

По итогам заседания Общественного координационного совета по пневмококковой инфекции в России

21 марта 2013 г. в Научном центре здоровья детей РАМН состоялось третье заседание Общественного координационного совета по изучению пневмококковых инфекций в России.

Streptococcus pneumoniae — главная причина заболеваемости и смертности во многих странах мира. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно около 1 млн детей умирают от заболеваний, вызванных пневмококками (главным образом в развивающихся странах) [1]. Среди детей в возрасте младше 5 лет пневмококковые инфекции являются одной из ведущих причин смертности от болезней, которые можно предотвратить с помощью вакцинации [2].

В апреле 2012 г. была опубликована обновленная (по сравнению с документом 2007 г.) позиция ВОЗ по пневмококковым конъюгированным вакцинам [1, 2]. Эта позиция, будучи основанной на сведениях о последних разработках, сфокусирована на новых пневмококковых конъюгированных вакцинах (ПКВ) и начале их применения в Национальных программах иммунизации. Эксперты ВОЗ отмечают безопасность и эффективность новых ПКВ (ПКВ10 и ПКВ13) и рекомендуют их включение в программы вакцинации детей во всех странах мира. В настоящее время пневмококковые конъюгированные вакцины введены в Национальные программы иммунизации 86 стран мира. Решение о включении ПКВ в эти программы должно учитывать помимо других факторов серотиповой пейзаж пневмококков в разных возрастных группах и экономическую эффективность. В России вопрос о расширении Национального календаря прививок по-прежнему находится на стадии рассмотрения.

Пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина (Превенар) показала высокую эффективность в предотвращении инвазивных и неинвазивных пневмококковых заболеваний (менингитов, бактериемий, пневмоний, отитов). Доказана также достоверная эффективность указанной вакцины в отношении пневмоний любой этиологии, острых средних отитов любой этиологии, снижения носительства вакцинных серотипов в носоглотке и популяционный эффект — снижение заболеваемости в возрастных группах вне вакцинируемой когорты в странах с высоким охватом в рамках программ массовой иммунизации [2–5]. В Европе новые вакцины ПКВ10 и ПКВ13 зарегистрированы в 2009 г. на основании сравнимых с ПКВ7 показателей иммуногенности и безопасности при применении у детей первых 5 лет жизни. В США зарегистрирована только ПКВ13.

Координационный совет по пневмококковой инфекции и вакцинации провел обсуждение данных клинических исследований и реальной эпидемиологической эффективности пневмококковых конъюгированных вакцин, новых данных по эпидемиологии пневмококковых инфекций в России, календарей иммунизации с применением ПКВ, перспектив создания противопневмококковых

вакцин. На основании приведенных данных сделаны следующие выводы.

- **Эффективность пневмококковых вакцин в профилактике инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ).**

К инвазивным заболеваниям, вызываемым пневмококками, относятся менингит, бактериемия, а также пневмония с бактериемией и/или эмпиема. На основании высокой эпидемиологической эффективности ПКВ7 в отношении инвазивных пневмококковых инфекций (94% для всех ИПИ и 99% — для ИПИ, вызванных включенными в вакцину серотипами), а также наличия иммунологических коррелятов защиты (уровня и функциональности серотип-специфических антител), клинических предрегистрационных исследований эффективности вакцины ПКВ13 не проводилось. Все известные в настоящее время результаты по эффективности ПКВ13 в отношении ИПИ получены в рамках проведения массовой иммунизации в разных регионах мира. ПКВ13 за первые 2 года использования в рамках национальных программ иммунизации обеспечила дальнейшее (после достигнутого ПКВ7) снижение заболеваемости ИПИ: более чем на 54% в США и на 50% в Англии и Уэльсе [6, 7].

