

DOI: 10.15690/pf.v15i1.1844

Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, М.В. Федосеенко<sup>1, 2</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>,  
Л.Р. Селимзянова<sup>1, 2</sup>, Д.С. Чемакина<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный медико-исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире

## Контактная информация:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии, отдела стандартизации и клинической фармакологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62, тел.: +7 (499) 134-20-92, e-mail: titovamarina@mail.ru

Статья поступила: 04.02.2018 г., принята к печати: 12.02.2018 г.

Настоящий обзор, составленный с целью обобщения взглядов на эпидемиологию пневмококковой инфекции и возможности наиболее эффективных мер борьбы с ее распространением, объединяет результаты исследований российских и международных групп, полученные в ходе изучения вопросов вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. В предыдущем обзоре важнейших показателей эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции были определены основные подходы к оценке результативности вакцинации против пневмококковой инфекции, а также систематизированы научные данные мирового опыта применения пневмококковых конъюгированных вакцин. Настоящий обзор нацелен на суммирование доказательств эффективности и воздействия пневмококковых конъюгированных вакцин на ключевые «конечные точки» эпидемиологического процесса пневмококковой инфекции.

**Ключевые слова:** пневмококковые конъюгированные вакцины, эффективность вакцинации, национальная программа иммунизации.

**(Для цитирования):** Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (1): 58–74. doi: 10.15690/pf.v15i1.1844

## ВВЕДЕНИЕ

Представленный обзор имеет целью суммирование доказательств эффективности и воздействия пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) на ключевые «конечные точки» эпидемиологии пневмококковой инфекции (ПИ). В предыдущем обзоре важнейших пока-

зателей эффективности вакцинации против ПИ, выполненном акад. Н.И. Брико с соавт. [1, 2], были определены основные подходы к оценке результативности вакцинации пневмококковой инфекции, а также систематизированы научные данные мирового опыта применения пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ).

Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, Marina V. Fedoseenko<sup>1, 2</sup>, Elena A. Vishneva<sup>1</sup>,  
Lilia R. Selimzianova<sup>1, 2</sup>, Daria S. Chemakina<sup>1</sup><sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Theoretical Background and Real Results: A Data Review on Vaccine Prevention of Pneumococcal Infection in the World

The article presents the review aimed at summarizing the opinions on the epidemiology of pneumococcal infection and the most effective measures for its prevention. The review combines the results of the trials conducted by Russian and international groups who analysed vaccine prophylaxis of pneumococcal infection. In the previous review on the most important indicators of the effectiveness of vaccination against pneumococcal infection, the main approaches to the assessment of the effectiveness of vaccination against pneumococcal infection were identified, and the academic data on the global experience of pneumococcal conjugate vaccination was systematized. This review results in cumulation of evidence for the efficacy and impact of pneumococcal conjugate vaccines on the key «end points» of the epidemiological process of pneumococcal infection.

**Key words:** pneumococcal conjugate vaccine, effectiveness immunization, National Immunization Schedule.

**(For citation):** Leyla S. Namazova-Baranova, Marina V. Fedoseenko, Elena A. Vishneva, Lilia R. Selimzianova, Daria S. Chemakina. Theoretical Background and Real Results: A Data Review on Vaccine Prevention of Pneumococcal Infection in the World. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (1): 58–74. doi: 10.15690/pf.v15i1.1844

**Таблица 1.** Заболевания пневмококковой этиологии в структуре детской заболеваемости Российской Федерации**Table 1.** Diseases of pneumococcal etiology in the structure of child morbidity in the Russian Federation

Клиническая форма заболевания		Доля пневмококковой этиологии
Менингит	Доля среди бактериальных менингитов	до 22% [7]
	Летальность	до 29% [8]
	Инвалидизация	до 60% [9]
Пневмония у детей первых лет жизни		до 70–88% [10]
Острый средний отит		до 53% [11]

Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 2000 г. за период внедрения пневмококковых конъюгированных вакцин в общемировую практику рутинных программ иммунизации детей с премьерного применения ПКВ7 уровень детской смертности от ПИ серьезно сократился — с 0,7–1 млн детей (826 000) в 2000 г. до 476 тыс. (333 000–529 000) случаев смерти в 2008 [3] и до 294 тыс. — в 2015 [4]. Именно благодаря вакцинации ПКВ с 2000 г. удалось предотвратить около 200 тыс. случаев смерти [5]. Однако, пневмококковая инфекция до сих пор занимает лидирующую позицию среди возбудителей вакцинопредотвратимых заболеваний, являющихся причиной смерти детей в возрасте до 5 лет. Общемировая распространенность инвазивных форм пневмококковой инфекции составляет от 10 до 100 случаев на 100 тыс. населения [6]. Вариабельность показателя находится в зависимости от возрастного критерия, ранжирования серотипов возбудителя, определяется социально-экономическими и генетическими особенностями, а также серьезными различиями статистического учета уровня заболеваемости и эффективности диагностической базы в разных странах.

Несомненно, высокозначимым остается вклад пневмококковой инфекции в заболеваемость детского населения Российской Федерации, в том числе инвазивными ее формами (табл. 1).

### ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ

Главным фактором патогенности пневмококка признается полисахаридная капсула, которая отвечает за прикрепление возбудителя к слизистой оболочке носоглотки, угнетает процессы фагоцитоза, облегчает защиту от антител и комплемента, что в конечном итоге приводит к подавлению иммунной системы организма и развитию заболевания [12]. Другие факторы вирулентности возбудителя включают белки, которые связаны с раз-

личными стадиями пневмококковой инфекции, например, посредством активации воспаления, повышения адгезии, повреждения тканей и подавления процесса активации комплемента. Полисахаридная капсула определяет серотип пневмококка и его эпидемиологические свойства [13]. Семейство пневмококков в настоящее время насчитывает более 90 серотипов, из которых чуть более двух десятков обладают способностью вызывать заболевания у человека. Серотипы возбудителя неодинаково распространены в человеческой популяции. В то же время именно полисахаридная капсула является мишенью для воздействия профилактической вакцины на возбудитель.

Взаимодействие факторов иммунной защиты (как врожденного, так и приобретенного специфического антительного иммунного ответа) и биологических свойств пневмококка определяют преимущественное развитие тех или иных клинических форм заболеваний (инвазивных и неинвазивных форм носительства; табл. 2). В частности, возраст признается значимой детерминантой подверженности пневмококковому заболеванию конкретной серогруппы, что обусловлено эффективностью гуморального иммунного ответа на определенный штамм пневмококка. Например, у детей в возрасте 5–7 лет уровни поствакцинальных антител к серотипам 6А, 14, 18С и 19F в среднем являются низкими, а в возрасте 8–10 лет достигают более высоких значений. Гуморальный ответ на серотип 23F продолжает расти как минимум до 13–15 лет [14]. Определены штаммы возбудителя, которые преобладают у детей и у взрослых, менее четко можно обозначить серотипы пневмококка в зависимости от пола (более частое развитие пневмококковых заболеваний у лиц мужского пола), а также от географического местоположения, социально-экономических факторов и т.д. [14].

