A, 19F и серотипа 6С (хотя серотип 6С не входит в состав ПКВ13, однако он обладает перекрестной реактивностью с серотипом 6A) [65–68].

Также впервые получены данные о популяционном эффекте ПКВ13: в США, Великобритании (рис. 3) и Германии зарегистрировано значимое снижение заболеваемости ИПИ лиц старших возрастных групп, не получавших вакцинации ПКВ13 [6, 25, 69, 70].

ПКВ прежде всего направлены на защиту организма от серотипов, входящих в их состав. В России в последние годы проведено несколько эпидемиологических исследований по оценке распространенности серотипов пневмококка при инвазивных инфекциях, пневмониях, ОСО и носительстве [5, 12–15, 71–73]. Во всех исследованиях покрытие циркулирующих серотипов оказалось выше для ПКВ13 за счет относительно высокой распространенности серотипа 3, наличия серотипов 19A и 6A как возбудителей заболеваний.

Опыт применения ПКВ следующего поколения в разных странах мира продемонстрировал высокую эффективность обеих вакцин (и ПКВ10, и ПКВ13) в отношении ИПИ в схеме 3 + 1. При этом эффективность в схеме 2 + 1 оказалась выше для ПКВ13 не только для инвазивных заболеваний, но и в предупреждении пневмоний, отитов и носительства вакцинальных серотипов в носоглотке, что обусловило быстрое формирование популяционного эффекта и привело к значимому снижению распространенности антибиотикорезистентных штаммов.

Остается надеяться, что при решении вопроса о выборе вакцинного препарата для российских детей будут учтены рекомендации экспертов ВОЗ и ведущих отечественных экспертов по обеспечению максимального покрытия циркулирующих серотипов, и тогда после внедрения противопневмококковой вакцинации ее результаты будут сравнимы с мировой практикой [1, 2, 8].

