УДК: 616.284-002-053.2:615.371
DOI:https://doi.org/10.61948/prevmed-2026-1-22
ISSN 2786-7706 (print)

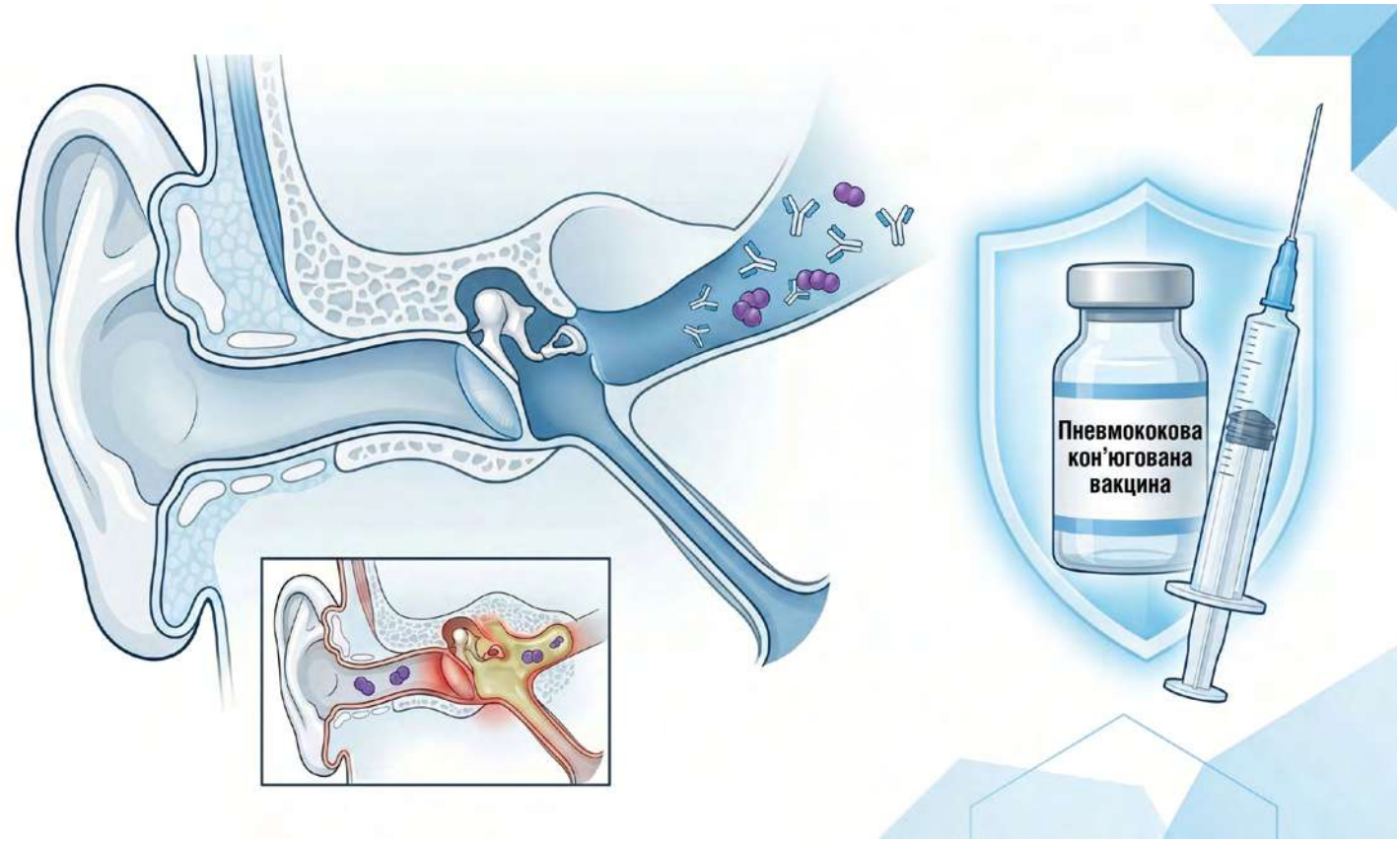
В. І. Задорожна, Н. П. Винник,
Т. А. Сергеєва

ДО ПИТАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПНЕВМОКОКОВИХ ВАКЦИН ПРОТИ ГОСТРИХ СЕРЕДНІХ ОТИТІВ

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ, Україна

Резюме. *Гострий середній отит (АОМ, acute otitis media) є одним із найпоширеніших захворювань дитячого віку, етіологічною причиною якого можуть бути бактерії різних родів і видів, віруси, а також вірусно-бактеріальні асоціації. Одними із етіологічних агентів АОМ є пневмококи (Streptococcus pneumoniae), яких натепер ідентифіковано близько 100 різних капсульних серотипів. Велику надію щодо профілактики АОМ покладали на пневмококові кон'юговані вакцини (PCVs) різної валентності, які почали впроваджувати у світі з початку 2000-х років з метою попередження пневмококових інвазивних захворювань. У роботі проаналізовано вплив широкого застосування PCVs на захворюваність на АОМ, зокрема й на динаміку бактеріальної етіології цих захворювань. Показано значні відмінності в ефективності цих вакцин у різних країнах, що, ймовірно, значною мірою залежало від початкової ролі саме вакцинних серотипів пневмококів у виникненні АОМ у дітей, а також рівнів охоплення вакцинацією, поступовим витісненням із циркуляції вакцинних серотипів, заміною їх на невакцинні та зростання значення в етіології АОМ іншої бактеріальної флори. Ефективність PCVs проти АОМ значною мірою на початковому етапі визначається епідеміологічними особливостями пневмококових інфекцій на тій чи іншій території, зокрема часткою пневмококових АОМ серед їх загальної кількості та збігом етіологічних серотипів пневмококів із вакцинними серотипами. Однак, як показує більшість досліджень, ефективність уже початково є низькою і буде мати постійну тенденцію до зниження через заміщення вакцинних серотипів пневмококів невакцинними та іншими бактеріальними збудниками. У роботі також розглянуто питання антибіотикорезистентності S. pneumoniae на тлі широкого застосування вакцинації, що на більшості територій має високі значення. Ураховуючи поліетіологічність АОМ, широке впровадження PCVs не дає змоги досягти повної вакцинокерованості цієї хвороби.*