Структура капсульного полисахарида пневмококка предопределяет качества возбудителя и преимуще-

**Таблица 2.** Характерные особенности различных серотипов пневмококков [15–17]**Table 2.** Characteristic features of various serotypes of pneumococci [15–17]

Клиническая характеристика		Серотипы, вызывающие преимущественно ИПИ	
		Редко	Часто
Носительство	Редко	2, 8, 10А, 11А, 12А/Ф, 13, 15С, 16F, 22F, 33F, 38, 45, 46 и др.	1, 3, 4, 5, 7F, 18С
	Обычно	15А/В, 21, 23А, 35F/В и др.	6А, 6В, 9V, 14, 19А, 19F, 23F
Менингит среди детей до 5 лет		1, 3, 19А	18С, 19F, 6В, 22F, 33F
Эмпиема среди детей до 5 лет		6А, 19F, 18С, 22F, 33F	3, 1, 19А
Смертность среди детей до 5 лет		4, 7F, 6В	6А, 19F, 9В, 3
Плевропневмония		-	1, 3, 5, 7F, 14, 19А
Внебольничная альвеолярная пневмония		6А, 6В, 23А, 35В	1, 5, 22F, 7F, 14, 9V, 19А
Острый средний отит		-	3, 6А, 6В, 9V, 14, 19А, 19F, 23F

Примечание. ИПИ — инвазивные формы пневмококковых инфекций.

Note. ИПИ — invasive forms of pneumococcal infections (IPI).

**Рис. 1.** Свойства пневмококка в зависимости от серотипа

**Fig. 1.** Characteristics of pneumococcus depending on the serotype



ственное его поведение в организме человека. В настоящее время установлена прямая зависимость между уровнем носительства определенного серотипа пневмококка и риском летального исхода, зависимость между толщиной капсулы и риском летального исхода от пневмококкового заболевания, обратная зависимость между распространенностью и инвазивностью пневмококка, а также между инвазивностью и риском летального исхода (рис. 1). И здесь заложен определенный парадокс между показателями инвазивности и тяжести (см. рис. 1). Выраженная капсула обеспечивает изоляту большую устойчивость к бактерицидным факторам хозяина как на слизистых оболочках, так и в стерильных средах (кровь, ликвор). С другой стороны, высокая толщина полисахаридной оболочки пневмококка препятствует его инвазии через слизистую оболочку. Например, серотип 3 является одним из наиболее проблемных в силу своих природных особенностей: толстая полисахаридная капсула обуславливает его низкую иммуногенность и предрасполагает к длительному носительству [18].

В зависимости от серотипа пневмококки не только вызывают определенные формы заболевания, но и обладают дополнительными свойствами, например антибиотикоустойчивостью. Некоторые серотипы предпочитают колонизировать слизистую оболочку носоглотки здоровых носителей, а для других характерно «поведение опасных захватчиков»: они обладают наибольшим инвазивным потенциалом, поэтому чаще всего способны вызывать инвазивные формы пневмококковых инфекций (ИПИ). Так, среди штаммов «вспышек», вызывающих тяжелые ИПИ, выделяют 1, 4, 5, 7F и 18C, характеризующиеся непродолжительной колонизацией на слизистых оболочках, большой провоспалительной активностью, редким развитием антибиотикоустойчивости. Однако, даже если по строению капсулы серотип характеризуется высоким потенциалом инвазивности, реализация этого потенциала определяется во многом факторами со стороны человека — генетической предрасположенностью, распространенностью коморбидных состояний, социально-экономическими факторами и т.п. Особенно значимая доля вариаций штаммового спектра пневмококков имеет зависимость от возрастного аспекта и поэтому меняется на протяжении всего жизненного цикла. Снижение риска заболевания, связанного с серогруппами 6, 14, 18, 19 и 23, во взрослом возрасте следует за различными градиентами, наиболее резкими в серогруппе 14 и наиболее постепенными в серогруппе 18. Относительный риск пневмококкового заболевания, вызванного серотипом 1, неуклонно снижается на протяжении всей жизни, тогда как для серотипов 3 и 8

он увеличивается с возрастом. Пневмококк серогрупп 7 и 23 становится причиной патологии чаще всего на третьем десятилетии жизни, поэтому у одного из авторов имеются сомнения, следует ли пневмококковую инфекцию классифицировать как единое заболевание [14].

Установленные различия в строении полисахаридной капсулы пневмококка могут быть использованы в дальнейшем для прогнозирования процесса замещения серотипов пневмококка в ходе распространения массовой иммунизации и усовершенствования дальнейших генераций ПКВ [13].

Основным патогенетическим механизмом развития и поддержания эпидемиологического процесса пневмококковой инфекции является носительство, которое может быть как бессимптомным, так и сопровождаться клиническими формами острого респираторного заболевания (острый средний отит, синусит). Частота встречаемости и длительность носительства возбудителя зависит от строения его полисахаридной капсулы. Отмечено, что наиболее распространенные серотипы пневмококка, выявляемые при носительстве, т.е. обладающие большей способностью к колонизации слизистой оболочки, чаще всего инкапсулируются (образуют более плотную капсулу) и обладают свойствами устойчивости к воздействию нейтрофилов [13]. Нарастание уровня носительства пневмококка, по разным данным, происходит в 6–30–36 мес жизни, постепенно снижаясь с возрастом [19]. Колонизация гетерогенной популяцией пневмококковых серотипов носоглотки детей, посещающих детский коллектив, наиболее высока у детей младшего возраста.

**Носительство — главный фактор распространения инфекции, риска инвазивных форм заболевания и развития антибиотикорезистентности**

Назофарингеальная колонизация патогенными возбудителями, в первую очередь пневмококком, признается основным этапом патогенеза острого среднего отита (ОСО) у детей раннего возраста [20]. Существует связь между колонизацией носоглотки определенным серотипом пневмококка и его склонностью вызывать ОСО. Среди таких штаммов указывают следующие: 3, 6A, 6B, 9V, 19A, 19F и 23F [21].

К основным штаммам, наиболее часто выделяемым в детской популяции, относят 6B, 9V, 14, 19F, 23F, 6A и 19A, которые способны вызывать как инвазивные, так и неинвазивные пневмококковые заболевания. Именно эти возбудители характеризуются высокой плотностью колонизации слизистой оболочки, высоким потенциалом мутаций и рекомбинаций и склонностью к развитию устойчивости к антибиотикам.

Наиболее часто во всех регионах встречается серотип 14. Согласно проведенному метаанализу результатов исследований в период 1990–2012 гг., среди штаммов пневмококка, наиболее часто вызывающих осложненные формы пневмонии (плевропневмонии), преобладают 1, 19A, 3, 14, и 7F [22]. Доля серотипа 3 и особенно серотипа 19A в Азии в ходе применения ПКВ7 повышалась, а число исследований, демонстрирующих связь осложненного течения пневмонии с пневмококком серотипа 14, напротив, снижалась. Повсеместно на разных континентах наиболее часто с развитием эмпиемы плевры, развитием плеврального выпота и другими осложнениями был связан пневмококк серотипов 1 и 19A [22, 23].

Серотипы 1 и 5 являются распространенными причинами вспышек пневмококковых заболеваний, и особенно часто выделяются в Африке, странах Азии и Южной Америки. Было также отмечено, что определенные 10 серотипов возбудителя, вызывающие большинство пневмококковых заболеваний, в Африке те же, что и в Азии [24].

