

С.М. Харит^{1,2}, И.В. Фридман¹, А.Н. Павлюкова³, Е.Я. Фролова⁴, А.А. Рулёва^{1,2}¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Лечебно-профилактическое учреждение № 30, детское поликлиническое отделение № 2 Приморского района Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁴ Благотворительный Фонд Ростроповича-Вишневецкой «Во имя здоровья и будущего детей», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у детей раннего возраста

Контактная информация:

Харит Сусанна Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «НИИДИ ФМБА»

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, тел.: +7 (812) 234-68-55, e-mail: Kharit-s@mail.ru

Статья поступила: 30.09.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции конъюгированной тринадцативалентной вакциной (ПКВ13) детей в возрасте до 3 лет. **Методы:** ретроспективное сравнительное исследование заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ), отитами и пневмониями на протяжении первых трех лет жизни у 184 детей, привитых ПКВ13, и их 186 непривитых сверстников. **Результаты.** На 1-м году жизни вакцинирован 91 ребенок из 184 (49,4%), на 2-м — 61 (33,2%), на 3-м — 32 (17,4%). У привитых на первом году жизни по сравнению с непривитыми число ОРИ на 1 ребенка на третьем году жизни было в 5,5 раз меньше (0,42 и 2,31 случая), частота отитов на втором году жизни — в 6,8 раз меньше (7,6 и 52,1%; $p < 0,01$), на третьем — в 34,7 раз меньше (1,1 и 38,2%; $p < 0,01$). Пневмониями за все три года привитые до одного года болели в 6,3 раза меньше (1,1 и 6,9%). Дополнительно было отмечено, что у детей, вакцинированных на первом году жизни, на третьем году число ОРИ на 1 человека было меньше, чем у привитых позже (0,42; 1,02; 2,03 соответственно на первом, втором и третьем году наблюдения), также достоверно различалось число отитов между привитыми на первом и третьем годах (1,1 и 15,6%; $p < 0,01$). **Заключение.** Для снижения заболеваемости детей ОРИ, отитами и пневмониями необходима вакцинация ПКВ13 в возрасте до одного года. «Нагоняющая» иммунизация на втором и третьем годах жизни эффективна, но в меньшей степени.

Ключевые слова: дети, пневмококковая инфекция, вакцинация, конъюгированная 13-валентная вакцина, острая респираторная инфекция, отит, пневмония.

(Для цитирования: Харит С. М., Фридман И. В., Павлюкова А. Н., Фролова Е. Я., Рулёва А. А. Клиническая эффективность пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакцины у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология.* 2016; 13 (5): 443–447. doi: 10.15690/pf.v13i5.1639)

ОБОСНОВАНИЕ

Наиболее частой патологией, связанной с пневмококковой инфекцией, являются пневмонии (реже — инвазивные и значительно чаще — внебольничные) [1, 2, 5], а также средние отиты [6]. Пневмония названа экспертами ВОЗ ведущей причиной смерти детей в мире, что предопределило разработку плана ликвидации смертности от пневмоний к 2025 г., в котором главная роль отведена иммунизации [5]. В РФ массовая иммунизация детей против пневмококковой инфекции проводится с конца 2014 года по схеме 2+1. По данным Роспотребнадзора РФ, до начала массовой иммунизации (в 2013 году) заболеваемость внебольничными пневмониями среди детей первого года жизни составила 1216 случаев на 100 тыс., среди детей в воз-

расте от одного года до 2 лет — 1444 на 100 тыс. [7]. В 2014 и 2015 годах отмечено снижение заболеваемости внебольничной пневмонией на 9,3% в 2015 году по сравнению с 2013 г. среди детей первого года жизни (в 2014 г. — 1158,7; в 2015 г. — 1103,11 на 100 тыс. населения) и на 7,9% — среди детей от одного года до 2 лет (в 2014 г. — 1429,88; в 2015 г. — 1330,83 на 100 тыс. населения) [7, 8]. Одним из показателей эффективности программ массовой иммунизации детей первого года жизни является показатель младенческой смертности. По данным Федеральной Службы Государственной Статистики Младенческая смертность в РФ снизилась с 8,2 на 100 тыс. в 2013 г. до 6,5 в 2015 г. [9]. При этом доля пневмоний в структуре младенческой смертности снизилась с 3,5% (2014 г.) до 2,8% (2015 г.) [9]. Однако,