REFERENCES

- World Health Organization. Pneumococcal conjugated vaccine for childhood immunization — WHO position paper. *Weekly Epidemiol. Rec.* 2007; 7: 93–104.
- World Health Organization. Pneumococcal conjugated vaccines — WHO position paper. *Weekly Epidemiol. Rec.* 2012; 14: 129–144.
- McIntosh D.G., Reinert R.R. Global prevailing and emerging pediatric pneumococcal serotypes. *Exp. Rev. Vaccines.* 2011; 10 (1): 109–129.
- Feikin D.R., Kagucia E. W., Loo J. D., Link-Gelles R., Puhon M. A. et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: A pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med.* 2013; 10 (9): e1001517. Doi:10.1371/journal.pmed.1001517
- Briko N.I. *EPIDEMIOLOGIA I INFEKCIONNYE BOLEZNI. Aktual'nye voprosy — EPIDEMIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES. Current Item.* 2013; 6: 4–9.
- Reinert R.R., Taysi B. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Emerging data from invasive pneumococcal diseases, pneumonia, acute otitis media and nasopharyngeal carriage. *Pediatric Pharmacol.* 2012; 9 (3): 7–12.
- Federal Law № 368-FZ “Introduction of amendments to the 9th article of the federal law “Immunologic prophylaxis and treatment of infectious diseases” [Federal'nyj zakon ot 21.12.2013 № 368-FZ “O vnesenii izmenenija v stat'ju 9 Federal'nogo zakona “Ob immunoprolifaktike infekcionnyh boleznej”]. Moscow, 2013.
- Public Coordination Council Resolution on the matter of pneumococcal disease in Russia [Rezoljucija zasedanija Obshhestvennogo koordinacionnogo soveta po pnevmokokkovoj infekcii v Rossii]. *Voprosi sovremennoj pediatrii — Current Pediatrics.* 2012; 11 (4): 68–69.
- Ministry of Health of Russian Federation. Directions for use Prevenar 13 (pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed)) dated 12.07.2012 [Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Instrukcija po primeneniju Prevenar 13 (vakcina pnevmokokkovaja konjugirovannaja adsorbirovannaja 13-valentnaja) ot 12.07.2012, LP 000798-120712]. Moscow, 2012.
- Ministry of Health of Russian Federation. Directions for use Synflorix [Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Instrukcija po primeneniju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenenija Sinfloriks LP 001412-110112].
- Pilishvili T., Lexau C., Farley M., Hadler J., Harrisson L., Bennet N. et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J. Infect. Dis.* 2010; 201 (1): 32–41.
- Alyabyeva N.M., Mayanskiy N.A., Ponomarenko O., Katosova L.K., Kulichenko T.V., Namazova-Baranova L.S. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with acute otitis media in Russia, in ESPID2012. *Thessaloniki, Greece.* 2012.
- Savinova T.A., Sidorenko S.V. Prognosis of antipneumococcal vaccination application to control the spread of resistance among pneumococci in Russia. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2011; 56: 2–10.
- Mayanskiy N.A., Alyabyeva N.M., Lazareva A.V., Ponomarenko O., Katosova L.G., Ivanenko A.I., Kulichenko T.V., Namazova-Baranova L.S. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute bacterial infection in Russia, in ESPID 2012. *Thessaloniki, Greece.* 2012.
- Koroleva I.S., Beloshitskiy G.V. Epidemiological characteristics of pneumococcal meningitis in children aged under 6 years of age in the Russian Federation. *Epidemiol. Infect. Dis. Comprehensive iss.* 2012; 1: 18–21.
- Simell B., Auranen K., Kayhty H., Goldblatt D., Dagan R., O'Brien K.L. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Exp. Rev. Vaccines.* 2012; 11 (7): 841–855.
- Foster D., Knox K., Walker A.S., Griffiths D.T., Moore H., Haworth E. et al. Reduction in invasive pneumococcal disease following implementation of the conjugate vaccine in the Oxfordshire region. *Engl. J. Med. Microbiol.* 2011; 60 (Pt. 1): 91–97.
- Miller E., Andrews N.J., Waight P.A., Slack M.P.E., George R.C. PCV13 Effectiveness using the indirect cohort method in England and Wales. *Vaccine.* 2011; 29: 9127–9131.
- European Medicines Agency. Assessment Report for Synflorix, Common Name: Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). 2009.
- Chevallier B., Vesikari T., Brzostek J., Knuf M., Bernal N., Jristegui J. et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28 (Suppl. 4): 66–76.
- European Medicines Agency. Summary of product characteristics for Prevenar 13, Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccines (13-valent, adsorbed). 2013.
- Kieninger D.M., Kueper K., Steul K., Juergens C., Ahlers N., Baker S., Jansen K.U. et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine.* 2010; 28 (25): 4192–4203.
- Yeh S., Gurtman A., Hurley D., Block S., Schwartz R., Patterson S. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics.* 2010; 126 (3): 493–505.
- Kaplan S.L., Barson W., Lin P., Romero J., Bradley J., Tan T. et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32 (3): 203–207.
- Health Protection Agency. <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal>.
- Picazo H. et al. Expansion of serotype coverage in the Universal Pediatric Vaccination Calendar: Short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin. Vaccine Immunol.* 2013; 20 (10): 1524–1530. <http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00239-13>
- Palmu A.A., Jokinen J., Barys D., Neiminen H., Ruokokoski E., Siira L., Puumalainen T. et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet.* 2013; 381 (9862): 214–222.
- Jokinen et al. ISPPD. *Iguacu Falls, Brasil.* 2012. (poster) <http://www2.kenes.com/ISPPD/Scientific/Documents/FinalAbstractbook.pdf>
- De Wals P., Lefebvre B., Defay F., Deceuninck G., Bouliame N. Invasive pneumococcal diseases in birth cohorts vaccinated with PCV-7 and/or PHiD-CV in the province of Quebec, Canada. *Vaccine.* 2012; 30 (45): 6416–6420.
- Lim E., Heffernan H. Invasive pneumococcal disease quarterly report July–September 2012. Available from: <http://www.surv.esr.cri.nz/surveillance/IPD.php>.
- New Zealand Public Health Surveillance. Invasive pneumococcal disease in New Zealand. <http://www.surv.esr.cri.nz/surveillance/IPD.php>
- <http://www.pharmac.health.nz/news/item/national-immunisation-schedule>
- Van den Bergh M. R., Spijkerman J., Swinnen K. M., Francois N.A., Pascal T.G., Borys D. et al. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56 (3): 30–39.
- Steen A. et al. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine.* 2013; 31: 6232–6238.
- Van der Linden. Effects of three years of immunisation with higher valent pneumococcal conjugate vaccines in German children. *ESCMID.* 2013. poster eP735.
- Pneumo-ADIP investigators group in collaboration with World Health Organization. Case definitions for pneumococcal syndromes and other severe bacterial infections. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48 (Suppl. 2): 197–202.
- GlaxoSmithKline, Study No.: 109563 (10PN-PD-DIT-028) COMPAS: a phase III study to demonstrate efficacy of GlaxoSmithKline Biologicals' 10-valent pneumococcal vaccine (GSK1024850 A) against Community Acquired Pneumonia and Acute Otitis Media. 2012. [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?productid=109563&studyid=4C067737-D005-43ED-9C26-909AC9413566&compound=Pneumococcal+Polysaccharide+Conjugate+Vaccine+ \(Adsorbed\)](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?productid=109563&studyid=4C067737-D005-43ED-9C26-909AC9413566&compound=Pneumococcal+Polysaccharide+Conjugate+Vaccine+ (Adsorbed))
- EMA. Summary of product characteristics Synflorix http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000973/human_med_001071.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

