

УДК [616.98:579.862]-085.37

Современные возможности специфической профилактики пневмококковых инфекций

Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Streptococcus pneumoniae является одним из основных возбудителей менингита, среднего отита, синусита, внебольничной пневмонии в различных возрастных группах населения. Особую проблему представляет рост числа антибиотикорезистентных штаммов пневмококка, выделяемых при различных нозологических формах, что приводит к значительному увеличению затрат на лечение таких пациентов. Наряду с использованием эффективных антимикробных препаратов существует возможность проведения специфической профилактики пневмококковых инфекций у взрослых и детей. Зарегистрированная в Российской Федерации 23-валентная пневмококковая полисахаридная вак-

цина является эффективной и безопасной у лиц в возрасте >2 лет. Однако данная вакцина не обеспечивает достаточной защиты детей в возрасте ≤2 лет. В то же время зарегистрированная в 2000 г. в США и некоторых странах Западной Европы конъюгированная 7-валентная вакцина показала свою эффективность у детей в возрасте ≤2 лет, что открывает широкие перспективы для профилактики пневмококковых инфекций. В данном обзоре представлены современные рекомендации по применению пневмококковых вакцин с позиций доказательной медицины и рассмотрены перспективы вакцинации.

Ключевые слова: пневмококк, пневмококковая вакцина, иммунизация, профилактика.

Current Possibilities of Specific Prophylaxis of Pneumococcal Infections

R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Streptococcus pneumoniae is one of the leading pathogens causing meningitis, otitis media, sinusitis, and community-acquired pneumonia in different age groups. A special problem for the time being is an increase of drug-resistant pneumococci isolated in different nosological forms, which leads to the additional expenses on management of such patients. Together with of effective antimicrobial agents, currently there is a possibility of imple-

mentation of specific prophylaxis of pneumococcal infections both in adults and children. Licensed in Russian Federation 23-valent polysaccharide vaccine is effective and safe upon usage in individuals of >2 years of age, but, it provides insufficient protection in children ≤2 years old. However, licensed in 2000 in the USA and some countries of Western Europe conjugated 7-valent vaccine showed efficacy in children of this age group, which give wide prospective for prophylaxis of pneumococcal infections. This review presents current, evidence-based recommendations on usage of pneumococcal vaccines and also perspectives of vaccination.

Key words: pneumococcus, pneumococcal vaccine, immunization, prophylaxis.

Контактный адрес:

Роман Сергеевич Козлов

214019, Смоленск, а/я 5

Тел.: (0812) 61-13-01

Факс: (0812) 61-12-94

Эл. почта: roman@antibiotic.ru

История вопроса

В 1911 г. А. Райт и соавт. разработали неочищенную цельноклеточную пневмококковую вакцину, которую использовали для иммунизации золотоискателей в Южной Африке [1]. Результаты свидетельствовали о некотором снижении летальности при пневмонии у иммунизированных по сравнению с таковой у неиммунизированных лиц. В 1923 г. М. Хейдельберг и О. Эвери показали, что капсула пневмококков состоит из полисахаридов (рис. 1) [2].

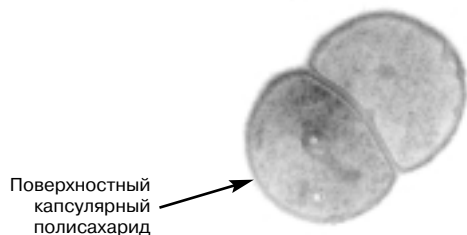


Рис. 1. Электронная микрофотография пневмококка [www.pneumo.com].

В 1927 г. О. Шиманн и В. Каспер установили на животной модели, что введение пневмококковых полисахаридов стимулирует иммунитет [3], а к 1945 г. Ц. МакЛеод и соавт. провели первое успешное клиническое исследование в военном тренировочном лагере тетравалентной пневмококковой вакцины [4].

Несколько месяцев спустя началось исследование гексавалентной вакцины, которое, однако, вскоре было прекращено. Примерно в это же время в клиническую практику были внедрены антимикробные препараты, активные в отношении пневмококков, что способствовало значительному улучшению исходов терапии.

Высокая эффективность пенициллина в эти годы привела к распространению мнения о том, что пневмококковые инфекции более не представляют клинической проблемы. Вследствие этого имевшиеся две гексавалентные коммерческие вакцины к началу 50-х годов были сняты с производства.

Работы по созданию пневмококковых вакцин приостановились до клинического описания в 1964 г. Р. Аустрианом и Дж. Голдом 2000 случаев пневмококковой пневмонии в госпитале Kings County в Бруклине с 1952 по 1962 г. [5].