для полной оценки эффективности программы вакцинации требуется более длительный период наблюдения — не менее 5 лет в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Самой распространенной формой пневмококковой инфекции является средний отит: от 28 до 55% всех зарегистрированных случаев вызвано именно пневмококком [2, 4].

Вакцинация детей против пневмококка конъюгированной вакциной массово начала применяться в разных странах с 2000 г., и привела к резкому снижению заболеваемости сначала инвазивными [10, 11], а затем и неинвазивными формами пневмококковой инфекции [6, 12, 13]. Кроме того, выявился не прямой эффект массовой вакцинации, проявившийся в снижении заболеваний у непривитых детей старшего возраста и взрослых за счет снижения носительства вакцинных серотипов пневмококков в популяции привитых [14–16]. Вакцинация повлияла также на снижение применения антибиотиков, что на сегодняшний день актуально в связи с ростом антибиотикорезистентности микроорганизмов [17]. Полученные результаты определили рекомендации ВОЗ по включению конъюгированных пневмококковых вакцин для детей первого-второго года жизни в национальные программы (календари прививок) всех стран мира вне зависимости от их экономического развития [1].

Вакцинация против пневмококковой инфекции внедрена в календарь прививок нашей страны в 2014 г., но в отдельных регионах до этого проводились пилотные проекты массовой иммунизации. Такой проект был реализован в Санкт-Петербурге Комитетом по здравоохранению в содружестве с Фондом Ростроповича-Вишневецкой и при поддержке Роспотребнадзора РФ. Дети получали прививки против пневмококковой инфекции конъюги-

рованной 13-валентной вакциной (ПКВ13) по схеме 2+1, начиная с 7-месячного возраста (две прививки до 1 года и ревакцинация на втором году жизни). Учитывая то, что не все дети 2012 года рождения были привиты по предусмотренной схеме, была разрешена «нагоняющая» иммунизация на 2-м и 3-м годах жизни. В настоящее время этим детям исполнилось по три года, что позволяет оценить предварительно эффект проведенных прививок. (В данную программу не включались дети недоношенные, рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами, с врожденными пороками сердца, так как их прививали в рамках другой городской программы и применяли схему иммунизации 3+1 — с 2 мес трехкратно с интервалом 1,5 мес и ревакцинацией в 15 мес. Поэтому данная когорта пациентов в проведенный анализ не включалась.)

Цель исследования: изучить влияние вакцинации против пневмококковой инфекции вакциной ПКВ13 на частоту развития ОРВИ, отитов, пневмоний у доношенных детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- доношенные дети, родившиеся в 2012 г.

Критерии невключения:

- наличие хронических заболеваний, которые могли быть причиной медицинских отводов от прививок;
- недоношенные дети, дети с врожденными пороками сердца и рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами (прививались против пневмококка в рамках городской программы по другой схеме).

Susanna M. Kharit^{1, 2}, Irina V. Fridman¹, Aleksandra N. Pavlyukova³, Elena Ya. Frolova⁴, Anna A. Ruleva^{1, 2}

¹ Russian Federal Biomedical Agency's Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ Preventive clinic № 30 children's outpatient department №2 of the Primorsky district of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴ Rostropovich-Vishnevskaya Foundation, Saint-Petersburg, Russian Federation