Ключові слова*: гострий середній отит, пневмококові кон'юговані вакцини, S. pneumoniae, H. Influenzae, антибіотикорезистентність.*



**V. I. Zadorozhna, N. P. Vynnyk,
T. A. Serheieva**

ON THE ISSUE OF THE EFFECTIVENESS OF PNEUMOCOCCAL VACCINES AGAINST ACUTE OTITIS MEDIA

SI "The L. V. Hromashevsky Institute of Epidemiology and Infection Diseases of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Summary. *Acute otitis media (AOM) is one of the most common childhood diseases, the etiological cause of which can be bacteria of various genera and species, viruses, as well as viral-bacterial associations. One of the etiological agents of AOM is pneumococci (Streptococcus pneumoniae), of which about 100 different capsular serotypes have been identified to date. Great hopes for the prevention of AOM were placed on pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) of various valences, which began to be introduced in the world since the early 2000s, in order to prevent pneumococcal invasive diseases. The paper analyzes the impact of the widespread use of PCVs on the incidence of AOM, including the dynamics of the bacterial etiology of these diseases. Significant differences in the effectiveness of these vaccines in different countries have been shown, which probably largely depended on the initial role of vaccine serotypes of pneumococci in the occurrence of AOM in children, as well as the levels of vaccination coverage, the gradual displacement of vaccine serotypes from circulation, their replacement by non-vaccine ones, and the increasing importance of other bacterial flora in the etiology of AOM. The effectiveness of PCVs against AOM is largely determined at the initial stage by the epidemiological characteristics of pneumococcal infections in a particular territory, in particular the proportion of pneumococcal AOM among their total number and the coincidence of etiological serotypes of pneumococci with vaccine serotypes. However, as most studies show, the effectiveness is already initially low and will have a constant tendency to decrease due to the replacement of vaccine serotypes of pneumococci by non-vaccine and other bacterial pathogens. The paper also considered the issues of antibiotic resistance of S. pneumoniae against the background of widespread vaccination, which in most areas has high values. Given the polyetiological nature of AOM, the widespread introduction of PCVs cannot achieve vaccine control of this disease.*

Keywords*: acute otitis media, pneumococcal conjugate vaccines, S. pneumoniae, H. influenza, antibiotic resistance.*

Гострий середній отит (AOM, acute otitis media) – одна із найпоширеніших хвороб раннього дитячого та дитячого віку. Захворювання може мати бактеріальну, вірусну або вірусно-бактеріальну етіологію. У розвитку бактеріальної форми AOM можуть брати участь бактерії різних родів і видів, зокрема пневмококи, для яких на сьогодні ідентифіковано близько 100 капсульних серотипів.

До 3-річного віку AOM спостерігається в 60% дітей. За оцінками, понад 10 років тому у світі щорічно відбувалося 21 000 смертей, пов'язаних із ускладненнями AOM. Найвищі показники були серед дітей віком до 5 років (85,4 та 90,5 на 10 млн на 1-му році життя та у віці 1–4 роки відповідно) і осіб віком понад 75 років (160,5 на 10 млн населення відповідного віку). Треба враховувати той факт, що AOM є найпоширенішим показанням до застосування антибіотиків у дітей. Водночас низька ефективність антибіотиків при AOM у пацієнтів груп низького ризику загалом, зростання проблеми антибіотикорезистентності (AMR), передбачувані прямі та непрямі економічні витрати, пов'язані з отитом, а також визнання пневмококів одним із головних етіологічних агентів AOM сприяли формуванню великих очікувань щодо пневмококових кон'югованих вакцин (PCVs) різної валентності. Їх почали застосовувати у світі з початку 2000-х років для профілактики пневмококових інвазивних захворювань. Серотиповий склад PCVs та динаміку їх ліцензування наведено в нашій попередній статті, присвяченій пневмококовим інвазивним захворюванням [1]. Застосування PCV7 та PCV13 за деякими повідомленнями призвело до загального зниження епізодів AOM та зниження рівня колонізації носоглотки *Streptococcus pneumoniae* у дітей. Це спричинило зміщення переважного отопатогена, пов'язаного з AOM, від *S. pneumoniae* (~40% до застосування PCVs, 30% при застосуванні PCVs) до *Haemophilus influenzae* (~5% та 40% відповідно), а також збільшення частки випадків AOM, пов'язаних з *Moraxella catarrhalis* (~10% та 20% відповідно) [2, 3, 4].

При впровадженні PCVs проти інвазивних пневмококових захворювань деякі дослідники припускали, що AOM стане вакцинокерованою хворобою. На жаль, ці сподівання не стали реальністю, що пов'язано як із поліетіологічністю AOM, так і з чисельністю серотипів пневмококів, їх зміною під тиском вакцинації, та тим фактом, що в етіології AOM, крім пневмококів, можуть брати участь і неінфекційні фактори, натомість AOM у таких випадках можуть бути результатом їх опосередкованої дії.

З огляду на вищезазначене, **метою роботи** було показати вплив широкого застосування PCVs на захворюваність на AOM, зокрема й на динаміку етіології цих захворювань.

Враховуючи той факт, що впровадження PCVs відбувалося у різних країнах неодночасно, періодично відбувалися заміни вакцин на такі, що містили більшу кількість антигенів, а головне, що дослідження щодо захворюваності на AOM та їх етіології носять епізодичний характер, нами проведено аналіз захворюваності на AOM пневмококової етіології в окремих країнах із визначенням загальних тенденцій, зокрема під впливом вакцинації.