Несмотря на рост выживаемости пациентов с пневмококковыми пневмониями на фоне терапии пенициллином, летальность оставалась на уровне

25% при наличии бактериемии и была самой высокой у пожилых и лиц с различными хроническими заболеваниями. В результате этих исследований возобновилась разработка поливалентных полисахаридных пневмококковых вакцин, оцененных в двойных слепых рандомизированных исследованиях у золотоискателей в Южной Африке [6, 7]. Их результаты подтвердили эффективность полисахаридных вакцин в профилактике пневмоний.

Эти обстоятельства привели к лицензированию в 1977 г. 14-валентной вакцины, содержащей по 50 мкг капсулярного полисахарида каждого серотипа. В 1981 г. этот препарат был заменен на 23-валентную вакцину, содержащую по 25 мкг очищенных капсулярных полисахаридных антигенов серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6 В, 7 F, 8, 9 N, 9 V, 10 A, 11 A, 12 F, 14, 15 В, 17 F, 18 С, 19 A, 19 F, 20, 22 F, 23 F и 33 F, которая используется и в настоящее время. Пневмококки этих серотипов, по данным эпидемиологических исследований в различных странах мира, вызывают до 90% инвазивных заболеваний у взрослых [8].

Эффективность вакцинации

Иммунный ответ. Пневмококковые капсулярные полисахаридные антигены стимулируют выработку серотипспецифичных антител, которые, в свою очередь, повышают эффективность опсонизации, комплементзависимый фагоцитоз и разрушение пневмококков лейкоцитами и другими фагоцитирующими клетками.

Концентрация этих антител начинает возрастать в течение первой недели после вакцинации. Для большинства входящих в вакцину антигенов она превышает допрививочные титры у здоровых взрослых в течение более 5 лет [9, 10]. Концентрация антител снижается более быстро у определенных групп пациентов, например у пожилых [11]. Суммарные результаты этих исследований приведены в табл. 1.

Иммунный ответ не является одинаковым и постоянным ко всем 23 серотипам, входящим в вакцину. Вследствие этого его уровень у иммунизированных существенно варьирует [12]. Несмотря на то что значительный иммунный ответ на вакцину отмечается и у пациентов в возрасте 85 лет и старше, ее более низкая эффективность может быть связана с функциональными различиями антител у пожилых и более молодых лиц [13]. Важное значение в иммунном ответе на полисахаридные антигены имеют также генетические факторы.

Клиническая значимость титров антител после вакцинации сложно оценить вследствие того, что защитные их уровни четко не определены. Кроме

Таблица 1. Эффективность поливалентной пневмококковой вакцины у пациентов без иммунодефицита в зависимости от их возраста и времени, прошедшего после вакцинации [9, 10, 11]

Возраст, лет	Число пар случаев – контроль	Эффективность защиты в зависимости от времени, прошедшего после вакцинации (доверительный интервал – 95%), %		
		До 3 лет	3–5 лет	Свыше 5 лет
< 55	125	93 (82–97)	89 (74–96)	85 (62–94)
55–64	149	88 (70–95)	82 (57–93)	75 (38–90)
65–74	213	80 (51–92)	71 (30–88)	58 (–2–83)
75–84	188	67 (20–87)	53 (–15–81)	32 (–67–72)
> 85	133	46 (–31–78)	22 (–90–68)	–13 (–174–54)

того, при определении концентрации антител не принимается во внимание их функциональная активность.

Лабораторные методы, оценивающие функцию иммунного ответа, например опсофагоцитарную активность и авидность антител, потенциально могут являться более клинически значимыми и достоверными для оценки защищенности по сравнению с обычным определением уровня антител [14].

Клиническое значение

Рандомизированные исследования. При долицензионных рандомизированных контролируемых исследованиях иммуногенных свойств пневмококковых вакцин, которыми прививали южноафриканских золотоискателей, их эффективность в профилактике пневмоний составила 76–92% [6, 7]. В период межэпидемической (спорадической) заболеваемости в индустриально развитых странах большинство пневмококковых инфекций у взрослого населения наблюдается у пациентов в пожилом возрасте или при определенных хронических заболеваниях.

Эффективность вакцинации в профилактике пневмонии без бактериемии окончательно не установлена для указанных популяций. Результаты одного рандомизированного клинического исследования показали, что вакцина обеспечивала определенную защиту от пневмококковой пневмонии пожилых пациентов из группы высокого риска [15]. В то же время результаты двух других исследований показали отсутствие эффективности ее в отношении пневмонии или бронхита без бактериемии [16, 17].

Однако необходимо отметить, что невозможность установления эффективности вакцинации в этих исследованиях частично может быть обусловлена отсутствием специфичных и чувствительных тестов для диагностики пневмококковой пневмонии без бактериемии. Кроме того, в этих исследованиях результаты статистической оценки эффективности в отношении бактериемии или менингита

оказались также неубедительными. В то же время в двух открытых исследованиях показана эффективность вакцины в профилактике пневмоний в домах престарелых [18, 19].