Clinical Efficacy of Pneumococcal Conjugate 13-valent Vaccine in Young Children

Objective: Our aim was to study the clinical efficacy of pneumococcal conjugate 13-valent vaccine (PCV13) in children aged less than 3 years. **Methods:** retrospective comparative study of the incidence of acute respiratory infections (ARI), otitis and pneumonia during the first three years of life in 184 children vaccinated with PKV13 and 186 unvaccinated peers. **Results:** 91 of 184 children (49.4%) were vaccinated during the 1st year of life, 61 (33.2%) — during the 2nd year, and 32 (17.4%) — during the 3rd year. Number of ARI per 1 child among children vaccinated in the 1st year of life was 5.5 times less than among unvaccinated children (0.42 and 2.31 cases); frequency of otitis during the second year of life was 6.8 times less (7.6% and 52.1%, $p < 0,01$), and during the third — 34.7 times less (1.1% and 38.2%, $p < 0,01$). All children vaccinated before the age of 1 were 6.3 times less (1.1% and 6.9%) ill with pneumonias. Additionally it was noted that number of ARI per 1 person among children, vaccinated during the 1st year of life, during the third year of life was lower than among children vaccinated later (0.42; 1.02; 2.03 respectively). There also was a significant in otitis number between children vaccinated during the first and the third years of life (1.1 and 15.6% $p < 0,01$). **Conclusion:** to reduce the incidence of ARI, otitis and pneumonia in children, it is necessary to vaccinate children with PCV13 in the age under 1 year. «Catching up» immunization of the second and third years of life is effective, but to a lesser extent.

Key words: children, pneumococcal infection, vaccination, conjugated 13-valent vaccine, acute respiratory infection, otitis, pneumonia.

(For citation): Kharit Susanna M., Fridman Irina V., Pavlyukova Aleksandra N., Frolova Elena Ya., Ruleva Anna A. Clinical Efficacy of Pneumococcal Conjugate 13-valent Vaccine in Young Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (5): 443–447. doi: 10.15690/pf.v13i5.1639)

Источники данных

Все истории развития (ф. 112/у), которые находились в картотеке детского отделения ЛПУ № 30 Санкт-Петербурга на момент проведения анализа.

Схема вакцинации

В соответствии с городской программой профилактики пневмококковой инфекции, утвержденной постановлением Правительства Санкт-Петербурга от 06.06.2012 г. № 393 «О проведении дополнительной иммунизации детей против пневмококковой инфекции, гепатита А, коклюша бесклеточными вакцинами в Санкт-Петербурге», постановлением Главного государственного санитарного врача по городу Санкт-Петербургу «О вакцинации детей Санкт-Петербурга против пневмококковой инфекции» доношенных детей вакцинировали вакциной ПКВ13 с 7-месячного возраста по схеме 2+1 в 7, 9 и 18 мес. Для непривитых на первом году жизни применялась догоняющая иммунизация: для детей второго года жизни — двукратно с интервалом не менее 2 мес, для детей третьего года жизни — однократно.

Исходы исследования и методы их регистрации

Учитывали случаи заболевания детей острыми респираторными инфекциями (ОРИ), отитом, пневмониями на первом, втором и третьем годах жизни с расчетом числа случаев заболеваний на одного ребенка в год для ОРИ и процента перенесших отит или пневмонию от числа детей в группе непривитых и привитых (в зависимости от срока вакцинации — на первом, втором, третьем году жизни).

Анализ заболевания, как и определение диагноза (ОРИ, отит, пневмония), проведен на основании записей в историях развития (ф. 112/у). Дополнительная верификация диагнозов не проводилась. Сроки проведения вакцинации также определялись по записям в ф. 112/у.

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза исследования не проводилась. У родителей детей получали устное согласие на изучение ф. 112/у. Данные, полученные из медицинской докумен-

тации и использованные для анализа, были обезличены использованием инициалов, возрастом в месяцах с отсутствием даты рождения.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Достоверность различий частотных признаков выявляли с использованием критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса (<http://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>). Критическим уровнем достоверности нулевой статистической гипотезы принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

Проанализированы истории развития 370 доношенных детей в возрасте до 3 лет, из них привиты против пневмококковой инфекции вакциной ПКВ13 184 ребенка, не привиты — 186 детей. Из числа привитых на первом году жизни вакцинированы 91 (49,4%), на втором году жизни — 61 (33,2%), на третьем году — 32 (17,4%) ребенка.