Необходимо отметить высокую серотип-специфическую эффективность вакцины ПКВ13 при ИПИ у детей первых 2 лет жизни. После внедрения ПКВ13 в программы массовой иммунизации отмечено уменьшение частоты заболеваемости ИПИ, вызванными всеми 6 дополнительно включенными в ПКВ13 серотипами, при этом статистически значимые результаты получены для серотипов 19A (54–89% — в США, 70% — в Англии и Уэльсе), 7F (62–100% — в США, 76% — в Англии и Уэльсе) [6, 8]. Получены также данные по снижению серотип-специфического носительства: статистически значимые для серотипов 1, 6A, 7F, 19A, 19F и серотипа 6C (серотип 6C не входит в состав ПКВ13, но обладает перекрестной реактивностью с серотипом 6A) [6, 9, 10].

Несмотря на наличие убедительных данных по эффективности ПКВ7, действие вакцины ПКВ10 в отношении ИПИ у детей первых 2 лет жизни оценивали без применения препарата сравнения (ПКВ7) в FinIP — кластер-рандомизированном двойном слепом исследовании в Финляндии [11]. Данное исследование являлось условием лицензирования ПКВ10 в Евросоюзе. 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). Это исследование было прервано в связи с решением правительства Финляндии о начале программы массовой иммунизации ПКВ10 с сентября 2010 г. За время про-

ведения исследования зарегистрировано 5 случаев ИПИ, вызванных вакцинными 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 установлено 7 эпизодов ИПИ: 4 при схеме вакцинации 2 + 1 и 3 при схеме 3 + 1 [12]. Все случаи отмечены в невакцинированных группах. Эффективность была оценена на уровне 93–100%. Серотип-специфическая эффективность показана только для серотипов 6В и 14. Для других серотипов посчитать специфическую эффективность не представлялось возможным в связи с малым числом случаев ИПИ как в контрольных, так и в исследуемых группах.

В большинстве провинций Канады с 2010 г. перешли с использования ПКВ7 на ПКВ13 [13]. В провинциях Квебек и Онтарио опыт применения ПКВ10 в течение 2010 г. (после более чем 5-летнего использования ПКВ7) продемонстрировал отсутствие снижения числа случаев ИПИ, вызванных серотипом 19А (лидирующая причина ИПИ и антибиотикорезистентности к пневмококкам в странах, где проводилась массовая вакцинация ПКВ7). В связи с этим с 2011 г. ПКВ10 во всех провинциях Канады была заменена на ПКВ13.

Следует отметить, что в настоящее время предполагаемая защитная роль «перекрестной иммуногенности» (выработки антител к серотипам, не входящим в вакцину, в том числе 6А и 19А) не доказана. При проведении клинических исследований ПКВ11/10 концентрация анти-6А и 19А IgG-антител, а также среднегеометрические титры опсонифицирующих антител были в 2 раза выше, чем при введении ПКВ7 [14], однако в 17,6–51,4 раза ниже, чем в ответ на ПКВ13, содержащую в своем составе серотипы 19А и 6А [15, 16]. Значение серотипа 19А возросло после внедрения массовой вакцинации ПКВ7. В странах, использующих ПКВ10 для массовой иммунизации (Новая Зеландия, Нидерланды), отмечается постепенное увеличение носительства и частоты ИПИ, вызванных серотипом 19А [17, 18]. В то же время в странах, где детей массово вакцинируют ПКВ13, уже в течение первых 1,5 лет зафиксировано значимое снижение частоты ИПИ, вызванных этим серотипом [5, 8]. Таким образом, с большой долей вероятности можно предположить, что для серотипа 19А наиболее эффективна прямая защита при включении его в состав вакцины с учетом того, что в России уже до введения массовой вакцинации ПКВ серотип 19А выявлялся в 3–20% случаев как при носительстве, так и при острых средних отитах и инвазивных инфекциях [19–22]. Внедрение массовой вакцинации и использование вакцин без серотипа 19А может привести к неблагоприятным результатам.