Серотип 3 заслуживает отдельного рассмотрения в связи с особенностями строения и функционирования его полисахаридной капсулы. Капсула этого серотипа очень толстая, «слизистая» при росте *in vitro*, однако при попадании в организм человека может значительно уменьшаться в размерах, облегчая пневмококку прикрепление к слизистой оболочке и проникновение в кровеносное русло. При развитии инвазивных форм серотип 3, подобно менингококку, способен «выпускать» части полисахаридной капсулы, создавая «ложные мишени» для иммунной системы, включая антитела. Поэтому инвазивные инфекции, вызванные серотипом 3, часто имеют тяжелое течение и неблагоприятный прогноз по летальности, а инфекции слизистых оболочек — осложненное течение (тяжелые гнойные отиты и плевропневмонии с эмпиемой). В исследовании D. Goldblatt и соавт. [25] показано, что для эффективной защиты от серотипа 3 требуется в разы большая концентрация серотипспецифических IgG, чем для других серотипов. Возможно, этими особенностями можно объяснить отличия в эпидемиологической эффективности в отношении серотипа 3 как при прямой защите (в вакцинированной когорте), так и в популяционном плане (среди невакцинированных) в разных странах при разных схемах применения. Очевидно, что для серотипа 3 возможна лишь индивидуальная прямая защита путем вакцинации, и общая эффективность вакцинации для данного серотипа может быть относительно ниже, чем для других входящих в ПКВ13 серотипов.

Характерные особенности «дополнительных» серотипов пневмококка, не вошедших в ПКВ7, представлены в табл. 3.

Различия в свойствах патогенности пневмококка в зависимости от серотипа были подтверждены результатами целого ряда исследований. Данный факт определяет значимость оптимального выбора серотипо-

вого состава используемых в рутинной практике ПКВ и подчеркивает преимущества ПКВ более высокой валентности. В частности, исследование, проведенное в Великобритании, позволило установить влияние серотипа пневмококка на клиническую форму ИПИ, исход заболевания и уровень снижения качества жизни (QALY<sup>1</sup>) в результате перенесенного ИПИ [22]. На основании анализа 23 688 случаев госпитализации пациентов с ИПИ в период 2002–2011 гг. определены серотипы пневмококка, ответственные за развитие ИПИ (менингит, эмпиема, сепсис) в различных возрастных группах. Кроме того, наиболее тяжелые последствия, судя по степени снижения характеристик качества жизни, оставляет заболевание, вызванное пневмококком штамма 6A, а также невакцинными штаммами 22F и 33F в группе детей первых 5 лет жизни и серотипом 31 в группе взрослых пациентов [22]. Ряд исследователей сходится во мнении, что, опираясь на значимые различия в эпидемиологических данных отдельных серотипов пневмококков в зависимости от возраста, пола и географического проживания, **каждый серотип пневмококка следует рассматривать как отдельный патоген** [14, 22].

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ПНЕВМОКОККОВЫМИ КОНЪЮГИРОВАННЫМИ ВАКЦИНАМИ

В эпидемиологии основными критериями оценки эффективности вакцинопрофилактики принято считать следующие показатели [26]:

- 1) документированную привитость (охват прививками);
- 2) иммунологическую или клиническую эффективность;
- 3) эпидемиологическую эффективность;
- 4) экономическую эффективность;
- 5) социальную эффективность.

### Иммунологическая эффективность вакцинации ПКВ

Эффективный иммунный ответ против ПИ складывается из согласованных взаимодействий серотипспецифических антител и компонентов комплемента, опсонизирующих бактерию для дальнейшего фагоцитоза эффекторными иммунными клетками [27].

**Таблица 3.** Характерные особенности «дополнительных» (вне ПКВ7) серотипов пневмококка

**Table 3.** Characteristic features of «additional» (external to PCV7) serotypes of pneumococcus

Серотип пневмококка	Клиническая характеристика
Серотип 1	Вспышечная заболеваемость ИПИ, пневмонией. Рост распространенности с 2001 г. в связи с увеличением частоты эмпиемы плевры, особенно у детей младше 2 лет
Серотип 5	Вспышечная заболеваемость ИПИ, пневмонией
Серотип 7F	Вспышечная заболеваемость ИПИ, пневмонией. Наиболее высокая летальность
Серотип 3	Наиболее часто вызывает ОСО. Тяжелые виды пневмоний (преимущественно плевропневмония) и вспышечная заболеваемость
Серотип 6A	Связан с устойчивостью к макролидам и β-лактамам. Часто встречается при назофарингеальном носительстве
Серотип 19A	Ведущая причина тяжелых пневмококковых заболеваний (эмпиема, плевропневмония) повсеместно. Часто выявляется при носительстве. Среди наиболее часто вызывающих ОСО. Потенциал высокой устойчивости к антибиотикам (мультирезистентность)

*Примечание.* ИПИ — инвазивные формы пневмококковых инфекций, ОСО — острый средний отит.

*Note.* ИПИ — invasive forms of pneumococcal infections, ОСО — acute otitis media.

<sup>1</sup> Индекс QALY (Quality-adjusted life years) — показатель, отражающий скорректированные на качество жизни годы.



Оценка способности выработки выраженного и стойкого иммунного ответа при проведении иммунизации пневмококковыми конъюгированными вакцинами проводится на разных стадиях доклинических и клинических испытаний, а также в ходе пострегистрационных исследований. Ранее в процессе предрегистрационных клинических исследований ПКВ7 и лицензирования ПКВ последующих генераций рабочей группой экспертов ВОЗ в качестве иммунологического коррелята эффективности был определен показатель сероконверсии, т.е. доля лиц с уровнем типоспецифических антител класса IgG в концентрации выше 0,35 мкг/мл после первичной серии вакцинации [1, 6, 28]. Также среди основных показателей иммунологической эффективности конъюгированных пневмококковых вакцин при проведении предрегистрационных клинических исследований используются средняя концентрация серотипспецифических антител против полисахаридного компонента, определяемая методом иммуноферментного анализа; опсонфагоцитирующая активность антител, выработанных в результате вакцинации, или их «действенность» в процессе уничтожения пневмококка. Преимущественно рекомендуется делать акцент на концентрации специфических титров антител, а не на ранее используемый функциональный порог титров  $\geq 1:8$ . Однако, данные иммунологические тесты не должны использоваться в качестве объективной оценки эффективности вакцинации в условиях проведения рутинной иммунизации [1, 2, 10, 11, 26, 29–33].

До сих пор не установлено, в какой степени наблюдаемые различия либо в концентрации антител, либо в уровне сероконверсии в ответ на проведенную вакцинацию имеют клиническое значение для предупреждения различных форм пневмококковых заболеваний.

На уровень иммуногенности ПКВ влияет большое число факторов (причем при рассмотрении по одному, т.е. при однофакторных анализах), таких как число доз первичной иммунизации, возраст введения первой и последней доз, интервал между введениями, географический регион проживания и одновременная АКДС-иммунизация, продолжительность массовой вакцинации. Поскольку эти переменные взаимодействуют друг с другом, необходимы дополнительные многомерные анализы, чтобы понять, независимые эффекты каждой переменной на иммунный ответ.

### **Эпидемиологическая эффективность вакцинации ПКВ**

Наиболее надежными показателями эффективности проводимой вакцинации признаются сравнительные данные эпидемиологического надзора за вакциноуправляемой инфекцией до и после включения профилактической прививки в национальную программу иммунизации. Анализ основных эпидемиологических показателей проводится как среди всего населения в целом, так и отдельно среди привитых и непривитых с целью установления прямого и непрямого эффекта вакцинации.