Группы детей привитых и непривитых были сопоставимы по возрасту (все дети 2012 года рождения) и полу ($p > 0,05$): в группе привитых — мальчиков 72 (39,1%), девочек 102 (60,9%), в группе непривитых, соответственно, — 80 (43,0%) и 106 (57%). С одинаковой частотой встречались указания в анамнезе на атопический дерматит — у 33 (18%) и 41 (20%) ребенка ($p > 0,05$), а также перинатальные гипоксические поражения ЦНС без остаточных явлений — у 61 (33,1%) и 57 (30,6%) соответственно ($p > 0,05$).

Основные исходы исследования

На первом году жизни различий в заболеваемости привитых и непривитых детей не отмечено (табл.). Частота заболеваний на втором и третьем годах жизни у детей, привитых на первом году жизни, по сравнению с непривитыми, а также с группами, прививавшихся на втором и третьем годах жизни, уменьшилась.

Таблица. Заболеваемость ОРИ, отитами и пневмониями детей, привитых и непривитых ПКВ 13

| Группы/число детей | Пневмония (всего случаев/ % от числа детей) | | | ОРИ (число случаев всего/ на 1 ребенка в возрасте) | | | Отит (всего случаев/ % от числа детей) | | |
|---|--|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|
| | 0–11 мес 29 дней | 12–23 мес 29 дней | 24–35 мес 29 дней | 0–11 мес 29 дней | 12–23 мес 29 дней | 24–35 мес 29 дней | 0–11 мес 29 дней | 12–23 мес 29 дней | 24–35 мес 29 дней |
| Привитые до 11 мес 29 дней (91) | 177/ 1,94 | 134/ 1,47 | 38/ 0,42 | 24/ 26,3% | 7/ 7,6%*√ | 1/ 1,1%**√√ | 0 | 1/ 1,1% | 0 |
| Привитые с 12 до 23 мес 29 дней (61) | 147/ 2,41 | 127/ 2,08 | 62/ 1,02 | 23/ 37,7% | 9/ 14,8%× | 2/ 3,3%×× | 5/ 8,2% | 2/ 3,3% | 1/ 1,6% |
| Привитые с 24 до 36 мес (32) | 58/ 1,81 | 87/ 2,72 | 65/ 2,03 | 6/ 18,8% | 12/ 37,5% | 5/ 15,6%∞ | 1/ 3,1% | 1/ 3,1% | 2/ 6,3% |
| Непривитые (186) | 390/ 2,1 | 535/ 2,87 | 430/ 2,31 | 46/ 24,7%» | 97/ 52,1%*« | 71/ 38,2%**× | 9/ 4,8% | 4/ 2,1% | 0 |

Примечание. * — χ^2 с поправкой Йейтса = 49,628, $p < 0,01$; ** — χ^2 с поправкой Йейтса = 41,752, $p < 0,01$; » — χ^2 с поправкой Йейтса = 28,400, $p < 0,01$; × — χ^2 с поправкой Йейтса = 24,718, $p < 0,01$; ×× — χ^2 с поправкой Йейтса = 25,818, $p < 0,01$; ∞ — χ^2 с поправкой Йейтса = 5,398, $p < 0,05$; √ — χ^2 с поправкой Йейтса = 11,391, $p < 0,01$; √√ — χ^2 с поправкой Йейтса = 67,443, $p < 0,01$.

У непривитых детей на втором году жизни выявлено увеличение заболеваемости ОРИ (2,1–2,87 случая на ребенка) и отитами (24,7 и 52,1%; $p < 0,01$) по сравнению с первым годом жизни, что, видимо, объясняется увеличением контактов и социализацией детей. У привитых на первом году жизни частота ОРИ на 1 ребенка на третьем году жизни оказалась в 5,5 раз меньше (0,42 и 2,31 случая соответственно), а число отитов на втором (7,6 и 52,1% соответственно) и третьем (1,1 и 38,3%) годах жизни было существенно меньше, чем у непривитых ($p < 0,01$). Достоверных различий в частоте пневмоний не обнаружено, но всего пневмоний в группе привитых на первом году (1 из 91; 1,1%) было в 6 раз меньше, чем среди непривитых (13 из 186; 6,9%).