Однією з країн, де найбільш активно проводяться дослідження, пов'язані з визначенням етіології AOM, є **Сполучені Штати Америки**. У 2010–2013 рр. з метою оцінки ефективності PCVs проти AOM спостерігали за повністю вакцинованими PCV13 та PCV7 дітьми до їх віку 30–36 місяців. Серед дітей з AOM, вакцинованих PCV13, 24% були позитивними на пневмококи порівняно з 31% вакцинованих PCV7. 8% проб у когорті пацієнтів, вакцинованих PCV13, містили *S. pneumoniae* вакцинних серотипів (VST), характерних лише для PCV13, порівняно з 52% VST у когорті PCV7, тобто відбулося зниження частки VST як етіологічного агенту AOM на 86%. Найбільше зниження спостерігалося для серотипу 19A (4% проти 52% відповідно, тобто на 91%) [5]. Ще в одному дослідженні у США було проаналізовано демографічні, ризикові, етіологічні фактори неускладнених та ускладнених AOM, AMR їх збудників протягом 3 періодів: 2006–2009 рр. (період застосування PCV7), 2010–2014 рр. (початок застосування PCV13) та 2015–2023 рр. (пізній період застосування PCV13). Встановлено, що чоловіча стать, наявність у сімейному анамнезі AOM та відвідування дитячих садків збільшували ймовірність розвитку ускладненого AOM порівняно з неускладненим. *S. pneumoniae* рідше виявляли при ускладненому перебігу, тоді як *H. influenzae* – частіше порівняно з неускладненими формами. Захворюваність на пневмококовий AOM істотно знизилася в ранній та пізній періоди застосування PCV13. Це було зумовлено зменшенням його ускладнених форм, викликаних VST PCV13, особливо серотипом 19A. При ускладнених формах спостерігалася резистентність *S. pneumoniae* до пеніциліну [6]. В іншому, більш довготривалому дослідженні було показано, що частка ізолятів *S. pneumoniae, H. influenzae* та *M. catarrhalis* змінювалася в динаміці з моменту впровадження різних за валентністю PCVs. Автори поділили періоди спостереження на такі: до PCV: 1995–2001; PCV7: 2001–2010; PCV13: 2010–2016. Вони відмічали значне зниження поширеності *S. pneumoniae* та одночасне збільшення поширеності *M. catarrhalis* як збудника AOM, особливо з моменту впровадження PCV13. *H. influenzae* залишалася переважним отопатогеном із вираженим зростанням у 2016 р. Частка ізолятів *S. pneumoniae* з проміжною чутливістю до пеніциліну становила 24%, резистентних – 16%, що загалом дорівнювало 40%. Частка *H. influenzae,* які продукували β-лактамазу, тобто були резистентними до амоксициліну, становила 45%, а частка *M. catarrhalis*, продукуючих β-лактамазу – 100% [7]. Слід зазначити, що епідеміологічні особливості як AOM, пов'язаних із пневмококами, так і AOM загалом у США дещо відрізняються від тенденцій, що спостерігаються в інших регіонах світу. Зазначене стосується також й інвазивних пневмококових захворювань.

Результати проспективного 10-річного дослідження, проведеного в Рочестері (штат Нью-Йорк), за участю 760 дітей із AOM, показали, що після впровадження PCV13 спостерігалося швидке зниження випадків AOM, спричинених VST, і зростання ролі пневмококів невакцинних серотипів (NVST), а саме серотипів 16, 21 та 35B. У разі спільної колонізації носоглотки нетипована *H. influenzae* переважала над пневмококом при AOM,

і обидва ці збудники переважали над *M. catarrhalis*. Транскриптомний аналіз мононуклеарних клітин периферичної крові виявив унікальні сигнатури при АОМ, спричиненому *H. influenzae,* порівняно з АОМ пневмококової етіології. Рівні 3-х цитокінів у сироватці крові (S100A12, молекули міжклітинної адгезії-1 та інтерлейкіну-10) із високою достовірністю були тими маркерами, що дозволяли оцінити наявність захворювання, стан одужання та навіть його етіологію. Колонізація носоглотки цими мікроорганізмами супроводжувалася імунною відповіддю [8].

У США також описано випадок АОМ у 7-місячної дитини, спричиненого некапсульованим пневмококом (NESp). Штам було виділено з гнійного вмісту, отриманого з обох барабанних перетинок. Під час дослідження він показав позитивний результат PCR на пневмолізин та негативний — на капсулярний ген. Його підвищену вірулентність було підтверджено на моделі АОМ у шиншил. Також у пробі з носа було виявлено той самий NESp. Дитина отримувала лікування амоксицилліном/клавуланатом та одужала без ускладнень. Згодом у неї спостерігалися 2 випадки АОМ, при яких було ізольовано нетиповану *H. influenzae* [9]. Таким чином, цей випадок, з одного боку, підтверджує участь NESp при АОМ, що неможливо профілактувати існуючими на даний час вакцинами, з іншого, він свідчить про існування групи ризику серед дітей саме щодо АОМ, які насамперед потребують захисту, але будь-яка з існуючих вакцин не зможе захистити від того розмаїття пневмококів, які не входять до складу вакцин.

У подальших дослідженнях, проведених у США (2021–2023 рр.) серед дітей віком 6–36 місяців, отопатогени виявили у пробах із носоглотки здорових (825 проб) та в рідині середнього вуха пацієнтів з АОМ (216 проб), які за частотою визначення можна розташувати в такому порядку: *M. catarrhalis* (41% та 61%), *S. pneumoniae* (24% та 46%) та *H. influenzae* (10% та 42% відповідно). Ізоляти NVST, що не належали до PCV15 та PCV20, переважали в обох видах проб із превалюванням серотипу 35B. 30% ізолятів пневмококів із проб рідини середнього вуха були резистентними до амоксициліну; 23% ізолятів *H. influenzae* та 100% *M. catarrhalis* продукували β-лактамазу. Автори роблять висновок про те, що вплив PCV із вищою валентністю на зменшення пневмококової колонізації при АОМ буде обмеженим [10].

Таким чином, результати спостережень у США свідчать про тенденцію до зниження захворюваності на АОМ, особливо на початку впровадження вакцин будь-якої валентності, з наступним зростанням етіологічної ролі інших збудників, зокрема *H. influenzae*, *M. catarrhalis* та NVST *S. pneumoniae*.

Порівняння цих даних із результатами аналогічних досліджень, проведених у **Франції** в той самий період, показало певні відмінності. У Франції рівень персистенції пневмококів серед здорових був вищим, ніж у США (34% проти 24%), так само як і рівень визначення цих збудників у пацієнтів з АОМ (53% проти 46%). Було виявлено значні розбіжності в розподілі серотипів пневмококів. VST PCV20 становили 20% проти 39% (P<0,001) випадків у здорових дітей та 14% проти 41% (P<0,001) випадків у дітей з АОМ у Франції та США відповідно. Різниця в розподілі серотипів PCV20 між 2 країнами здебільшого була пов'язана з високими показниками виявлення серотипів 15BC та 11A у Франції.