#### **Основные факторы, от которых зависит эпидемиологическая эффективность вакцинации против ПИ [1]:**

- качество применяемой вакцины и соответствие ее состава региональному распределению циркулирующих штаммов возбудителя;
- выбор схемы (2+1 /3+1 /3+0), а именно количество доз первичной серии вакцинации, интервалов между ними и возраста на момент последней дозы вакцины;

- возрастной период начала вакцинации (до 6 мес жизни / с 7 до 12 мес / старше 1 года);
- выбранная тактика иммунизации (массовая/группы риска);
- одновременность АКДС-иммунизации (есть указание на повышение иммуногенности ПКВ) [24].

Фактическая эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики демонстрирует реально достигнутые результаты применения вакцины, оцениваемые при непрерывно текущем эпидемиологическом надзоре за инфекционным процессом. Анализируя эффективность вакцинопрофилактики важно оценивать основные эпидемиологические детерминанты, среди которых не только заболеваемость вакцинопредотвратимыми инфекциями, но и уровень смертности, инвалидности, структура заболеваемости по возрасту, социальным характеристикам, тяжести течения заболевания, показатели очаговости, вспышечная заболеваемость, характер многолетней динамики, сезонность и др.

В частности, оценивая эффективность проводимой универсальной вакцинации младенцев против ПИ необходимо обозначить следующие количественные и качественные характеристики, или «конечные точки» эпидемиологического процесса пневмококковой инфекции:

- 1) уровень заболеваемости, вызванной вакцинными штаммами возбудителя / невакцинными штаммами / независимо от возбудителя по поводу:
  - инвазивных пневмококковых заболеваний (бактериемия, менингит, септицемическая пневмония);
  - внебольничной пневмонии;
  - острого среднего отита;
- 2) уровень смертности:
  - от ИПИ;
  - пневмонии;
- 3) уровень носительства вакцинных и невакцинных штаммов пневмококка;
- 4) популяционный эффект: снижение заболеваемости ИПИ во всех возрастных группах (т.е. среди невакцинированных лиц);
- 5) циркуляция антибиотикорезистентных серотипов пневмококка.

Оценка эпидемиологической эффективности ПКВ может проводиться как по анализу результатов снижения заболеваемости той или иной формой пневмококковых инфекций в сравнении с довакцинальной эпохой применения ПКВ в целом, так и в сравнении с периодом после внедрения ПКВ первой генерации (ПКВ7) [34]. Несомненно, наиболее ощутимые результаты определяются в ходе сравнения уровня заболеваемости на фоне внедренной вакцины последнего поколения с тем, который был до применения ПКВ.

### **Экономическая эффективность вакцинопрофилактики**

Выражается в денежных единицах выгоды, полученной в результате предотвращения заболеваемости, инвалидности и смертности с учетом затрат на проведение вакцинальной кампании [26]. В частности, вакцинация, проведенная в США с использованием ПКВ7, привела к снижению общих прямых расходов, связанных с лечением ОСО, на 32,3% (с 1,41 млрд долларов в 1997–1999 гг. до 0,95 млрд долларов в 2004). Составленный в 2011 г. А.В. Рудаковой и соавт. анализ экономической эффективности вакцинации против ПИ прогнозировал экономию бюджетных средств в размере 39,19 млрд рублей. При этом прямые затраты должны были сократиться на 19,69 млрд, а косвенные — на 37,4 млрд рублей за 5-летний период [26].

### Социальная эффективность вакцинопрофилактики

Характеризуется степенью снижения социальной значимости болезни вследствие проведенной иммунизации. Оценивается в благоприятном влиянии на показатели смертности населения и рождаемости, инвалидизации, продолжительности жизни и т.п.

### Популяционный эффект снижения заболеваемости различными клиническими формами ПИ в группе непривитых

Проведение сравнительной эффективности ПКВ, предупреждающих развитие пневмококковой инфекции, должно выполняться путем прямого сравнения сопоставимых показателей, поскольку каждый из них оказывает влияние на иммуногенность вакцины, и при разных «заданных условиях» результаты анализа будут являться ошибочными:

- схема вакцинации (попарно по схемам 3+1 с 3+1; 2+1 с 2+1; 3+0 с 3+0);
- история предшествовавшей вакцинации против пневмококковой инфекции;
- возрастная структура вакцинируемого контингента;
- сходная территория с учетом преимущественной циркуляции определенных штаммов возбудителя.

Кроме того, ограничивающее влияние на конечный эффект вакцинации оказывает ряд значимых факторов:

- низкий охват профилактическими прививками;
- несвоевременное начало вакцинации;
- отсутствие догоняющей иммунизации;
- непродолжительный период проводимой программы вакцинации;
- низкий уровень проводимого эпидемиологического мониторинга за инфекцией (обоснованность отбора случаев заболевания, длительность эпиднадзора до и после начала вакцинации).

Учитывая такое разнообразие действующих факторов и продолжительный опыт универсальной вакцинации ПКВ в мире, накоплены внушительные результаты различного рода исследований эффективности иммунизации. Вследствие этого практически невозможно систематизировать их в одном обзорном документе.

### ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ПНЕВМОКОККОВЫХ КОНЬЮГИРОВАННЫХ ВАКЦИН

Эксперты ВОЗ и ЮНИСЕФ еще в 2007 г. рекомендовали включить пневмококковые конъюгированные вакцины в национальные графики иммунизации всех стран, учитывая значимое бремя вызванных пневмококком заболеваний в смертности от вакцинопредотвратимых инфекций детей младше пятилетнего возраста, растущий уровень антибиотикорезистентности возбудителя и доказанную эффективность ПКВ7. При этом подчеркивалось, что максимальный защитный эффект будет достигнут при рутинной вакцинации всех детей в возрасте до 2 лет, а не только пациентов групп риска [6].

### Начало эпохи пневмококковых конъюгированных вакцин

Первая конъюгированная пневмококковая вакцина, включавшая 7 наиболее эпидемиологически значимых серотипов пневмококка (вакцина *Превенар* производства Wyeth/Pfizer, США), начала применяться в мире с 2000 г. и к 2010 г. уже накопила более чем 10-летний опыт использования. ПКВ7 имела важные преимущества перед 23-валентной полисахаридной пневмококковой

вакциной (ППВ23): иммуногенность у детей раннего возраста, формирование Т-зависимого иммунного ответа, формирование популяционного эффекта среди невакцинированных лиц.

Значимое падение уровня заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями, а также достоверно значимое снижение уровня заболеваемости другими формами ПИ связано, несомненно, с внедрением ПКВ7 в рутинные схемы педиатрической иммунизации развитых стран мира в начале 2000-х годов (табл. 4) [35–38].