Анализ частоты заболеваний у детей, привитых на втором и третьем годах жизни (см. табл.), по сравнению с непривитыми, показал, что она зависела от сроков проведения вакцинации. Число случаев ОРИ на 1 ребенка у привитых на втором году жизни уменьшалось только на следующий год, и различалось с непривитыми лишь в 2,2 раза (1,02 и 2,31), а у прививавшихся на третьем году жизни этот показатель совсем не отличался от такого у невакцинированных. Привитые на втором году жизни имели достоверно меньшую заболеваемость отитами как на втором, так и на третьем году жизни по сравнению с непривитыми (14,8 и 52,1% и 3,3 и 38,2% соответственно; $p < 0,01$). У привитых на третьем году жизни различия выявлены только на третьем году (15,6 и 38,2%; $p < 0,05$). Различий по пневмониям не отмечено.

Оценка влияния сроков вакцинации на частоту заболеваний выявила, что дети, привитые на первом году, имели меньшее число случаев ОРИ на 1 ребенка, чем привитые на втором и третьем году, соответственно в 1,4 и 1,9 раз на втором году жизни и в 2,4 и 4,8 раза на третьем году жизни. Дети, привитые на первом году жизни, в сравнении с привитыми на третьем имели меньшую частоту отитов, достоверно различающуюся на третьем году жизни (1,1 и 15,6%; $p < 0,01$). Достоверных различий в частоте отитов у привитых на первом и втором году жизни не выявлено.

Интересно отметить, что привитые на втором году жизни имели большую частоту пневмоний (в 2 раза) и отитов (в 1,5 раза), чем непривитые на первом году жизни, что, видимо, и было снованием для проведения в этой группе детей «нагоняющей» иммунизации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Изучение частоты случаев ОРИ, отита и пневмоний у детей первых 3 лет жизни, привитых против пневмококка ПКВ13, по сравнению с непривитыми детьми такого же возраста и фонового состояния здоровья свидетельствует о существенном снижении частоты случаев заболеваний у привитых. Наиболее выраженный

эффект достигается при проведении прививок на первом году жизни.

Обсуждение основного результата исследования

Выявленное снижение частоты случаев отитов и тенденция к меньшему числу пневмоний после проведении вакцинации ПКВ13 объяснимы, так как пневмококк является этиологическим фактором для данных нозологий, и соответствуют результатам зарубежных исследований [6, 12]. Механизм снижения частоты ОРИ требует дальнейшего изучения. Это может быть обусловлено тем, что часть респираторных заболеваний вызывается бактериями, и роль пневмококка тогда понятна. С другой стороны, опубликованы результаты исследования об ассоциации вирусов с носительством пневмококков, гемофильной палочки типа В и др. [18, 19]. Авторы связывают носительство данных бактерий с предрасположенностью к повторным ОРИ, отмечают снижение ОРИ при элиминации микроорганизмов и рассматривают соответствующую вакцинацию как фактор, элиминирующий носительство микроорганизмов.

Ограничения исследования

Результаты, полученные в данном исследовании, имеют ряд ограничений, так как проведены на ограниченном числе наблюдений, в пределах одного лечебно-профилактического учреждения. Оценка эффективности вакцинации против пневмококка, проводимой в настоящее время в рамках национального календаря прививок, будет иметь более строгую доказательную базу при анализе показателей заболеваемости и смертности, обусловленных именно пневмококковыми инфекциями у детей и взрослых разных возрастных категорий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцинация против пневмококковой инфекции детей в возрасте до 1 года приводит к снижению частоты развития острых респираторных инфекций, отитов и пневмоний. Эффект снижения заболеваемости ОРИ и отитами сохраняется даже при более поздней «догоняющей» вакцинации, осуществляемой на втором-третьем году жизни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Харит С. М., Фридман И. В., Рулёва А. А. — чтение лекций (Санофи Пастер, Пфайзер, Микроген, Петровакс), проведение исследований (Микроген, Санофи Пастер, ГлаксоСмитКляйн, Петровакс).