Подібні результати раніше були отримані й в **Ізраїлі**, де найпоширенішими VST PCV20 при АОМ були 15BC та 11A. Якщо NVST 35B у США посідав перше місце, то у Франції — 7-е [11]. У проспективному дослідженні у **Франції** було проаналізовано динаміку пневмококової персистенції, AMR і розподілу серотипів у дітей віком 6–24 міс., що перенесли АОМ, протягом 2001–2022 рр. з акцентом на пізній період застосування PCV13 (2014–2022 рр.). Серед 17 136 дітей, які взяли участь у дослідженні, пневмококова персистенція була стабільною протягом дослідження. Протягом пізнього періоду застосування PCV13 домінували 5 NVST (відносно PCV13): 15B/C (14,3%), 23B (11,0%), 11A (9,6%), 15A (7,4%) і 35B (6,5%). На 5 серотипів припадало 64,4% резистентних до пеніциліну штамів: 11A (17,5%), 35B (14,9%), 15A (13,9%), 15B/C (9,9%) і 19F (8,2%); NVST PCV13/PCV15 становили <1%, а NVST PCV15/PCV20 — 28%. Автори сподіваються, що PCV наступного покоління, зокрема PCV20, можуть сприяти зниженню рівня AMR серед пневмококів [12], хоча, на нашу думку, це є проблематичне припущення.

У **Греції**, де PCV7 була запроваджена в 2006 р, а потім поступово впроваджувалися інші PCVs, поява серотипів, відмінних від PCV13, при АОМ, була виявлена в 2017–2024 рр. Найпоширенішими серотипами були 3 та 12F. Прогнозований додатковий захист від АОМ при впровадженні PCV15 та PCV20 становив 0% та 21,4% відповідно [13]. У **Туреччині** було досліджено зміни в частоті виникнення АОМ, рецидивуючого АОМ та встановлення тимпаностомічної трубки у дітей після введення PCV13 до національної програми імунізації в 2011 р. на тлі досить високих показників охоплення щепленнями — 96–98% у 2011–2017 рр. серед дітей до 12 місяців. Захворюваність на АОМ серед дітей віком ≤5 років знизилася з 10 700 (2011 р.) до 4 712 на100 000 (2017 р.), тобто в 2,3 раза. Середньорічна захворюваність на АОМ серед дітей цього віку в післявакцинальний період PCV13 (2016–2017 рр.) порівняно з перехідним періодом PCV13 (2011–2012 рр.) знизилася на 54%, потреба у встановленні тимпаностомічної трубки — на 65%. З іншого боку, привертає увагу той факт, що захворюваність на рецидивуючий середній отит збільшилася в усіх вікових групах дітей [14]. Результати, отримані щодо зростання кількості випадків рецидивуючого середнього отиту потребують ретельного вивчення, зокрема й визначення його етіологічних агентів.

Японія почала застосовувати PCV7 з 2011 р. із використанням 4-дозової схеми та екстреної схеми для дітей віком від 2 до 4 років. У 2013 р. було замінено PCV7 на PCV13. У дітей віком від 1 року в період застосування PCV було виявлено значне зниження випадків міринготомії з введенням тимпаностомічної трубки порівняно з довакцинальним періодом. Показники зниження були більш помітними в групі 12–17 місяців порівняно з групою 18–23 місяців. Істотна різниця у дітей віком від 1 року зберігалася протягом 6 із 7 календарних років спостереження (з 2011 по 2017 рр.), тоді як у дітей віком >3 років значного зниження не виявлено. Ефекти були більш помітними протягом першої половини спостереження після

впровадження вакцинації [15]. Можна припустити, що, як і в більшості інших країн, надалі відбулася заміна епідемічно актуальних серотипів пневмококів.

Окремо розглянемо вплив на захворюваність АОМ PCV, що містить протеїн D як білок-носій. Такі PCV у літературі зазвичай позначаються як PCV10, оскільки містять антигени 10 серотипів пневмококів, хоча інколи можна зустріти, що їх позначають як PCV11, ураховуючи протеїн D як додатковий протективний антиген.

Протеїн D — це висококонсервативний поверхневий ліпопротеїн 42 кДа зовнішньої мембрани усіх *H. influenzae*, включаючи нетиповані, який має гліцерофосфодіестеразну активність. Як фактор вірулентності він бере участь у патогенезі інфекцій дихальних шляхів, викликаних цими збудниками, погіршуючи функцію війок у моделі культури тканин носоглотки людини, та збільшує здатність до АОМ у щурів. Було продемонстровано, що цей протеїн є перспективним кандидатом на вакцину проти експериментальної інфекції, викликаної нетипованою *H. influenzae*, що було показано в експерименті на щурах та шиншилах. У клінічному випробуванні за участю дітей протеїн D використовувався як білок-носій в експериментальній PCV11 та на цьому етапі було досягнуто значного захисту від АОМ, спричиненого не лише пневмококами, а й нетипованими *H. influenzae*. Це може мати важливе значення, оскільки протеїн D є першим антигеном нетипованої *H. influenzae*, який індукував захисні реакції у людей та забезпечував 35,3% ефективність проти АОМ, спричинених нетипованою *H. influenzae* [16, 17]. Надалі вже на ліцензовану вакцину PCV10 Synflorix™ із цим протеїном-носієм також було покладено надії щодо профілактики АОМ, але вже через вплив на нетиповані *H. influenzae*, як один із розповсюджених етіологічних агентів АОМ [18].

Дослідження, які були проведені в **Ісландії** на тлі застосування PCV10 (із 2011 р.) щодо впливу на безсимптомну персистенцію *H. influenzae* з D-позитивним протеїном (кодується геном hpd) та захворюваність на АОМ, показали, що з 3 600 проб від здорових дітей 68,5% були позитивними на *H. influenzae*. Серед них лише 6,1% ізолятів були hpd-негативними. Із 2 847 проб від пацієнтів з АОМ позитивними на *H. influenzae* були 31,2%, з яких 8,0% були hpd-негативними. Щорічна кількість проб при АОМ зменшилася з 660 у 2012 р. до 330 у 2017 р. (тобто вдвічі). Частка hpd-негативних ізолятів у невакцинованих та вакцинованих здорових дітей становила 5,6% та 7,0% відповідно, та 5,4% і 7,8% відповідно у пацієнтів із АОМ. Частка hpd-негативних ізолятів збільшувалася з часом у пробах при АОМ, але не у здорових. Таким чином, вакцинація цією вакциною не вплинула на наявність гена hpd при персистенції *H. influenzae* у здорових, але спостерігалося збільшення hpd-негативних *H. influenzae* при АОМ [19]. За результатами цього дослідження ми не можемо оцінити будь-який вплив PCV10 на роль пневмококів при АОМ, опосередковано за зменшенням кількості обстежених з АОМ можна передбачати тенденцію до зниження захворюваності на АОМ, можливо, через як пневмококи, так і *H. influenzae*. Також спостерігається тенденція до збільшення частки *H. influenzae*, які під тиском цієї вакцини втрачають ген hpd та стають недоступними для впливу такого вакцинного компоненту, як D-антиген.