Эпидемиологические исследования эффективности пневмококковой вакцины обладают рядом преимуществ по сравнению с рандомизированными клиническими испытаниями. Они обеспечивают быстрое получение данных с более высокой достоверностью статистического заключения для адекватной оценки эффективности вакцины [20]. Кроме того, существуют этические проблемы, связанные с неиспользованием вакцины у контрольной группы пациентов.

Наконец, рандомизированные исследования оценивают эффективность вакцины при оптимальных условиях, в то время как эпидемиологические исследования обеспечивают более прагматичный подход за счет оценки вакцины при условиях рутинной клинической практики [21].

Итоги постмаркетинговых эпидемиологических исследований подтвердили эффективность пневмококковых полисахаридных вакцин в профилактике инвазивных инфекций (бактериемии и менингита) у пожилых лиц и пациентов в возрасте 2 лет и старше с определенными хроническими заболеваниями [22, 23, 24, 25, 26]. Только в одном исследовании случай – контроль не выявлена эффективность иммунопрофилактики бактериемии [27], возможно, вследствие ограниченного исследования (малая выборка, неполная оценка иммунологического анамнеза пациентов).

В целом общая эффективность вакцинации в профилактике инвазивных инфекций у лиц в возрасте 65 лет и старше составляет 75% [24], однако эффективность может снижаться с увеличением их возраста [23].

Полисахаридная вакцина обладает эффективностью 65–84% при профилактике бактериемии и менингита у пациентов из групп высокого риска развития тяжелых пневмококковых инфекций в связи с определенной сопутствующей патологией (сахар-

ный диабет, хронические заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем, органическая аспления) [24].

Стоимость – эффективность. На основании результатов эпидемиологического надзора, проведенного в конце 80-х – начале 90-х годов, оценки эффективности вакцинации в эпидемиологических исследованиях и анализа стоимости – эффективности профилактики бактериемии и менингита у лиц в возрасте 65 лет и старше было установлено, что экономия на каждом иммунизированном составила 8,27 доллара США [28].

Безопасность

Нежелательные явления и реакции. На основании 25-летнего клинического опыта использования пневмококковых полисахаридных вакцин их можно считать безопасными [29]. Серьезные нежелательные реакции, в частности анафилактические, регистрировались крайне редко, а связь неврологических осложнений с введением пневмококковой вакцины (синдрома Гийена – Барре) не доказана [30].

В метаанализе 9 рандомизированных контролируемых исследований эффективности пневмококковых вакцин нетяжелые местные реакции (болезненность в месте инъекции, эритема и отек и др.) отмечены у около одной трети пациентов при отсутствии значительной лихорадки или анафилактических реакций [31].

Местные реакции обычно отмечаются в течение 48 ч после прививки и чаще возникают после ревакцинации. Так, например, покраснение и отек диаметром 10 мм и шире вокруг места инъекции отмечены у 11% пациентов в возрасте от 50 до 74 лет, получивших первую инъекцию в течение 5 и более лет, и только у 3% – при первой вакцинации [32]. Эти реакции не влияли на повседневную активность привитых и в среднем исчезли через 3,6 сут.

Отек, боль и покраснение в месте инъекции обычно связаны с более высокой концентрацией антикапсулярных антител до вакцинации, что приводит к формированию комплексов антиген – антитело в месте инъекции по типу феномена Артюса (III тип реакции гиперчувствительности) [32, 33].

Предварительные данные указывают на возможное транзиторное повышение репликации ВИЧ после введения пневмококковой вакцины [34, 35], однако клиническое значение этих наблюдений неясно.

Предостережения и противопоказания. Несмотря на отсутствие сообщений о нежелательных реакциях у новорожденных, матери которых были иммунизированы во время беременности, безопас-

ность пневмококковых полисахаридных вакцин в период ранней беременности не исследовалась. Вакцинация женщин в последний триместр беременности была исследована с точки зрения возможности индукции трансплацентарного пассажа антикапсулярных антител для защиты новорожденных в странах с высокой летальностью от пневмококковых инфекций в первые месяцы жизни [36].

В любом случае женщины с высоким риском развития пневмококковых инфекций должны быть вакцинированы, по возможности, до беременности. Внутривенное введение вакцины может вызвать серьезные местные реакции, и по этой причине оно не рекомендуется [29].

Единственное противопоказание к введению пневмококковой полисахаридной вакцины – выраженная нежелательная реакция на предыдущую дозу вакцины [30].

Рекомендации по использованию вакцины

Согласно рекомендациям *Комитета советников по иммунизационной практике* (ACIP), вакцинация рекомендуется в возрасте 65 лет и старше с высоким риском развития пневмококковых инфекций, а также лицам в возрасте от 2 до 64 лет с хроническими заболеваниями (табл. 2).