- **Эффективность ПКВ в отношении возбудителей пневмоний.**

Важно четко определить, о какой пневмонии идет речь: любой этиологии, бактериальной, пневмококковой; инвазивной или неинвазивной; рентген-подтвержденной или нет. Расширение или, наоборот, сужение критериев может исказить истинную значимость вакцинации в предотвращении пневмоний. В настоящее время наиболее распространенным является использование критериев экспертов 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 воздухом) и/или выявление инфильтративных изменений рентгенологически [23].

Эффективность ПКВ10 по отношению к возбудителям пневмоний оценивали в исследовании COMPAS в Латинской Америке. В результате показана 22% эффективность ПКВ10 при первом эпизоде бактериальной пневмонии (радиологически подтвержденная внебольничная пневмония либо с консолидацией, либо в плевральным выпотом на рентгенограмме, либо с неальвеолярными инфильтратами, но при сывороточной концентрации С-реактивного белка ≥ 40 мг/л) [24, 25].

В результате массовой иммунизации ПКВ13 в разных регионах мира достигнуто снижение частоты госпитализации при пневмониях любой этиологии на 79%, пневмококковых пневмониях — на 64,3%, эмпиемах — на 69,2–77% [3, 26, 27].

- **Эффективность ПКВ по отношению к возбудителям острых средних отитов.**

Наиболее сложным остается вопрос о степени эффективности пневмококковых конъюгированных вакцин при острых средних отитах, поскольку не определен иммунологический эквивалент защиты против развития заболевания. ПКВ7 в клинических исследованиях продемонстрировала 54–60% эффект в отношении пневмококковых отитов, вызванных входящими в вакцину серотипами, и 7% эффективность при отитах любой этиологии. При массовом использовании ПКВ7 показано снижение на 24–43% числа обращений по поводу отитов, а также необходимости в установке выпускников при гнойных отитах [28, 29].

ПКВ11 — предшественник ПКВ10, которая значительно отличается от нее по составу: в клинических исследованиях эффективна при первых случаях отита, вызванного вакцинными серотипами, на уровне 53–58% [30]. ПКВ10 в исследовании FinIP, по данным, представленным на ESPID-2012, обеспечивала тенденцию к снижению частоты отитов любой этиологии (16%), однако статистическая значимость достигнута не была (нижняя граница доверительного интервала имела отрицательное значение) [31].

По данным Р. Дагана [32], ПКВ7 высокоэффективна при отитах любой этиологии (снижение на 31%), ПКВ7 — при пневмококковых отитах (на 75%), отитах, вызванных нетипируемой гемофильной палочкой (24%). Существует гипотеза, что нетипируемая гемофильная палочка чаще всего встречается при осложненных повторных отитах, развивающихся после отитов пневмококковой этиологии, поэтому их предотвращение ведет и к предупреждению отитов, вызванных нетипируемой гемофильной палочкой. Однако требуются дальнейшие исследования для подтверждения данной гипотезы.

ПКВ13 также продемонстрировала эффективность в плане дальнейшего снижения частоты отитов любой этиологии на 35% и на 53% — по снижению частоты пневмококковых отитов [33]. По данным Р. Дагана, использование ПКВ13 привело к снижению частоты отитов, вызванных 6 дополнительными серотипами, на 83% [34].

- **Эффективность ПКВ при носительстве пневмококков и популяционный эффект.**

Популяционный эффект за счет снижения носительства и циркуляции вакцинальных штаммов в популяции в целом впервые был зафиксирован для ПКВ7: 65% уменьшение 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 [35–37]. Как было показано в дальнейшем, именно влияние вакцинации на носительство служит

основным фактором формирования популяционного эффекта [38–41].

В настоящее время для ПКВ13 продемонстрирована значимая клиническая эффективность по снижению серотип-специфического носительства как у здоровых детей, так и у пациентов с острым средним отитом [6, 10, 33, 40, 42, 43].