Эффективность внедрения универсальной программы иммунизации ПКВ7 на территории разных стран мира установлена по всем перечисленным характеристикам. В Канаде в течение первых 2 лет включения вакцинации в национальный календарь профилактических прививок по схеме 2+1 отмечено снижение инцидентности ИПИ на 71% среди младенцев второго полугодия жизни и на 61,4% в общей группе детей до 18 лет. В Дании при такой же схеме вакцинации уровень заболеваемости ИПИ уже через 1 год после ее внедрения снизился на 57% у детей от 0 до 2 лет жизни. В Норвегии при тех же условиях частота ИПИ снизилась на 52%. Внедрение схемы вакцинации ПКВ7 3+1 в Испании уже через 1 год способствовало снижению заболеваемости на 64,3% у детей до 12 мес, на 39,7% — у детей до 24 мес и на 37,5% — у детей до 60 мес жизни. Кроме того, снизилась распространенность выделения пенициллинрезистентных штаммов пневмококка у детей до пятилетнего возраста. В Великобритании заболеваемость ИПИ за пери-

**Таблица 4.** Частота инвазивных форм пневмококковых инфекций (на 100 тыс. населения) в странах Западной Европы до и после применения ПКВ7

**Table 4.** The incidence of invasive forms of pneumococcal infections (per 100,000 population) in Western European countries before and after administration of PCV7

Страны	Период до ПКВ7	Период после ПКВ7
Дания:		
<2 лет	55,1 (2000–2007)	25,9 (2008–2010)
>65 лет	65,5	60
Франция:		
<2 лет	30,3 (2001–2002)	24,6 (2008–2009)
>64 лет	27,7	31,1
Ирландия, независимо от возраста		
	9,5 (2008)	7,6 (2011)
Норвегия:		
<2 лет	77,0 (2005)	20,0 (2010)
Независимо от возраста	23,0	15,0
Швейцария:		
<2 лет	27,1 (2002–2005)	20,6 (2010)
>65 лет	42,1	35,2
Германия:		
<2 лет	7,7 (1997–2001)	4,1 (2010)
>2 лет	12,7	9,4
Испания (Наварра):		
<5 лет	87,1 (2001–2003)	60,7 (2004–2009)
>65 лет	33,6	32,5

од проведения массовой иммунизации младенцев ПКВ7 с 2006 по 2010 г. снизилась с 16,1 (2000–2006 гг.) до 10,6 на 100 тыс. (2009–2010 гг.) и в целом сократилась на 34% [29]. В США к 2007 г. в результате внедрения вакцинации ПКВ7 с 2000 г. падение заболеваемости ИПИ, вызванными любыми штаммами пневмококка, среди младенцев младше 5 лет жизни составило 76%, а ИПИ, вызванные вакцинными серотипами пневмококка, не регистрировались вовсе [30].

Помимо прямых эффектов воздействия универсальной вакцинации детей раннего возраста зарегистрировано положительное влияние на заболеваемость инвазивными формами ПИ среди не привитых взрослых. Подобный эффект групповой защиты (популяционный эффект) может объясняться прерыванием эпидемиологической цепи передачи возбудителя от привитого младенца к окружающим его родным и близким. В частности, результатом массовой иммунизации детей раннего возраста на территории США в период 1998–2007 гг. стало снижение частоты случаев ИПИ, вызванных любым серотипом, среди взрослых в возрасте от 20 до 39 лет на 41%, на 20% — среди лиц 40–64 лет, на 31% — среди пожилых людей 65 лет и старше [39].

#### Эволюция серотипового спектра возбудителей пневмококковых заболеваний и совершенствование конъюгированных вакцин

Широкое применение ПКВ7 в программах массовой рутинной иммунизации детей первых 2 лет жизни способствовало вытеснению из циркуляции вакцинных серотипов пневмококка. Параллельно с этим происходил рост заболеваемости, вызванной серотипами пневмококка, не входившими в состав ПКВ7, так называемый эффект замещения. Например, в Мадриде в 2007–2009 гг. 95,5% случаев ИПИ были вызваны не-ПКВ7 серотипами, среди

которых наибольшую долю составлял серотип 19А, ответственный за 31% случаев менингитов пневмококковой этиологии еще до начала массовой вакцинации детей ПКВ7 [40].

Проведенный обзор результатов исследований эффективности ПКВ7 с января 2010 по май 2015 г., опубликованный в Medline и на национальных сайтах, подтверждает, что заболеваемость ИПИ вакцинными серотипами стала очень низкой во всех возрастных группах, практически с ликвидацией среди детского населения, особенно в государствах с высоким охватом вакцинацией, таких как Бельгия, Дания, Франция, Норвегия и Великобритания [35]. Однако, после применения ПКВ7 эпидемиология пневмококковых заболеваний значительно изменилась: наиболее часто стали встречаться невакцинные серотипы, в первую очередь 19А, 7F, 3 и 1.

#### ХАРАКТЕРИСТИКА ПНЕВМОКОККОВЫХ КОНЪЮГИРОВАННЫХ ВАКЦИН СЛЕДУЮЩИХ ПОКОЛЕНИЙ

Процесс совершенствования технологии производства вакцин против ПИ постоянно продолжается. В настоящее время лицензированы две пневмококковые конъюгированные вакцины — 10- и 13-валентная (ПКВ10 и ПКВ13; табл. 5), а также ряд пневмококковых конъюгированных вакцин (11-, 12-, 15- и 20-валентная ПКВ) находится на разных стадиях клинических исследований.

Используемые в настоящее время ПКВ вакцины расширенной валентности включают те же серотипы пневмококка, что и ПКВ7, с добавлением значимых с эпидемиологической точки зрения серотипов — 1, 5, 7F (в составе ПКВ10) и 1, 5, 7F, 3, 6А и 19А (в составе ПКВ13).

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы ПКВ10 и ПКВ13 [41, 42].

**Таблица 5.** Основные характеристики и отличия ПКВ10 и ПКВ13 [41, 42]

**Table 5.** Key features and differences of PCV10 and PCV13 [41, 42]

Параметры	ПКВ10	ПКВ13
Серотипы / Количество	1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F, 23F 10	1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F, 19А, 23F 13 (дополнительно серотипы 3, 6А и 19А)
Количество полисахарида по серотипам	7 полисахаридов в количестве 1 мкг и 3 полисахарида в количестве 3 мкг (4, 18С и 19F)	12 полисахаридов в количестве 2,2 мкг и 1 полисахарид — 4,4 мкг (6В)
Белок-носитель	Протеин D нетипируемой <i>Haemophilus influenzae</i> . Столбнячный анатоксин (18С). Дифтерийный анатоксин (19F)	Белок CRM <sub>197</sub>
Код АТХ	J07AL52	J07AL02
Возрастные показания	С 6 нед жизни до 5 лет	С 2 мес жизни и далее без ограничения по возрасту
Схема вакцинации в возрасте 2–5 лет	2 дозы	1 доза
Доказанная эффективность у пациентов особых групп и с сопутствующей патологией	<ul style="list-style-type: none"> <li>Серповидно-клеточная анемия</li> <li>Недоношенные дети</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Серповидно-клеточная анемия</li> <li>ВИЧ-инфекция</li> <li>Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток</li> <li>Недоношенные дети</li> <li>Пожилые люди</li> <li>Привитые ранее ППВ23</li> </ul>
Доказательства дополнительных эффектов	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тенденция снижения носительства</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Формирование популяционного эффекта</li> <li>Снижение носительства вакцинных серотипов</li> <li>Уменьшение распространенности антибиотикоустойчивых серотипов</li> </ul>

ПКВ10 и ПКВ13 не содержат консерванта, их хранение рекомендуется при температуре 2–8 °С. Профили безопасности ПКВ10 и ПКВ13 рассматривались многочисленными национальными регулирующими органами в ходе лицензирования [24]. Накоплены обширные постмаркетинговые данные наблюдения за безопасностью ПКВ10 и ПКВ13, и обе вакцины оцениваются как имеющие хороший профиль безопасности. На сегодняшний день общемировой опыт использования ПКВ составил более 249 млн доз для 10-валентной и свыше 1 млрд доз для 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. При этом не было зарегистрировано случаев тяжелых анафилактических реакций или смертельных исходов вследствие применения данного типа прививок.