Описанные вспышки пневмококковых пневмоний в домах престарелых, в которых только 5% резидентов были вакцинированы, подчеркивают необходимость иммунизации лиц, проживающих в подобных учреждениях [37, 38, 39].

Лицам в возрасте 65 лет и старше рекомендуется ввести вторую дозу вакцины в случае, если первая прививка получена по крайней мере 5 лет назад. Пациентам с функциональной/органической аспленияй, иммунодефицитными состояниями в возрасте старше 10 лет рекомендуется однократная ревакцинация в течение 5 лет и более после введения первой дозы.

Кроме того, возможна ревакцинация через 3 года детям в возрасте 10 лет и младше с высоким риском развития инфекций. Рутинная ревакцинация не рекомендуется остальным категориям пациентов.

В настоящее время необходимость введения дополнительных доз пневмококковой вакцины (после второй дозы) не доказана. Недостаточно также данных о безопасности 3 и более доз пневмококковой вакцины. Вследствие этого введение более 2 доз не рекомендуется.

Принимая во внимание, что инвазивная пневмококковая инфекция может являться ранним проявлением ВИЧ-инфекции, а иммунный ответ на введение вакцины может быть более высоким на ее ранних стадиях, пациентам с содержанием CD4-

Таблица 2. Рекомендации Комитета советников по иммунизационной практике (ACIP) по использованию пневмококковой полисахаридной вакцины [29]

Популяции, которым рекомендована вакцинация	Сила рекомендации ¹	Ревакцинация ²
Пациенты в возрасте >65 лет ³ без иммунодефицита	A	Вторая доза рекомендована, если вакцина введена >5 лет назад и в момент ее применения пациенту было <65 лет
Лица в возрасте >2 и <65 лет с хроническими заболеваниями:		Не рекомендуется
сердечно-сосудистой системы (например, застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатии)	A	
легких (например, хронические обструктивные болезни легких, эмфизема)	A	
сахарным диабетом	A	
алкоголизмом	B	
печени (цирроз)	B	
ликвореей	B	
Лица в возрасте >2 и <65 лет с функциональной или органической аспленией (например, с серповидноклеточной анемией, после спленэктомии)	A	Если в возрасте >10 лет рекомендована ревакцинация через 5 лет после введения предыдущей дозы
Лица в возрасте >2 и <65 лет, живущие в определенных условиях окружающей среды или из особой социальной среды (например, аборигены Аляски и др.)	C	Не рекомендуется
Лица с иммунодефицитными состояниями в возрасте >2 лет, включая пациентов:	C	Однократная ревакцинация, если прошло как минимум 5 лет с момента получения первой дозы
с ВИЧ-инфекцией		
с лейкемией		
с болезнью Ходжкина		
с множественной миеломой		
с генерализованными злокачественными новообразованиями		
проходящих иммуносупрессивную терапию (в том числе химиотерапию)		
с хронической почечной недостаточностью		
с нефротическим синдромом		
с органной недостаточностью или трансплантатом костного мозга		

¹A – достоверные эпидемиологические данные и значительные клинические преимущества использования вакцины; B – умеренные доказательства эффективности использования вакцины; C – эффективность вакцинации не доказана, однако высокий риск развития заболевания, потенциальные преимущества и безопасность вакцины создают основу для проведения иммунизации.

²Сила для всех рекомендаций по ревакцинации – C.

³Если иммунизационный статус неизвестен, пациентам этих групп рекомендована вакцинация.

лимфоцитов 200 клеток/мкл и более рекомендуется иммунизация в возможно короткие сроки после установления диагноза [40]. Лицам, у которых число CD4-лимфоцитов равно 200 клеток/мкл и менее, может быть предложена вакцинация. Однако гуморальный ответ на введение вакцины может быть ниже [41].

Вакцинация рекомендуется также лицам, имеющим показания для ее проведения, и с неясным иммунологическим статусом.

Часто пациентам, которым рекомендована пневмококковая иммунизация, требуется и введение про-

тивогриппозной вакцины. В таких случаях препараты могут вводиться одновременно в верхние конечности без увеличения частоты нежелательных реакций или снижения иммунного ответа [42, 43].

Новые и перспективные пневмококковые вакцины

Пневмококковые конъюгированные вакцины. Частота инвазивных пневмококковых инфекций является самой высокой у детей в возрасте до 2 лет. К сожалению, пневмококковая полисахаридная вакцина представляет собой T-независимые анти-

гены и, как следствие, недостаточно стимулирует иммунный ответ у детей в этом возрасте.

Клинические исследования пневмококковых капсулярных полисахаридных вакцин у детей раннего возраста показали или низкую эффективность, или отсутствие таковой. Кроме того, для большинства серотипов, которые чаще всего встречаются у штаммов, вызывающих заболевания у данной категории пациентов (6 А, 14, 19 F и 23 F), иммунный ответ является недостаточным и у детей в возрасте младше 5 лет [44, 45, 46].