На тлі застосування цієї ж вакцини в **Фінляндії** спостерігалася незначна тенденція до зменшення інтенсивності персистенції пневмококів у здорових немовлят (обстежено 5 093 дитини), та тих, для яких повідомлялося про епізоди АОМ (обстежено 4 117 немовлят). При застосуванні 2 схем вакцинації спостерігалося зменшення рівнів персистенції VST із тенденцією до меншого ефекту від схеми «2+1» (із діапазоном у різний період досліджень 19–56% при «3+1» та 1–38% при «2+1»). Прослідковувалась тенденція до зниження персистенції пневмококів (переважно VST 6B, 14, 19F та 23F), VST 19A та невелике збільшення частки NVST у подальшому. Впливу на персистенцію нетипованих *H. influenzae*, *S. aureus* або *M. catarrhalis* не відмічено. Спостерігалися незначні тенденції до зменшення частки немовлят, у яких повідомлялося про епізоди АОМ. Ефективність вакцинації при схемі «3+1» становила 6,1%, при «2+1» — 7,4%, для всіх епізодів АОМ ефективність становила відповідно 2,8% та 10,2% [20]. Такі результати вказують на надзвичайно низьку ефективність вакцинації в цих конкретних умовах. Водночас наприкінці своєї статті автори роблять висновок про те, що вакцина є імуногенною. Однак при її використанні це не впливає на її низьку ефективність стосовно саме АОМ, оскільки, як уже не раз наголошувалося, ефективність буде залежати від співпадіння серотипів пневмококів, що є етіологічними агентами АОМ, з VST застосовуваних вакцин.

Після впровадження в **Швеції** з 2009 р. PCV7 та можливості з 2010 р. вільно використовувати PCV13 або PCV10 захворюваність на АОМ знизилася як серед амбулаторних (39%), так і серед госпіталізованих пацієнтів (42%). На 15% зменшилася кількість мірінготомій. Таке зниження було більш вираженим у регіонах, де застосовувалася PCV10, але автори підкреслюють, що географічні відмінності були значними ще до впровадження вакцини і що отримані дані слід інтерпретувати з великою обережністю [21]. Можна передбачати, що в даному випадку вища ефективність PCV10 порівняно з PCV13 зумовлена значною часткою нетипованих *H. influenzae* як етіологічних агентів АОМ на цій території.

В узагальнюючому оглядовому дослідженні було зроблено висновок про те, що гетерогенність нетипованих *H. influenzae*, при якій деякі штами були ідентифіковані як такі, що не містять протеїн D, ускладнює оцінку впливу вакцин, що містять протеїн D, на захворюваність та персистенцію нетипованих *H. influenzae*. Наявні дані свідчать про те, що вакцина з таким протеїном-носієм може знижувати захворюваність на АОМ, викликану цим збудником, і може захищати від його персистенції, але автори наголошують на якості додаткових доказів [22].

В **Австралії** було проведено низку досліджень в динаміці щодо визначення ефективності PCVs для дітей корінних народів, які відрізнялися високою захворюваністю на середні отити. У цій країні в 2009 р. було замінено в календарі вакцинації дітей Північної території PCV7 на PCV10 Synflorix(™)

із протеїном D *H. influenzae*. При дослідженні серед корінного населення мазків із носоглотки (здорові діти) та з рідини середнього вуха (при гнійному середньому отиті в разі перфорації) дітей віком до 3 років протягом 2008–2012 рр., які отримали первинний курс із 2 або більше доз однієї з PCV та не більше однієї дози іншої PCV, персистенція пневмококів при вакцинації PCV7 становила 76%, при PCV10 — 82%, а нетипованої *H. influenzae* — 68% та 73% відповідно. При АОМ пневмококи були визначені в 25% та 18%, а *H. influenzae* — 61% та 34% відповідно. Кількість випадків гнійного середнього отиту у вакцинованих PCV7 становила 60, а у вакцинованих PCV10 — 47. Таким чином, зниження поширеності гнійного середнього отиту у вакцинованих PCV10 не було пов'язано зі зниженням персистенції збудників у носоглотці. Нетиповані *H. influenzae* були причиною отитів рідше у вакцинованих PCV10. Зміни клінічної тяжкості (тобто меншу кількість гнійних середніх отитів у цій групі дітей) можна пояснити частковою ефективністю протеїну D [23]. У подальшому ці ж дослідники порівняли ефективність вакцин PCV10 та PCV13 у дітей із середнім віком 19 та 13 місяців відповідно. Більшість дітей отримали по 3 дози вакцини. На момент обстеження загальний стан здоров'я дітей був поганим із наявністю високої поширеності факторів ризику в обох групах: загалом близько 14% дітей мали коросту, 20% — імпетиго, 59% — нежить, 39% — кашель. Середній розмір домогосподарств становив 8 осіб, а 60% матерів курили. Двосторонній нормальний стан середнього вуха був виявлений лише в 10% та 7% відповідно. Середні отити з випотом, майже всі двосторонні, були діагностовані у 52% та 50%, будь-який гнійний середній отит (АОМ або будь-яка перфорація барабанної перетинки) — у 37% та 41%, а перфорація барабанної перетинки — у 14% та 12% відповідно. У дітей, вакцинованих PCV13, рідше одночасно визначали персистенцію *S. pneumoniae* та нетипованої *H. influenzae* (62% проти 51%), але значно більшим цей показник був при середньому отиті (12% проти 43% відповідно) та значно менше виявляли *S. aureus* (40% проти 7%). Хоча серед здорових персистенція пневмокока серотипу 19A була низькою в групі PCV13, VST 19F та 23F продовжували циркулювати. Зважаючи на отримані дані, автори зробили висновок, що у віддалених австралійських громадах корінних народів, де здоров'я дітей залишається в кризовому стані, перехід на PCV13 не показав суттєвого подальшого зменшення захворюваності на середній отит. Однією з причин можуть бути відмінності в мікробному фоні, що потребує подальших досліджень [24].