ПКВ10 и ПКВ13 показаны для профилактики пневмококковой инфекции, вызванной вакцинными серотипами возбудителя. В экспертном заключении ВОЗ указывается на отсутствие данных по взаимозаменяемости ПКВ [6]. На основании функциональных и качественных характеристик, включая указанные в инструкции по применению, можно утверждать, что ПКВ10 и ПКВ13 значительно различаются [41, 42].

Согласно позиции ВОЗ, субстанции, отнесенные к одному 4-му уровню по коду АТХ<sup>2</sup>, нельзя считать фармакотерапевтически эквивалентными, поскольку они могут отличаться по механизму и эффекту действия, лекарственным взаимодействиям и развивающимся побочным реакциям.

Важным отличием ПКВ являются используемые белки-носители. В ПКВ13 в качестве белка-носителя используется только белок CRM<sub>197</sub>, являющийся нетоксичной генетически модифицированной формой дифтерийного анатоксина. В инструкции ПКВ13 есть сведения об отсутствии данных о взаимозаменяемости с пневмококковыми вакцинами с другими белками-носителями [41]. ПКВ10 содержит несколько белков-носителей: 10 полисахаридов пневмококка (серотипы 1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F) конъюгированы с D-протеином нетипируемой *Haemophilus influenzae*, серотип 18С — со столбнячным анатоксином, серотип 19F — с дифтерийным анатоксином [42]. Несмотря на наличие в качестве белка-носителя в составе ПКВ10 белка нетипируемой гемофильной палочки, в последней редакции инструкции ПКВ10, зарегистрированной в Евросоюзе, четко сказано, что недостаточно доказательств того, что ПКВ10 защищает от нетипируемой гемофильной палочки [42]. Метаанализ 2016 г. (по итогам трех исследований с участием 1000 детей) определил отсутствие влияния вакцинации ПКВ10 на носительство нетипируемой гемофильной палочки в течение 4 мес после последней дозы первичной трехдозовой серии иммунизации [31]. Исследование, выполненное в Нидерландах, также показало отсутствие влияния ПКВ10 на снижение уровня колонизации носоглотки нетипируемой гемофильной палочкой [32].

Последствия введения бустерной дозы ПКВ10 после первичной вакцинации двумя дозами ПКВ13 была изучена в 2016 г. [33]. В отношении 8 серотипов из 10 были получены эквивалентные иммунные ответы в группе ПКВ10 в сравнении с группой ПКВ13. Тем не менее, хотя и наблюдался некий прирост антител к серотипам 6А и 19А (не входящими в состав ПКВ10), спустя 1 мес после ревакцинации их концентрация и функциональная активность была существенно ниже в группе, получившей ревакцинацию ПКВ10, в сравнении с детьми, полно-

стью вакцинированными ПКВ13. Также в группе ПКВ13 концентрация и активность антител к серотипу 3 были существенно выше, чем в группе, получившей ревакцинацию ПКВ10.

На основании вышеперечисленного, становится понятно, что в случае начала первичной иммунизации одной вакциной, рекомендуется закончить весь курс прививок тем же препаратом [6, 41, 42].

Значительным преимуществом ПКВ13 является возможность ее эффективного и безопасного использования среди людей различных возрастных категорий, а также у широкого круга пациентов, страдающих различными формами хронических заболеваний [41].

### **Эволюция серотипового пейзажа пневмококковой инфекции при использовании конъюгированных вакцин следующих поколений**

Переход с ПКВ7 на ПКВ10 и ПКВ13 в 2009–2011 гг. привел к быстрому изменению серотипового пейзажа: в странах, использующих ПКВ13, наблюдалось значительное снижение серотипов 19А, 7F, 1 и 6А, в то время как в странах, использующих ПКВ10, произошел рост заболеваемости, вызванной серотипами 19А и 3. За трехлетний период использования ПКВ13 в США удалось зафиксировать снижение заболеваемости, в первую очередь за счет серотипа 19А (сокращение составило 76%), случаев ОСО и мастоидита, вызванных вакцинными штаммами [43]. Предполагается, что высокие уровни защитных специфических антител, достигнутые в результате иммунизации ПКВ13, оказывают значимое влияние на уровень носительства серотипа 19А как среди вакцинированных младенцев, так и в группе непривитых, предупреждая при этом передачу возбудителя и сокращая новые случаи ИПИ среди населения в целом. В Северном Тайване применение ПКВ13 в рамках национальной программы иммунизации в течение 3 лет способствовало снижению случаев пневмококковой инфекции, главным образом путем 80% сокращения дополнительных серотипов ПКВ13 [44]. В настоящее время в странах, применяющих ПКВ13, наиболее часто выделяются пневмококки 24F, 22F, 8 и 15А, а в государствах, использующих ПКВ10, серотиповой спектр ИПИ представлен в основном серотипами 19А и 3.

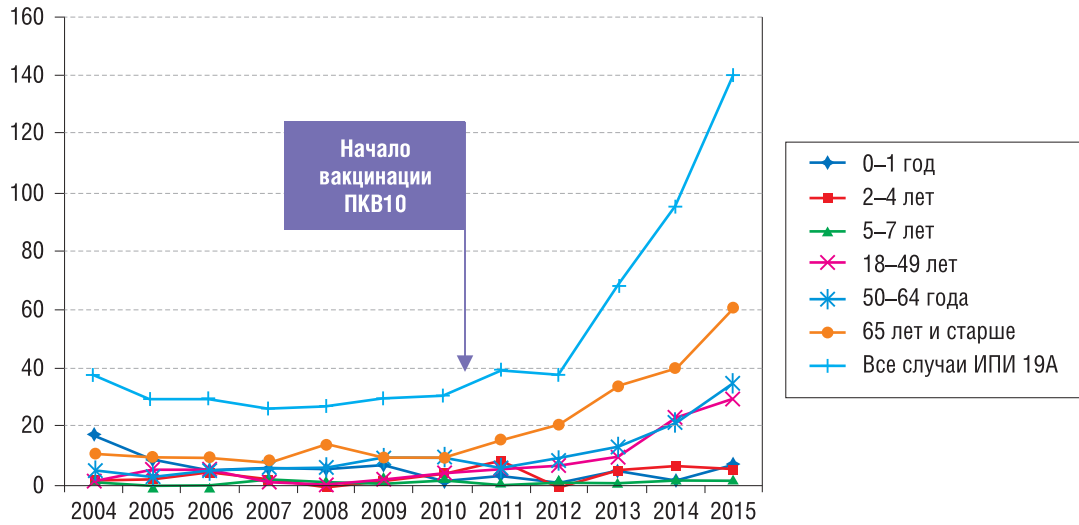
Серотип 19А стал активно проявляться как ведущий возбудитель инвазивных и неинвазивных инфекций у детей преимущественно в странах, использовавших ПКВ7 в ходе рутинной вакцинации. Однако, он также встречался и в странах без массовой иммунизации против пневмококка — в России, Китае, Индии. Следует отметить также высокий потенциал развития устойчивости к антибактериальным препаратам у данного серотипа [45]. Серотип 19А относится к той же серогруппе, что и серотип 19F. Последний до сих пор встречается и при носительстве, и как возбудитель инвазивных и неинвазивных инфекций даже в странах с многолетними успешными программами пневмококковой вакцинации. Стереохимия полисахаридов капсулы 19А значительно отличается от таковой у 19F [46]. Возможно, этим объясняется феномен нефункциональности перекрестно реагирующих антител к серотипу 19F в отношении серотипа 19А. Еще на примере ПКВ7 было показано, что, несмотря на наличие достаточно высокой концентрации перекрестных антител к 19А, полученных за счет введения вакцины, содержащей лишь 19F, эти антитела не ведут к оптимальному опсонифагоцитозу. Аналогичные

<sup>2</sup> Анатомо-терапевтическо-химическая классификация — международная система классификации лекарственных средств.