Путем конъюгации полисахаридных антигенов с белком-носителем иммунный ответ становится Т-зависимым и, как следствие, подобная вакцина стимулирует более высокий антигенный ответ у детей раннего возраста (рис. 2). Кроме того, происходит выработка В-лимфоцитов памяти и прайминг для последующей ревакцинации, что выражается очень быстрым увеличением концентрации антител при последующей иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной [47].

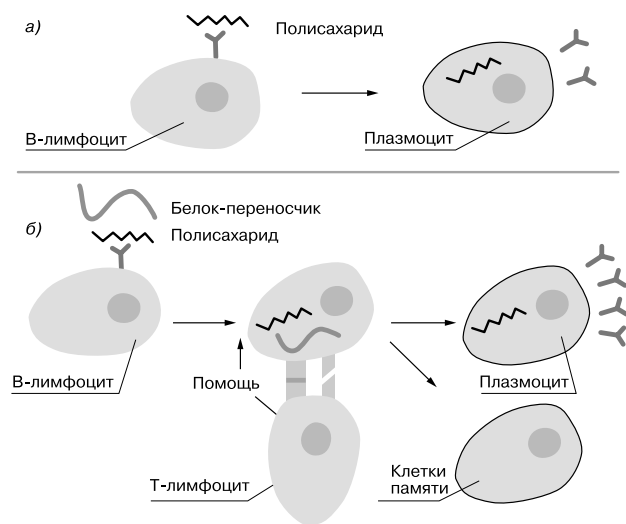


Рис. 2. Т-независимый (а) и Т-зависимый (б) иммунные ответы после введения полисахаридной и конъюгированной вакцин [адаптировано из: Escola J., Anttila M. *Ped Inf Dis J* 1999; 18: 543-51]

Фазы I и II клинических исследований показали, что пневмококковые конъюгированные вакцины безопасны и стимулируют первичный и бустерный иммунный ответ у новорожденных и детей раннего возраста [47, 48, 49, 50, 51]. По данным двойного слепого рандомизированного исследования гептавалентной конъюгированной вакцины у 37 868 новорожденных и детей раннего возраста в Калифорнии, общая эффективность вакцины в

профилактики инвазивных заболеваний составила 97,4% (95% доверительный интервал – 82,7–99,9%). В настоящее время вакцина лицензирована в США и Европе [52].

Кроме того, в этом же исследовании показано достоверное снижение частоты острого среднего отита на 7% ($p < 0,04$). Эта вакцина представляет собой стерильный раствор сахаридов капсулярных антигенов пневмококков серотипов 4, 6 В, 9 V, 14, 18 С, 19 F и 23 F, индивидуально конъюгированных с нетоксичным вариантом дифтерийного токсина CRM₁₉₇.

Ограничением к использованию конъюгированных пневмококковых вакцин является невозможность включения серотипов больше определенного числа [53]. Имеющиеся вакцины или находящиеся на различных стадиях клинических исследований содержат от 7 до 11 серотипов. Принимая во внимание существенные региональные различия между серотипами, вызывающими инвазивные заболевания в различных регионах мира, а также у детей до 2-летнего возраста в старших популяциях, гептавалентная вакцина может оказаться недостаточно эффективной.

Значение конъюгированной вакцины для детей старшего возраста и взрослых еще необходимо определить. Предварительные данные, полученные у здоровых лиц в возрасте 50 лет и старше и у пациентов, иммунизированных в связи с болезнью Ходжкина, показывают, что иммунный ответ после применения конъюгированной вакцины существенно не отличался от такового после использования полисахаридной [54, 55].

В одном исследовании местные реакции (боль, отек в месте инъекции и др.) возникали несколько чаще у получивших конъюгированную вакцину [54]. В качестве возможного подхода к применению препаратов у взрослых может быть введение конъюгированной вакцины с целью прайминга иммунной системы с последующим введением 23-валентной вакцины для стимулирования бустерного иммунитета к серотипам, входящим в оба препарата, а также Т-независимый ответ к входящим только в полисахаридную вакцину [56, 57].

Пневмококковые белковые вакцины. Многообещающий альтернативный подход к профилактике пневмококковых инфекций – разработка вакцин к некапсульным антигенам, общим для всех пневмококковых серотипов. Белковыми антигенами, используемыми для подобной цели, были нейраминидаза, ауто- и пневмолизин, пневмококковые поверхностные протеины А и С (PspA и PspC), пневмококковый поверхностный адгезин А (PsaA или 37 кДа протеин) [58, 59, 60, 61].