Більш пізні дослідження серед зазначеної вище популяції дітей, вакцинованих PCV10 або PCV13 у віці 2, 4 та 6 місяців, або PCV10 в 1, 2 та 4 місяці + PCV13 у 6 місяців, із ревакцинацією PCV10 або PCV13 у 12 місяців, були проведені в цій країні в 2013–2018 рр. Через 6 місяців після ревакцинації оцінювали рівні специфічних IgG до білка D та пневмококів серотипів 3, 6A та 19A. Частка дітей із концентраціями IgG вище стандартних порогових значень у групах ревакцинації PCV13 та PCV10 до протеїну D становили 56% та 66%, до серотипу 3 — 67% та 47%, до 6A — 94% та 72%, до 19A — 91% та 86%. Однак в обох групах спостерігалася висока поширеність середнього отиту (близько 90%), порушення слуху (близько 75%), носоглоткова персистенція пневмококів (близько 66%) та нетипованих *H. influenzae* (близько 57%). Автори роблять висновок, що NVST PCV13 та нетиповані *H. influenzae* продовжують бути причиною значної захворюваності та інвалідності у дітей австралійських корінних народів на тлі вакцинації [25]. Надалі дітей, що були вакциновані за вище наданими схемами, але без ревакцинації, обстежували у віці 1, 2, 4, 6 та 7 місяців (мазки з носоглотки). Мазки вушних виділень брали за умови перфорацій барабанної перетинки. У віці 7 місяців частка дітей, вакцинованих PCV13, у яких виявили пневмококи серотипів 3, 6A або 19A з носоглотки, склала 0–1,5%, а нетиповані *H. influenzae* — 52–55%. Найбільш поширеними іншими серотипами, тобто NVST, (у порядку зменшення частоти) були 16F, 11A, 10A, 7B, 15A, 6C, 35B, 23B, 13 і 15B, на які припадало 65% випадків персистенції. Ізолятами при середньому отиті були *H. influenzae* (52%), *S. aureus* (32%) та пневмококи (20%). Таким чином, існуючі PCVs не забезпечують повного захисту від раннього початку колонізації нетипованими *H. influenzae* та пневмококами в цій групі високого ризику [26].

У Панамі в клінічному дослідженні за участі 7 359 дітей, які були рандомізовані (1:1) для отримання вакцини з D-антигеном або контрольної вакцини у віці 2/4/6 років та 15–18 місяців, при середньому періоді спостереження 31,4 місяця, вакцинація показала ефективність 24% проти 1-го епізоду АОМ, 48% — проти бактеріального АОМ у дітей віком <24 місяців, яка знижувалася з віком. Ефективність вакцинації проти 1-го епізоду до ревакцинації становила 30,7%, після ревакцинації знизилася до (-6,7)%. Ефективність становила 17,7% проти помірного та 32,7% проти тяжкого АОМ при першому зверненні. Рівень ефективності АМО, викликаних пневмококами VST, через 3 місяці після ревакцинації становив 31,2% та 25,6% — за всі візити. Рівень колонізації нетипованою *H. influenzae* був низьким, і значного зниження не спостерігалося [27]. Виходячи з наведених показників, ефективність вакцинації і ревакцинації проти АОМ в даному дослідженні не можна назвати високою.

Бразилія планово використовує PCV10 із 2010 р. за схемою «3+1». Дослідження щодо впливу вакцинації на АОМ від будь-якої причини (2008–2015 рр.), що враховувало амбулаторні відвідування з цього приводу дітьми віком 2–23 місяці, показало зменшення таких відвідувань після впровадження вакцинації на 43% [28]. Такі результати дійсно є підтвердженням того факту, що VST на час впровадження вакцини співпадали з актуальними для країни серотипами пневмококів. Водночас вони також ще раз підтверджують мультиетіологічність АОМ, тобто, що PCVs не можуть зробити АОМ вакцинокерованими.

При узагальнені літературних даних із приводу оцінки ефективності PCVs для профілактики АОМ було показано, що в трьох дослідженнях застосування PCV7, що містить білок-носій CRM197 (нетоксичний мутант дифтерійного токсину), у ранньому віці впливало на відносний ризик АОМ будь-якої етіології від (-5)% у дітей з високим ризиком до 7% у дітей з низьким ризиком.

Інша PCV7, в якій як білок-носій використовувався комплекс білків зовнішньої мембрани *N. meningitidis* серогрупи B, не зменшила загальну кількість випадків АОМ, тоді як PCV10 із білком-носієм D *H. influenzae* була пов'язана з відносним зниженням на 34% їх частоти будь-якої етіології. PCV9 (з білком-носієм CRM197), знижувала кількість епізодів АОМ на 17%. CRM197-PCV7 із подальшим введенням 23-валентної PPSV старшим дітям з АОМ в анамнезі, не показала позитивного впливу на 1-й та наступні епізоди АОМ. У дослідженні, проведеному за участю дітей старшого віку з раніше діагностованою інфекцією дихальних шляхів під час сезону грипу, 3-валентна вакцина проти грипу в поєднанні з плацебо призвела до більшого зменшення кількості епізодів будь-якого АОМ, ніж PCV7 та плацебо або вакцина проти гепатиту B та плацебо. Це дозволило авторам навіть припустити, що CRM197-PCV7 у дітей віком старше року може негативно впливати на АОМ, тобто збільшуючи їх кількість [2]. У більш пізньому узагальнюючому огляді вказується на значну клінічну гетерогенність результатів, отриманих у різних дослідженнях. Наприклад, в одному із досліджень PCV7 із протеїном-носієм CRM197 була пов'язана з відносним зниженням ризику АОМ у дітей загалом на 6% та на 6% — у дітей із низьким ризиком АОМ. Однак не відмічалося зниження частоти АОМ будь-якої етіології у немовлят з високим його ризиком. В іншому дослідженні PCV7, для якої протеїном-носієм є протеїновий комплекс зовнішньої мембрани *N. meningitidis* серогрупи B, не була пов'язана зі зниженням частоти АОМ будь-якої етіології. За іншими даними, обидві ці вакцини були пов'язані з 20–25% відносного ризику пневмококового АОМ і з 9–10% відносного ризику рецидивуючого АОМ. Вплив PCV10 із протеїном D *H. influenzae* на частоту розвитку АОМ будь-якої етіології у здорових немовлят варіював від 6% до 15% відносного ризику, а на АОМ пневмококової етіології — 52%. Не визначено позитивного ефекту щодо зниження АОМ будь-якої етіології для PCV7 із протеїном-носієм CRM197 при її застосуванні у дітей віком 1–7 років з анамнезом респіраторних захворювань або частих АОМ [29].