**Рис. 2.** Динамика уровня заболеваемости ИПИ, вызванными невакциным серотипом 19А, в Финляндии [50]

**Fig. 2.** The dynamics of the incidence of IPI caused by non-vaccine serotype 19A, Finland [50]



Примечание. ИПИ — инвазивные формы пневмококковых инфекций.

Note. IPI — invasive forms of pneumococcal infections (IPI).

результаты были получены и для ПКВ10, пусть и с двукратным нарастанием титра опсонофагocитарной активности по сравнению с ПКВ7 [24, 33, 47]. Некоторыми авторами определен серологический коррелят защиты против ИПИ, вызываемых серотипом 19А, на уровне 1,0 мкг/мл, не достигаемый при иммунизации ПКВ10 [48]. Клиническими проявлениями этого иммунологического феномена стали случаи вакцинальной неудачи, отсутствие снижения или увеличение носительства серотипа 19А, рост заболеваемости ИПИ сначала в когорте непривитых (рис. 2), а затем и в когорте подлежащих вакцинации в странах, применявших вакцины, не содержащие в своем составе полисахарид серотипа 19А (ПКВ7 и ПКВ10) [49, 50].

В частности, в Финляндии среди случаев лабораторно подтвержденных пневмококковых инфекций в 2015 г. выделены такие невакцинные серотипы, как 3 (17,8% случаев), 19А (19,1%) и 22F (9,7%) [49]. Об отсутствии значимого влияния ПКВ10 на уровень носительства 6А и 19А сообщается в наблюдениях из Кении,

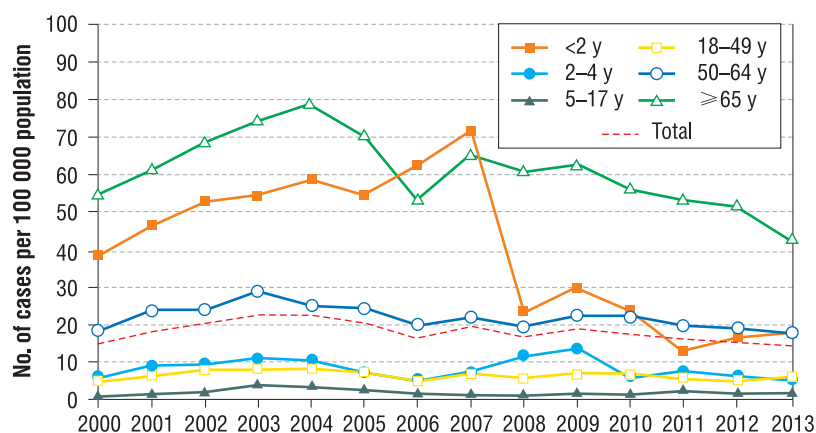
Нидерландов, Финляндии [51–53], на частоту выделения 19А при ИПИ — из Бразилии и Новой Зеландии [48, 54].

Результаты крупнейшего популяционного когортного исследования вакцинации ПКВ7 и ПКВ13, проведенного в Дании, с использованием аналитического обзора результатов эпидемиологического наблюдения за пневмококковыми заболеваниями и данных информационной системы государственной регистрации заболеваемости и причин смертности свидетельствуют о значительном успехе внедрения конъюгированных вакцин в национальную программу иммунизации в период начиная с довакцинальной эпохи (2000) и до широкого применения ПКВ13 (2013) [55]. В частности, подтверждено снижение уровня ИПИ в общей популяции на 21%, в потенциально вакцинируемой группе детей младше 2 лет сокращение ИПИ оказалось еще более значимым — 71% (рис. 3).

Общий уровень заболеваемости лабораторно подтвержденным пневмококковым менингитом также

**Рис. 3.** Частота инвазивных форм пневмококковых инфекций, вызванных вакцинными и невакцинными серотипами в Дании в различных возрастных группах в условиях применения ПКВ7 и ПКВ13 (в 2000–2013 гг.) на 100 тыс. населения [55]

**Fig. 3.** The incidence of invasive forms of pneumococcal infections caused by vaccine and non-vaccine serotypes in different age groups after vaccination with PCV7 and PCV13 (in 2000–2013) per 100,000 population in Denmark [55]



Примечание. Внедрение в рутинный график иммунизации ПКВ7 в 2007 г.; внедрение ПКВ13 в 2011 г.

Note. Introduction of PCV7 in the routine immunization schedule in 2007; introduction of PCV13 in 2011.

сократился в среднем на 1/3, причем наиболее значимо среди детей до 2 лет жизни [55]. В Дании в результате последовательного внедрения ПКВ в национальную программу иммунизации с 2000 по 2013 г. наряду со значительным снижением уровня заболеваемости ИПИ среди детей младше 2 лет значительно сократились показатели заболеваемости в других возрастных группах [55]. Так, среди взрослого населения в возрасте 18–49 лет средний уровень заболеваемости ИПИ снизился с 7,1 на 100 тыс. в 2000–2007 гг. до 5,7 в 2011–2013, среди лиц 50–64 лет — с 23,6 до 19,0 на 100 тыс. соответственно, и наиболее заметно среди пожилого населения старше 65 лет — с 65,5 до 49,4 на 100 тыс. населения. Кроме того, отмечено и снижение уровня смертности от ИПИ в течение первых 30 дней болезни за период применения ПКВ (2000–2013 гг.) на 28% — с 3,4 до 2,4 на 100 тыс. (см. рис. 2) [55].

Замена ПКВ7 на ПКВ13 в 2010 г. в Великобритании привела к дальнейшему сокращению ИПИ до 6,85 на 100 тыс. в 2013–2014 гг., что составило 56% общего снижения заболеваемости ИПИ по сравнению с довакцинальным уровнем [56]. По данным на 2013–2014 гг., более 70% всех случаев ИПИ были связаны с серотипами, не входящими в состав ПКВ13 [56].

За период проведения в США регулярной универсальной иммунизации вначале с использованием ПКВ7 и дальнейшим переходом на ПКВ13 уровень бактериемии, вызванной пневмококком, значимо сократился (на 95,3%) и упал с 74,5 до 10–3,5 на 100 тыс. детского населения [7].

Важно отметить, что популяционный эффект наблюдается только в странах, обеспечивающих высокий охват вакцинацией и четкое следование рекомендованной схеме иммунизации, — в США, Великобритании, Дании. В странах с неоптимальным соблюдением графика иммунизации популяционный эффект либо развивается позже (Германия), либо относительно мало выражен (Чехия и Словакия).

Степень эффективности вытеснения вакцинных штаммов предположительно зависит не только от охвата вакцинацией, но и от времени проведения массовой иммунизации. Так, во Франции, Норвегии и Швейцарии через 1–2 года внедрения ПКВ13 в рутинный график иммунизации распространенность ИПИ, связанных с вакциносpezifическими серотипами, составляла 42–62%, тогда как в Великобритании через 4 года использования ПКВ13 — только 21% [47].