Эти белки теоретически могут обеспечивать не только защиту против всех пневмококковых серотипов, но и стимулировать Т-зависимый иммунный ответ с развитием иммунологической памяти. До настоящего времени широко исследована возможность использования только пневмолизина, PspA и PsaA для создания вакцин.

Интраназальное введение PspA мышам не только приводило к выработке местного и системного иммунного ответа, предотвращая колонизацию пневмококками, но и обеспечивало защиту от системных инфекций после внутривенного, интратрахеального и интраперитонеального введений живой культуры [62]. Вакцина, состоящая из живого рекомбинантного штамма *Salmonella typhimurium*, экспрессировавшего пневмококковый PspA, колонизировала лимфоидную ткань кишечника, селезенку и печень мышей после пероральной иммунизации и стимулировала выработку сывороточных и локальных anti-PspA антител, обеспечивая защиту против вирулентных для мышей штаммов *Streptococcus pneumoniae* [63].

ДНК-вакцины. Потенциальные преимущества ДНК-вакцин особенно привлекательны в развивающихся странах, где существует потребность в вак-

цинах с невысокой стоимостью, не требующих хранения в холодильнике. Результаты предварительных исследований эффективности пневмококковой ДНК-вакцины показали, что иммунизация мышей плазмидами, экспрессирующими PspA, стимулировала значительный иммунный ответ и обеспечивала некоторую защиту против внутривенного введения *S. pneumoniae* серотипа 3 [64].

Заключение

Таким образом, в настоящее время имеются эффективные пути специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций у взрослых и детей.

Однако необходимо помнить о том, что перед широким использованием в России полисахаридной и конъюгированной вакцин необходимо провести многоцентровые эпидемиологические исследования с целью определения преобладающих серотипов пневмококков, вызывающих инвазивные и неинвазивные инфекции в различных регионах. Их результаты позволят определить возможную эффективность вакцин с точки зрения принципов доказательной медицины.

Литература

1. Wright A.E., Morgan W.P., Cantab M.B., Colebrook L., Lond M.B., Dodgson R.W., Lond M.D. Observation on prophylactic inoculations against pneumococcus infection, and on the results which have been achieved by it. *Lancet* 1914; 1:87-95.
2. Heidelberg M., Avery O.T. *J Exp Med* 1923; 38:73-9.
3. Schiemann O., Casper W. *Ztschr Hyg Infektionskr* 1927; 108: 220-57.
4. MacLeod C.M., Hodges R.G., Heidelberg M., Bernhard W.G. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med* 1945; 82:445-65.
5. Austrian R., Gold J. Pneumococcal bacteremia with a special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964; 60:759-76.
6. Austrian R., Douglas R.M., Schiffman G., Coetzee A.M., Koornhof H.J., Hayden-Smith S., Reid R.D. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians* 1976; 89:184-9.
7. Smit P., Oberholzer D., Hayden-Smith S., Koornhof H.J., Hilleman M.R. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977; 238:2613-6.
8. Plouffe J., Breiman R., Facklam R. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae* in adults: implication for therapy and prevention. *JAMA* 1996; 275:194-8.
9. Mufson M.A., Krause H.E., Schiffman G., Hughey D.F. Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults. *Am J Med Sci* 1987; 293: 279-84.
10. Musher D.M., Groover J.E., Rowland J.M., Watson D.A., Struwing J., Baughn R.E., Mufson M.A. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to re-vaccination. *Clin Infect Dis* 1993; 17:67-73.
11. Vella P.P., McLean A.A., Woodhour A.F., Wiebel R.E., Hilleman M.R. Persistence of pneumococcal antibodies in human subjects following vaccination. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980; 164:435-8.
12. Go E.S., Ballas Z.K. Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: a meta analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:205-15.
13. Romero-Steiner S., Musher D.M., Cetron M.S., Pais L.B., Groover J.E., Fiore A.E., Plikaytis B.D., Carlone G.M. Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity. *Clin Infect Dis* 1999; 29:281-8.
14. Romero-Steiner S., Libutti D., Pais L.B., Dykes J., Anderson P., Whitin J.C., Keyserling H.L., Carlone G.M. Standardization of an opsonophagocytic assay of the measurement of functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* using differentiated HL-60 cells. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4:415-22.
15. Koivula I., Sten M., Leinonen M., Makela P.H. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a ran-