39. Afonso E.T., Minamisava R., Bierrenbach A.L., Escalante J.J.C., Alencar A.P., Domingues C.M. et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children. *Emerg. Infect. Dis. Brazil*. 2013; 19 (4): 589–597.
40. Kilpi T. et al. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal vaccine (PHiD-CV10) against hospital-diagnosed pneumonia in infants — FinIP. Adapted from oral presentation 31st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. *ESPID. Milan, Italy*. 2013.
41. Ekelund M., Berglund A., Nyman L. Impact of vaccination with 10 and 13-valent pneumococcal vaccines on inpatient pneumonia cases in vaccinated children in Sweden. 8 WSPID. *Capetown, South Africa*. 2013.
42. Pirez M.C., Algorta G., Cedres A., Sobrero H., Varella A., Giachetto G., Montano A. Impact of universal pneumococcal vaccination on hospitalizations for pneumonia and meningitis in children in Montevideo, Uruguay. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30 (8): 669–674.
43. Hortal M., Estevan M., Laurani H., Iraola I., Meny M., Paysandu/Salto Study Group. Hospitalized children with pneumonia in Uruguay: Pre and post introduction of 7 and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines into the National Immunization Program. *Vaccine*. 2012; 30 (33): 4934–4938.
44. Pirez M.C. et al. Poster 512: Etiologia NAC. XV SLIPE Congress. *San Pablo, Brazil*. 2013.
45. Angoulvant F., Levy C., Varon E. et al. Poster 254. 31st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. *Milan, Italy*. 2013.
46. Gentile A. et al. Introduction of the PCV13 in Argentina: Assessment of effectiveness to prevent consolidated pneumonia in children, presentation. Abstract B-497. ICAAC 2013. www.abstractsonline.com/Plan/AbstractPrintView.aspx?mID=3283&sKey=342fb18d-ad61-4a43-819d-9a70fafd8f0f&cKey=c8e72d3e-64ee-43a3-a2b5-78aa81e80904
47. Kury C.M.H., Vitral C.L., Kury M.M.H., Moraes J.C., Freixo H.O. et al. WSPID. *Capetown, South Africa*. 2013.
48. Weinberger D.M., Givon-Lavi N., Shemer-Avni Y., Bar-Ziv J., Alonso W.J. et al. Influence of pneumococcal vaccines and respiratory syncytial virus on alveolar pneumonia, Israel. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19: 1084–1091. [Doi:10.3201/eid1907.121625](https://doi.org/10.3201/eid1907.121625)
49. Fletcher M.A., Fritzell B. Pneumococcal conjugate vaccines and otitis media: an appraisal of the clinical trials. *Int. J. Otolaryngol.* 2012; 31:2935.
50. Sarasoja I., Jokinen J., Lahdenkari M., Kilpi K., Palmu A. Long-term effect of pneumococcal conjugate vaccines on tympanostomy tube placements. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32: 517–520.
51. Prymula R., Peeters P., Chrobok V., Kriz P., Novakova E., Kaliskova E., Kohl I. et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006; 367 (9512): 740–748.
52. Vesikari T., Forsten A., Seppa I., Puumalainen T., Soininen A., Lommel P., Hezareh M., Moreira M., Borys D., Schuerman L. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine against acute otitis media. *Tampere: ESPID*. 2012.
53. Saez-Llorens X. et al. Efficacy of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein d conjugate vaccine (PHiD-CV) against acute otitis media in children in Panama. Poster presentation at the 9th annual International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance. *Kuala Lumpur, Malaysia*. 2013.
54. Dagan R., Givon-Lavi N., Leibovitz E., Greenberg D. Incidence dynamics of culture-proven otitis media 4 years before and 3 years after introduction of pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) in Southern Israel. 2012. Poster 508.
55. Dagan R., Greenberg D., Leibovitz E., Raiz S., Givon-Lavi N. Trends in serotype-specific pneumococcal carriage in children visiting emergency room (PER). Post PCV7 and PCV13 introduction correlate with trends in serotype-specific otitis media incidence (OM). *IDS A*. 2013. Poster 445.
56. Dagan R. et al. Mixed pneumococcal-nontypeable *Haemophilus influenzae* otitis media is a distinct clinical entity with unique epidemiologic characteristics and pneumococcal serotype distribution. *JID*. 2013; 208: 1152–1160.