Узагальнюючи наведені дані та враховуючи їх значну неоднорідність щодо впливу PCVs на зниження захворюваності на АОМ, можна зробити такі **висновки**:

1. АОМ мають різноманітну етіологію, зокрема й бактеріальну, яка не обмежується пневмококами, а тим більше тими, що входять до складу PCVs. Частка етіологічної ролі тих чи інших патогенів у виникненні АОМ суттєво відрізняється на різних територіях.
2. Ефективність PCVs проти АОМ значною мірою на початковому етапі буде визначатися епідеміологічними особливостями пневмококових інфекцій на тій чи іншій території, зокрема часткою пневмококових АОМ серед їх загальної кількості та збігом етіологічних серотипів пневмококів із вакцинними серотипами. Однак, як показує більшість досліджень, ефективність уже початково є низькою і буде мати постійну тенденцію до зниження через заміщення VST на NVST та на інші бактеріальні збудники.
3. Ураховуючи поліетіологічність АОМ, через широке впровадження PCVs не можна досягти вакцинокерованості цієї хвороби.

Література

1. Zadorozhna V. I., Vynnyk N. P., Serheieva T. A., Gerilovich A. P. Pneumococcal infection and its vaccine control. One Health Journal. 2026; 4(1): 5–30. doi: 10.31073/onehealthjournal2026-1-01.
2. Fortanier A. C., Venekamp R. P., Boonacker C. W., Hak E., Schilder A. G., Sanders E. A., Damoiseaux R. A. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 2;(4):CD001480. doi: 10.1002/14651858.CD001480.pub4. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2019 May 28;5:CD001480. doi: 10.1002/14651858.CD001480.pub5
3. Monasta L., Ronfani L., Marchetti F., Montico M., Vecchi Brumatti L. et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. PLoS One. 2012;7(4):e36226. doi: 10.1371/journal.pone.0036226
4. Frost H. M., Bizune D., Gerber J. S., Hersh A. L., Hicks L. A., Tsay S. V. Amoxicillin Versus Other Antibiotic Agents for the Treatment of Acute Otitis Media in Children. J Pediatr. 2022 Dec;251:98-104.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.07.053
5. Pichichero M., Kaur R., Scott D. A., Gruber W. C., Trammel J. et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for protection against acute otitis media caused by Streptococcus pneumoniae in healthy young children: a prospective observational study. Lancet Child Adolesc Health. 2018 Aug;2(8):561-568. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30168-8
6. Fuji N., Salamone F. N., Kaur R., Bajorski P., Gonzalez E. et al. Eighteen-Year Longitudinal Study of Uncomplicated and Complex Acute Otitis Media During the Pneumococcal Conjugate Vaccine Era, 2006-2023. J Infect Dis. 2025 Aug 14;232(2):417–429. doi: 10.1093/infdis/jiaf154
7. Kaur R., Morris M., Pichichero M. E. Epidemiology of Acute Otitis Media in the Postpneumococcal Conjugate Vaccine Era. Pediatrics. 2017 Sep;140(3):e20170181. doi: 10.1542/peds.2017-0181. Erratum in: Pediatrics. 2018 Mar;141(3):e20174067. doi: 10.1542/peds.2017–4067
8. Pichichero M. E. Ten-Year Study of Acute Otitis Media in Rochester, NY. Pediatr Infect Dis J. 2016 Sep;35(9):1027-32. doi: 10.1097/INF.0000000000001216
9. Xu Q., Kaur R., Casey J. R., Sabharwal V., Pelton S., Pichichero M. E. Nontypeable Streptococcus pneumoniae as an otopathogen. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011 Feb;69(2):200-4. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.09.019
10. Kaur R., Schulz S., Sherman A., Andrejko K., Kobayashi M., Pichichero M. Anticipated Effects of Higher-valency Pneumococcal Conjugate Vaccines on Colonization and Acute Otitis Media. Pediatr Infect Dis J. 2024 Oct 1;43(10):1004–1010. doi: 10.1097/INF.0000000000004413
11. Levy C., Varon E., Béchet S., Bonacorsi S., Cohen R. Similarities and Differences Between Countries When Estimating the Effect of Higher-valency Pneumococcal Conjugate Vaccines on Colonization and Acute Otitis Media. Pediatr Infect Dis J. 2025 May 1;44(5):e184-e186. doi: 10.1097/INF.0000000000004686
12. Rybak A., Levy C., Ouldali N., Bonacorsi S., Béchet S. et al. Dynamics of Antibiotic Resistance of Streptococcus pneumoniae in France: A Pediatric Prospective Nasopharyngeal Carriage Study from 2001 to 2022. Antibiotics (Basel). 2023 Jun 6;12(6):1020. doi: 10.3390/antibiotics12061020
13. Syrogiannopoulos G. A., Michoula A. N., Moriondo M., Nieddu F., Syrogiannopoulou T. G. et al. Childhood invasive pneumococcal disease and acute otitis media in Central Greece during 2005-2024 - A report at the doorstep of the new multivalent PCV era. Vaccine. 2025 Apr 11;52:126765. doi: 10.1016/j.vaccine.2025.126765
14. Soysal A., Gönüllü E., Yıldız I., Aydemir G., Tunç T. et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidences of acute otitis media, recurrent otitis media and tympanostomy tube insertion in children after its implementation into the national immunization program in Turkey. Hum Vaccin Immunother. 2020;16(2):445-451. doi: 10.1080/21645515.2019.1656021
15. Ogawa Y., Kunimoto M., Takeno S., Sonoyama T., Ishino T. et al. Pneumococcal conjugate vaccines reduce myringotomy with tympanostomy tube insertion in young children in Japan. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2021 Dec 11;7(1):259-265. doi: 10.1002/lio2.710
16. Forsgren A., Riesbeck K., Janson H. Protein D of Haemophilus