- domized, single-blind population-based trial. *Am J Med* 1997; 103:281-90.
16. Simberkoff M.S., Cross A.P., Al-Ibrahim M., Baltsch A.L., Geiseler P.J., Nadler J., Richmond A.S., Smith R.P., Schiffman G., Shepard D.S., van Eeckhout J.P. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 315:1318-27.
 17. Ortqvist A., Hedlund J., Burman L.A., Eibel E., Hofer M., Leinonen M., Lindblad L., Sundelof B., Kalin M., Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. Randomized trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-age and elderly people. *Lancet* 1998; 351:399-403.
 18. Kaufman P. Pneumonia in old age: active immunization against pneumonia with pneumococcus polysaccharide; results of six year study. *Arch Intern Med* 1947; 79:518-31.
 19. Gaillat J., Zmirou D., Mallaret M.R., Rouhan D., Bru J.P., Stahl J.P., Delormas P., Micoud M. Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez des personnes agees vivant en institution. *Rev Epidem Sante Publ* 1985; 33:437-44.
 20. Clemens J.D., Shapiro E.D. Resolving the pneumococcal vaccine controversy: are there alternatives to randomized clinical trials? *Rev Infect Dis* 1984; 6:589-600.
 21. Clemens J.D., Brenner R., Rao M., Tafari N., Lowe C. Evaluation of new vaccines for developing countries: efficacy or effectiveness? *JAMA* 1996; 275:390-7.
 22. Sims R.V., Steinmann W.C., McConville J.H., King L.R., Zwick W.C., Schwartz J.S. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 1988; 108:653-7.
 23. Shapiro E.D., Berg A.T., Austrian R., Schroeder D., Parcells V., Margolis A., Adair R.K., Clemens J.D. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*. 1991; 325:1453-60.
 24. Butler J.C., Breiman R.F., Campbell J.F., Lipman H.B., Broome C.V., Facklam R.R. Polysaccharide pneumococcal vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270:1826-31.
 25. Farr B.M., Johnston B.L., Cobb D.K., Fisch M.J., Germanson T.P., Adal K.A., Anglim A.M. Preventing pneumococcal bacteremia at patients at risk. Results of a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1995; 155:2336-40.
 26. Fiore A.E., Elliott J.A., Franklin A.R., Facklam R.R., Butler J.C., the Pneumococcal Sentinel Surveillance Working group. Pneumococcal polysaccharide vaccine effectiveness among children of ages 2 through 5. Infectious Diseases Society of America 35th Annual Meeting, September 15, 1997, San Francisco, California. Abstract 615.
 27. Forrester H.L., Jahningen D.W., LaForce F.M. Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population. *Am J Med* 1987; 83:425-30.
 28. Sisk J.E., Moskowitz A.J., Whang W., Fedson D.S., McBean A.M., Plouffe J.F., Centron M.S., Butler J.C. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *JAMA* 1997; 278:1333-9.
 29. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46 (R-8): 1-24.
 30. Fedson D.S., Musher D.M., Eskola J. Pneumococcal vaccine. In: S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, editors. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1999. p. 553-607.
 31. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., Meffe F., Sankey S.S., Weisfeld L.A., Detsky A.S., Kapoor W.N. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154:2666-77.
 32. Jackson L.A., Benson P., Sneller V.-P., Butler J.C., Thompson R.S., Chen R.T., Lewis L.S., Carlone C., DeStefano F., Holder P., Lezhava T., Williams W.W. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281:243-8.
 33. Sankilampi U., Honkanen P.O., Bloigu A., Leinonen M. Persistence of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in patients in the elderly. *J Infect Dis* 1997; 176:1100-4.
 34. Brichacek B., Swindells S., Janoff E.N., Pirruccello S., Stevenson M. Increased plasma human immunodeficiency virus type 1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174:1191-9.
 35. Katzenstein T.L., Gerstoft J., Nielsen H. Assessments of plasma HIV RNA and CD4 cell counts after combined Pneumovax® and tetanus toxoid vaccination. *Scand J Infect Dis* 1996; 28:239-41.
 36. O'Dempsey T.J.D., McArdle T., Ceesay S.J., Banya W.A.S., Demba E., Secka O., Leinonen M., Kayhty H., Francis N., Greenwood B.M. Immunization with a pneumococcal capsular polysaccharide vaccine during pregnancy. *Vaccine* 1996; 14:963-70.
 37. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of pneumococcal pneumonia among unvaccinated residents in chronic-care facilities – Massachusetts, October 1995, Oklahoma, February 1996, and Maryland, May–June 1996. *MMWR* 1997; 46:60-2.
 38. Nuorti J.P., Butler J.C., Crutcher J.M., Guevara R., Welch D., Holder P., Elliott J.A. An outbreak of pneumonia and bacteremia due to multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among unvaccinated nursing home residents. *N Engl J Med* 1998; 338:1861-8.
 39. Fiore A.E., Iverson C., Messmer T., et al. Outbreak of pneumonia in a long-term care facility: antecedent human parainfluenza virus 1 infection may predispose to bacterial pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:1112-7.
 40. USPHS / IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. Prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1997; 127:922-46.
 41. Rodriguez-Barradas M.C., Musher D.M., Kahart C., et al. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* after vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23-valent pneumococcal