Павлюкова А. А., Фролова Е. Я. конфликта интересов не имеют.

ORCID

С. М. Харит orcid.org/0000-0002-2371-2460

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. who.int [Internet]. The Weekly Epidemiological Record (WER). Pneumococcal vaccines WHO position paper — 2012 [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://www.who.int/wer>.
2. Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA. *Vaccines*. 6th ed. Edinburgh: Elsevier Inc; 2013. 3690 p.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of invasive pneumococcal disease in Europe, 2010*. Stockholm: ECDC; 2012. 45 p.
4. *Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Руководство для врачей / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой*. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 31 с. [Vaksinoprofilaktika pnevmokokkovoï infektsii. Rukovodstvo dlya vrachei. Ed by L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Pедиатр; 2016. 31 p. (In Russ).]
5. WHO/UNICEF. *Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD)* [Internet]. 2013. 64 p. [cited 2016 Oct 9] Available from: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global_action_plan_pneumonia_diarrhoea/en/.
6. Tamir SO, Roth Y, Dalal I, et al. Changing trends of acute otitis media bacteriology in central Israel in the pneumococcal conjugate vaccines era. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(2):195–199. doi: 10.1097/INF.0000000000000536.
7. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 г. Государственный доклад*. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2015. — 206 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2014 g. Gosudarstvennyi doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka; 2015. 206 p. (In Russ).]
8. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 г. Государственный доклад*. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2016. — 200 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2014 g. Gosudarstvennyi doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka; 2016. 200 p. (In Russ).]
9. gks.ru [интернет]. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за январь-февраль 2016 года [доступ от 21.09.2016]. Доступ по ссылке http://www.gks.ru/free_doc/2016/demo/edn02-16.htm.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine — worldwide, 2000–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013; 62(16):308–311.
11. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):399–406. doi: 10.1016/S2213-2600(16)00052-7.
12. Wiese AD, Grijalva CG, Zhu Y, et al. Changes in childhood pneumonia hospitalizations by race and sex associated with pneumococcal conjugate vaccines. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(6). doi: 10.3201/eid2206.152023.
13. Pirez MC, Algorta G, Chamorro F, et al. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in a Pediatric Referral Hospital in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(7):753–759. doi: 10.1097/INF.0000000000000294.
14. Davis SM, Deloria-Knoll M, Kassa HT, O'Brien KL. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: review of evidence on indirect effects. *Vaccine*. 2013;32(1):133–145. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.05.005.
15. Ricketson LJ, Wood ML, Vanderkooi OG, et al. Trends in asymptomatic nasopharyngeal colonization with streptococcus pneumoniae after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Calgary, Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(7):724–730. doi: 10.1097/INF.0000000000000267.
16. Nicholls TR, Leach AJ, Morris PS. The short-term impact of each primary dose of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *Vaccine*. 2016;34(6):703–713. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.12.048.
17. Tomczyk S, Jorgensen J, Lynfield R, et al. Prevention of antimicrobial resistant infection among children aged < 5 years with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine — selected U.S. Areas, 2005–2013. Proceedings of the IDWeek 2014; 2014 Oct 07–12; Philadelphia, PA [cited 2016 Oct 9]. Available from: <https://idsa.confex.com/idsa/2014/webprogram/Paper46665.html>.
18. Vissers M, Ahout IM, van den Kieboom CH, et al. High pneumococcal density correlates with more mucosal inflammation and reduced respiratory syncytial virus disease severity in infants. *BMC Infect Dis*. 2016;16:129. doi: 10.1186/s12879-016-1454-x.
19. Skevaki CL1, Tsiarta P, Trochoutsou AI, et al. Associations between viral and bacterial potential pathogens in the nasopharynx of children with and without respiratory symptoms. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(12):1296–1301. doi: 10.1097/INF.0000000000000872.