Также впервые получены данные о популяционном эффекте ПКВ13: в США и Великобритании отмечено значимое уменьшение показателя заболеваемости ИПИ лиц старших возрастных групп, не вакцинировавшихся ПКВ13 [7, 8, 40, 44].

- **Эффективные схемы вакцинации ПКВ с учетом Российского календаря профилактических прививок.**

При массовой вакцинации возможно применение схемы 2 + 1, а именно — вакцинация детей двукратно на первом году жизни в возрасте 2 и 4,5 мес с ревакцинацией в 12 мес. При вакцинации групп риска без проведения календарной вакцинации всем детям первого года жизни иммуногенностью обладает схема 3 + 1, вакцинация в возрасте 2; 4,5 и 7 мес и ревакцинация в 12 мес.

- **Перспективы разработок новых пневмококковых вакцин.**

В настоящее время существует несколько вакцин-кандидатов, как полисахаридных конъюгированных с расширенным серотиповым составом (12, 15-валентные), так и белковых (в сочетании с конъюгированной и без таковой) [45].

Компания «Мерк» (Германия) проводит исследования второй фазы по ПКВ15, в которую помимо 13 общих с ПКВ13 серотипов вошли также серотипы 22F и 33F [46].

Компания «ГлаксосмитКляйн» (Великобритания) выполняет клинические испытания трех противопневмококковых вакцин: 11-валентной, в которую помимо 10 серотипов из ПКВ10 включен серотип 19A, конъюгированный с белком-носителем CRM197; 12-валентной, состоящей из 10 общих

с ПКВ10 серотипов и дополнительным включением серотипов 6A и 19A, конъюгированных с белком-носителем CRM197, а также протеин-основанной вакцины [47].

Белковые вакцины разрабатываются с использованием в качестве антигена пневмоллизина (характерен для большинства штаммов пневмококка, является белком агрессии) либо белков пилей (к сожалению, пили есть не у всех пневмококков) [48, 49]. Для белковых вакцин не установлены ни корреляты защиты (иммунологические показатели), ни клиническая эффективность. С учетом широкой распространенности программ массовой иммунизации ПКВ, клинические исследования белковых противопневмококковых вакцин потребуют либо очень длительного времени и чрезвычайно больших групп сравнения, либо пересмотра подходов к планируемым конечным точкам исследований. Так или иначе, на сегодня белковые противопневмококковые вакцины пока остаются вопросом достаточно далекого будущего [49].

В заключении Координационный совет отметил, что после предыдущего заседания (июнь 2012 г.), в соответствии с глобальным планом ВОЗ и резолюцией Совета, инициировано создание комитета по иммунизации при Министерстве здравоохранения РФ, формирование статуса, состава и полномочий которого проходит в текущий момент.

Кроме того, по итогам совещания у заместителя Председателя Правительства о развитии иммунобиологической промышленности Правительством России профильным министерствам дано поручение ускорить согласование проекта документа о внесении изменений в Федеральный закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» в части включения в Национальный календарь профилактических прививок вакцины против пневмококковой инфекции и обеспечить его передачу в Правительство Российской Федерации в установленном порядке до 20 мая 2013 г. [50].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Pneumococcal conjugated vaccine for childhood immunization — WHO position paper. *Weekly epidemiological record*. 2007; 7: 93–104.
2. World Health Organization. Pneumococcal conjugated vaccines — WHO position paper. *Weekly epidemiological record*. 2012; 14: 129–144.
3. 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.
4. Pilishvili T., Lexau C., Farley M., Hadler J., Harrison 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.
5. Reinert R.R., Tasy B. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Emerging data from invasive pneumococcal diseases, pneumonia, acute otitis media and nasopharyngeal carriage. *Pediatric pharmacology*. 2012; 9 (3): 7–12.
6. 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.
7. 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.
8. Health Protection Agency. URL: <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal>.
9. Cohen R., Levy C., Bingen E., Koskas M., Naveil, 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.