- vaccine. *J Infect Dis* 1992; 165:553-6.
42. Hilleman M.R., Carlson A.J., McLean A.A., Vella P.P., Weibel R.E., Woodhour A.F. *Streptococcus pneumoniae* polysaccharide vaccine: age and dose responses, safety, persistence of antibody, revaccination, and simultaneous administration of pneumococcal and influenza vaccines. *Rev Infect Dis* 1981; 3 (Suppl.): S31-S42.
 43. DeStefano F., Goodman R.A., Noble G.R., McClary G.D., Smith S.J., Broom C.V. Simultaneous administration of influenza and pneumococcal vaccines. *JAMA* 1982; 247:2551-4.
 44. Douglas R.M., Paton J.C., Duncan S.J., Hansman D.J. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J Infect Dis* 1983; 148:131-7.
 45. Koskela M., Leinonen M., Haiva V.M., Timonen M., Makela P.H. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:45-50.
 46. Leinonen M., Sakkinen A., Kalliokoski R., Luotonen J., Timonen M., Makela P.H. Antibody response to 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in pre-school age children. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:39-44.
 47. O'Brien K.L., Steinhoff M.C., Edwards K., Keyserling H., Thoms M.L., Madore D. Immunological priming of young children by pneumococcal glycoprotein conjugate, but not polysaccharide, vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:425-30.
 48. Steinhoff M.C., Edwards K., Keyserling H., Thoms M.L., Johnson C., Madore C., Hogerman D. A randomized comparison of three bivalent *Streptococcus pneumoniae* glycoprotein conjugate vaccines in young children: effect of polysaccharide size and linkage characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:368-72.
 49. Kayhty H., Ahman H., Ronnberg P.-R., Tillikainen R., Eskola J. Pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine is immunogenic in infants and children. *J Infect Dis* 1995; 172:1273-8.
 50. Anderson E.L., Kennedy D.J., Geldmacher K.M., Donnelly J., Mendelman P.M. Immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants. *J Pediatr* 1996; 128:649-53.
 51. Rennels M.B., Edwards K.M., Keyserling H.L., et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM₁₉₇ in United States infants. *Pediatrics* 1998; 101:604-11.
 52. Black S., Shinefeld H., Fireman B., et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (3):187-95.
 53. Siber G.R. Pneumococcal disease; prospects for a new generation of vaccines. *Science* 1994; 265:1385-7.
 54. Powers D.C., Anderson E.L., Lottenbach K., Mink C.M. Reactogenicity and immunogenicity of a protein-conjugated pneumococcal oligosaccharide vaccine in older adults. *J Infect Dis* 1996; 173:1014-8.
 55. Molrine D.C., George S., Tarbell N., et al. Antibody responses to polysaccharide and polysaccharide-conjugate vaccines after treatment of Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1995; 123:828-34.
 56. Chan C.Y., Molrine D.C., George S., et al. Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccines after treatment of Hodgkin's disease. *J Infect Dis* 1996; 173:256-8.
 57. Vernacchio L., Neufeld E.J., MacDonald K., et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr* 1998; 133:275-8.
 58. Lock R.A., Paton J.C., Hansman D. Comparative efficacy of pneumococcal neuraminidase and pneumolysin as immunogens protective against *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Path* 1988; 5:461-7.
 59. McDaniel L.S., Sheffield J.S., Delucchi P., Briles D.E. PspA, a surface protein of *Streptococcus pneumoniae*, is capable of eliciting protection against pneumococci of more than one capsular serotype. *Infect Immun* 1991; 59:222-8.
 60. Sampson J.S., Furlow Z., Whitney A.M., Williams D., Facklam R., Carlone G.M. Limited diversity of *Streptococcus pneumoniae* psaA among pneumococcal vaccine serotypes. *Infect Immun* 1997; 65:1967-71.
 61. Briles D.E., Hollingshead S.K., Swiatlo E., et al. PspA and PspC: Their potential for use as pneumococcal vaccines. *Microb Drug Resist* 1997; 3:401-8.
 62. Wu H.-Y., Nahm M.H., Guo Y., Russell M.W., Briles D.E. Intranasal immunization of mice with PspA (pneumococcal surface protein A) can prevent intranasal carriage, pulmonary infection and sepsis with *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1997; 175:839-46.
 63. Nayak A.R., Tinge S.A., Tart R.C., McDaniels L.S., Briles D.E., Curtiss R. A live recombinant virulent oral Salmonella vaccine expressing pneumococcal surface protein A induces protective responses against *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 1998; 66:3744-51.
 64. McDaniel L.S., Loechel F., Benedict C., Greenway T., Briles D.E., Conry R.M., Curiel D.T. Immunization with a plasmid expressing pneumococcal surface protein A (PspA) can elicit protection against fatal infection with *Streptococcus pneumoniae*. *Gene Ther* 1997; 4:375-7.