57. Dagan R., Ben-Shimo S. Antibiotic-resistance in otitis media (OM) in children < 2 Years. *ICAAC*. 2013. Abstract G-1451.
58. Diel M., Laurenz M. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on acute otitis media among children in Germany. *ESPID*. 2013. 997 p.
59. Pelton S.L., Pettigrew M.M., Barenkamp S.J., Godfroid F., Grijalva C.G., Leach A. et al. Panel 6: Vaccines. *Otolaryngology. Head and Neck Surgery*. 2013; 148 (Suppl. 4): 90–101.
60. Palmu A.A., Jokinen J. et al. Effect of pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) on outpatient antimicrobial purchases: a double-blind, cluster randomised phase 3–4 trial. www.thelancet.com/infection. Published online: November 26, 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70338-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70338-4)
61. Bogaert D., de Groot R., Hermans P.W.M. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect. Dis.* 2004; 4 (3): 144–154.
62. Millar E.V., Watt J.P., Bronsdon M.A., Dallas J., Reid R. et al. Indirect effect of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal colonization among unvaccinated household members. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47 (8): 989–996.
63. Sharma D., Baughman W., Holst A., Thomas S., Jackson D., Carvalho M.G., Beall B., Satola S. Pneumococcal carriage and invasive disease in children before introduction of the 13-valent conjugate vaccine: comparison with the era before 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32 (2): 45–53.
64. Prymula R., Honovcova I., Miroslav S., Kriz P., Motlova J., Lebedova V. et al. Immunological memory and nasopharyngeal carriage in 4-year-old children previously primed and boosted with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) with or without concomitant prophylactic paracetamol. *Vaccine*. 2013; 31 (16): 2080–2088.
65. Cohen R., Levy C., Bingen E., Koskas M., Nave I., Varon E. Change in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* resulting from antibiotic therapy for acute otitis media in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16 (6): 555–560.
66. Pichichero M.C., Casey J.R., Center K. Efficacy of PCV13 in prevention of AOM and NP Colonization in children: First year of data from the US. 2012: 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. *Iguacu Falls, Brazil*. 2012.
67. Cohen R., Levy S., Bingen E., Koskas M., Nave I., Varon E. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31 (3): 297–301.
68. Dagan R.P.S., Juergens C. The efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) additional serotypes on nasopharyngeal colonization: A randomized double-blind pediatric trial. 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. *Iguacu Falls, Brazil*. 2012.
69. Van der Linden M., Perniciaro S.R., Imohl M. Effects of 4 years of immunization with higher valent pneumococcal conjugate vaccines in German children and adults. Presentation. Abstract G-1452, ICAAC 2013 www.abstractsonline.com/Plan/AbstractPrintView.aspx?mID=3283&sKey=49cb1df8-6999-459f-a478-e23cc2dca2d6&cKey=617c9122-45a6-421c-bf7f-dc9faefdb346
70. Ansaldi F., Florentis D., Canepa P., Ceravolo A., Rapazzo E., Iudici R. et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy adults aged 60 years or over in a population with very high and long-lasting pneumococcal conjugate vaccine coverage in children: Rationale and perspectives for PCV13 implementation. *Hum. Vaccines & Immunother.* 2013; 9 (3): 614–620.
71. Kozlov R.S., Krekshina O.I., Murav'ev A.A., Mironov K.O., Platonov A.E., Dunaeva E.A., Tatchenko V.K. etc. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija — Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2013; 15 (4): 246–257.
72. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Majanskij N.A., Kulichenko T.V., Polunina T.A., Lazareva A.V. etc. *Pediatricskaja farmakologija — Pediatric pharmacology*. 2013; 10 (5): 1–10.
73. Lobzin Ju.V., Sidorenko S.V., Harit S.M., Belanov S.S., Volkova M.O., Gostev V.V. etc. *Jurnal infektologii — Infectology journal*. 2013; 5 (4): 35–41.