influenzae: a protective nontypeable H. influenzae antigen and a carrier for pneumococcal conjugate vaccines. Clin Infect Dis. 2008 Mar 1;46(5):726-31. doi: 10.1086/527396
17. Toropainen M., Raitolehto A., Henckaerts I., Wauters D., Poolman J. et al. Pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine induces antibodies that inhibit glycerophosphodiester phosphodiesterase activity of protein D. Infect Immun. 2008 Oct;76(10):4546-53. doi: 10.1128/IAI.00418-08
18. Schuerman L., Borys D., Hoet B., Forsgren A., Prymula R. Prevention of otitis media: now a reality? Vaccine. 2009 Sep 25;27(42):5748-54. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.07.070
19. Sveinsdóttir H., Björnsdóttir J. B., Erlendsdóttir H., Hjálmarsdóttir M. Á., Hrafnkelsson B. et al. The Effect of the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine on H. influenzae in Healthy Carriers and Middle Ear Infections in Iceland. J Clin Microbiol. 2019 Jun 25;57(7):e00116-19. doi: 10.1128/JCM.00116-19
20. Vesikari T., Forsten A., Seppä I., Kaijalainen T., Puumalainen T. et al. Effectiveness of the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable Haemophilus influenzae Protein D-Conjugated Vaccine (PHiD-CV) Against Carriage and Acute Otitis Media-A Double-Blind Randomized Clinical Trial in Finland. J Pediatric Infect Dis Soc. 2016 Sep;5(3):237-248. doi: 10.1093/jpids/piw010
21. Gisselsson-Solen M. Trends in Otitis Media Incidence After Conjugate Pneumococcal Vaccination: A National Observational Study. Pediatr Infect Dis J. 2017 Nov;36(11):1027-1031. doi: 10.1097/INF.0000000000001654
22. Clarke C., Bakaletz L. O., Ruiz-Guiñazú J., Borys D., Mrkvan T. Impact of protein D-containing pneumococcal conjugate vaccines on non-typeable Haemophilus influenzae acute otitis media and carriage. Expert Rev Vaccines. 2017 Jul;16(7):1-14. doi: 10.1080/14760584.2017.1333905
23. Leach A. J., Wigger C., Hare K., Hampton V., Beissbarth J. et al. Reduced middle ear infection with non-typeable Haemophilus influenzae, but not Streptococcus pneumoniae, after transition to 10-valent pneumococcal non-typeable H. influenzae protein D conjugate vaccine. BMC Pediatr. 2015 Oct 19;15:162. doi: 10.1186/s12887-015-0483-8
24. Leach A. J., Wigger C., Beissbarth J., Woltring D., Andrews R. et al. General health, otitis media, nasopharyngeal carriage and middle ear microbiology in Northern Territory Aboriginal children vaccinated during consecutive periods of 10-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccines. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016 Jul;86:224–32. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.05.011
25. Leach A. J., Wilson N., Arrowsmith B., Beissbarth J., Mulholland E. K. et al. Immunogenicity, otitis media, hearing impairment, and nasopharyngeal carriage 6-months after 13-valent or ten-valent booster pneumococcal conjugate vaccines, stratified by mixed priming schedules: PREVIX_COMBO and PREVIX_BOOST randomised controlled trials. Lancet Infect Dis. 2022 Sep;22(9):1374–1387. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00272-9
26. Beissbarth J., Wilson N., Arrowsmith B., Binks M. J., Oguoma V. M. et al. Nasopharyngeal carriage of otitis media pathogens in infants receiving 10-valent non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10), 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) or a mixed primary schedule of both vaccines: A randomised controlled trial. Vaccine. 2021 Apr 15;39(16):2264–2273. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.032
27. Sáez-Llorens X., Rowley S., Wong D., Rodríguez M., Calvo A. et al. Efficacy of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine against acute otitis media and nasopharyngeal carriage in Panamanian children — A randomized controlled trial. Hum Vaccin Immunother. 2017 Jun 3;13(6):1-16. doi: 10.1080/21645515.2017.1287640. Erratum in: Hum Vaccin Immunother. 2021 Mar 4;17(3):928–930. doi: 10.1080/21645515.2020.1760708
28. Sartori A. L., Minamisava R., Bierrenbach A. L., Toscano C. M., Afonso E. T. et al. Reduction in all-cause otitis media-related outpatient visits in children after PCV10 introduction in Brazil. PLoS One. 2017 Jun 8;12(6):e0179222. doi: 10.1371/journal.pone.0179222
29. de Sévaux J. L., Venekamp R. P., Lutje V., Hak E., Schilder A. G., Sanders E. A., Damoiseaux R. A. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Nov 24;11(11):CD001480. doi: 10.1002/14651858.CD001480.pub6

Відомості про авторів:

Задорожна В. І. — д. мед. н., проф., чл.-кор. НАМН України, директор ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0000-0002-0917-2007

Винник Н. П. — к. мед. н., старша наукова співробітниця лабораторії вакцинокерованих інфекцій та вакцинопрофілактики ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0000-0002-5608-005X

Сергеєва Т. А. — д. мед. н, старша наукова співробітниця, завідувачка лабораторії епідеміології інфекційних хвороб Центру епідеміологічного нагляду ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».
ORCID: 0000-0001-6488-4042

Information about the authors:

Zadorozhna V. I. — Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Director of the State Institution "The L. V. Hromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine".
ORCID: 0000-0002-0917-2007

Vynnyk N. P. — PhD (Medicine), Senior Researcher of Laboratories for vaccine-preventable infections and vaccine prophylaxis of the SI "The L. V. Hromashevsky of Epidemiology and Infectious Diseases Institute of the NAMS of Ukraine".
ORCID: 0000-0002-5608-005X

Serheieva T. A. — Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Head of the Epidemiology of Infectious Diseases Laboratory, Center for Epidemiological Surveillance, SI "The L. V. Hromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of the NAMS of Ukraine".
ORCID: 0000-0001-6488-4042

Дата надходження статті: 16.02.2026 р. **Дата рецензування:** 23.03.2026 р. **Дата публікації:** 22.06.2026 р.