10. 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*. 2012.
11. Palmu A.A., Jokinen J., Barys D., Neiminen H., Ruokokoski E., Siira L., Puimalainen 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

17. 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.
18. Lim E., Heffernan H. Invasive pneumococcal disease quarterly report July-September 2012. Available from: <http://www.surv.esr.cri.nz/surveillance/IPD.php>.
19. 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 GRE*. 2012.
20. 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.
21. 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 ESPID2012. *Thessaloniki GRE*. 2012.
22. 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.
23. 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.
24. GlaxoSmithKline, Study No.: 109563 (10PN-PD-DIT-028) COMPAS: a phase III study to demonstrate efficacy of GlaxoSmithKline Biologicals' 10-valent pneumococcal vaccine (GSK1024850A) against Community Acquired Pneumonia and Acute Otitis Media, 2012: [http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=109563&studyId=4C067737-D005-43ED-9C26-909AC9413566&compound=Pneumococcal+Polysaccharide+Conjugate+Vaccine+\(Adsorbed\)](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolId=109563&studyId=4C067737-D005-43ED-9C26-909AC9413566&compound=Pneumococcal+Polysaccharide+Conjugate+Vaccine+(Adsorbed)).
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Fletcher M.A., Fritzell B. Pneumococcal conjugate vaccines and otitis media: an appraisal of the clinical trials. *Int. J. Otolaryngol.* 2012; 312935.
29. Grijalva C.G., Nuorti J.P., Arbogast P.G., Martin S.W., Edwards K.M., Griffin M.R. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics*. 2006; 118 (3): 865–873.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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*. March 11–15, 2012.
34. Dagan R. Serotype-specific incidence (PCV7 and PCV13 Serotypes) in children <24m with MEF culture. *Southern Israel*. 2004–2012, 2013: not published.
35. Mc'Intosh D.G., Reinert R.R. Global prevailing and emerging pediatric pneumococcal serotypes. *Exp. Rev. Vaccines*. 2011; 10 (1): 109–129.
36. 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.
37. 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. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013; 9 (3): 614–620.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Prymula R., Honcovova 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.
42. Pelton S.I., 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.
43. 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.
44. Kaplan L.M., Barson W.J., Lin P.L., Romero J.R., Bradley J.S., Tan T.Q., et al. Early trends for invasive pneumococcal diseases after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugated vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32: 203–207.
45. Rodgers G.L., Klugman K.P. The future of pneumococcal disease prevention. *Vaccine*. 2011; 29 (Suppl. 3 (0)): 43–48.
46. Skinner J.M., Indrawati L., Cannon J., Blue J., Winters M., MacNair J. et al. Pre-clinical evaluation of a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15-CRM197) in an infant-rhesus monkey immunogenicity model. *Vaccine*. 2011; 29 (48): 8870–8876.
47. Register E.C.T. A phase II, randomized, controlled, partially-blind study to demonstrate immunogenicity and assess safety of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' pneumococcal vaccines (2830929A and 2830930A) administered as a 3-dose primary vaccination course during the first 6 months of life and as a booster dose at 12–15 months of age. 2012: ClinicalTrialsregister.eu.
48. Kamtchoua T., Seiberling M., Bologa M., Brookers R., Ochs M., Go K., Neveu D. et al. Safety and immunogenicity of the pneumococcal pneumolysin derivative PlyD1 in a single-antigen protein vaccine candidate in adults. *Vaccine*. 2013; 31 (2): 327–333.
49. Miyaji E.N., Oliveira M.L., Carvalho E., Ho P.L. Serotype-independent pneumococcal vaccines. *Cell Mol. Life Sci.* 2012: e-pub ahead of print.
50. Rossiiskaya gazeta. Available at: <http://www.rg.ru/2013/05/06/lekarstva-site-anons.html>.