Таким образом, процесс замещения вакцинных серотипов невакцинными порождает необходимость постоянного эпидемиологического мониторинга серотипового пейзажа пневмококка, а также заставляет модернизировать состав пневмококковых конъюгированных вакцин в соответствии с меняющимися условиями эпидемического процесса. Замещение серотипов более заметно среди невакцинированного взрослого населения в возрасте старше 65 лет. Изменение соотношения серотипов пневмококка происходит с течением времени естественным путем, но также зависит от ряда факторов — эффективной массовой вакцинации; широкого применения антибиотиков; приобретения возбудителем свойств, определяющих инвазивность или носительство возбудителя; изменения типа капсулы пневмококка, его клональной экспансии.

## ВЫБОР ПНЕВМОКОККОВОЙ КОНЪЮГИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ УНИВЕРСАЛЬНОЙ СХЕМЫ ИММУНИЗАЦИИ МЛАДЕНЦЕВ

По данным на октябрь 2017 г., 141 из 194 стран на планете (73%) используют пневмококковые конъюгированные вакцины в рутинных графиках иммунизации; 18 государств (33%), не применяющих ПКВ в настоящее время, планируют сделать это к 2020 г. [34, 57]. В рамках рутинного графика иммунизации ПКВ применяют 129 государств (72%), 5 из них — только в группах риска и 5 — в поднациональном использовании [57]. Часть государств получают ПКВ в качестве помощи общественных организаций, например, с поставками ГАВИ<sup>3</sup>, основной целью которого является повышение доступности вакцин для детей в экономических неразвитых государствах.

Достоверных данных, подтверждающих значимые преимущества той или иной схемы иммунизации (2+1, 3+1, 3+0), на данный момент нет, поэтому, согласно рекомендациям ВОЗ [6, 34], может применяться любая из перечисленных. Однако признается значимость бустерной дозы вакцины, которая способствует более выраженному снижению носительства вакцинных серотипов и уровня ИПИ, а также обеспечивает длительный иммунный ответ и повышает его эффективность в отношении отдельных штаммов пневмококка (например, серотипа 1) [6]. В настоящее время продолжается накопление и анализ результатов исследований, направленных на установление наиболее эффективной схемы прививок против пневмококковой иммунизации в условиях массовой иммунизации. Уже сейчас становится понятным, что при высоком охвате профилактическими прививками уровень снижения заболеваемости при использовании различных схем иммунизации практически сопоставим [4, 6].

Большинство стран, использующих ПКВ благодаря ГАВИ, применяют схему вакцинации 3+0, лишь в 7 государствах (Армения, Непал, Грузия, Кыргызстан, Молдавия, Монголия и Узбекистан) младенцев прививают по схеме 2+1 [57].

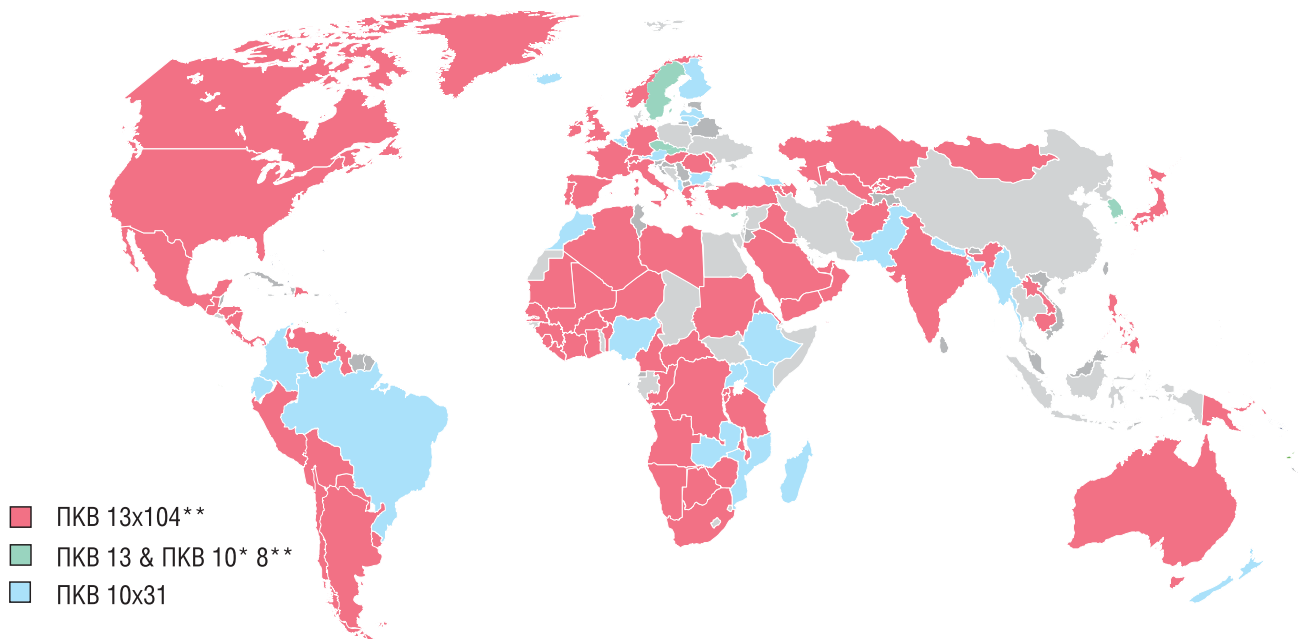
Выбор типа вакцины (ПКВ10, ПКВ13, ПКВ10/ПКВ13) и схемы иммунизации зависит от эпидемиологических особенностей региона, экономических возможностей государства и ряда других факторов. При принятии решения о выборе пневмококковой конъюгированной вакцины для проведения универсальной иммунизации младенцев в каждом государстве проводится эпидемиологический мониторинг, оценивающий серотиповый спектр циркулирующего возбудителя. Согласно экспертному мнению ВОЗ, при планировании использования пневмококковых вакцин на национальном уровне необходимо принимать во внимание местную и региональную оценку бремени болезни, распространение серотипов возбудителя в различных возрастных группах. ВОЗ рекомендует получение данных о спектре циркулирующих штаммов пневмококков как вызывающих заболевания, так и среди здоровых носителей как минимум за 2 года до и в течение 5 лет после внедрения ПКВ в схемы универсальной иммунизации младенцев [6].

При изучении спектра циркулирующих серотипов в разных странах (Китай, Алжир, Испания, Таиланд, Корея, Саудовская Аравия и др.) подтверждено, что

<sup>3</sup> Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации (от Global Alliance for Vaccines and Immunization) — международная организация, объединяющая государственный и частный капитал с целью снабжения беднейших стран мира детскими вакцинами.

**Рис. 4.** Распределение стран мира по выбору ПКВ [57, 65]

**Fig. 4.** Distribution of countries by choice of PCV in the world [57, 65]



спектр серотипов, перекрываемых ПКВ13, существенно шире, чем ПКВ7 и ПКВ10 [58–64]. По данным применения ПКВ13 в Великобритании среди детей до пятилетнего возраста, серотиповой спектр возбудителя, вызывающего менингит, смертельные исходы и случаи со значимым падением показателей качества жизни вследствие перенесенного ИПИ, перекрывались ПКВ10 на 39; 19 и 28%, тогда как ПКВ13 — на 65; 67 и 66% соответственно [22].

В мировом масштабе число государств, имеющих на своем рынке возможность использования обеих вакцин, примерно сопоставимо: вакцинация ПКВ10 одобрена в 125 странах, ПКВ13 — в 158, однако количество стран, использующих в национальных программах иммунизации для массовой вакцинации младенцев ПКВ с большим числом серотипов пневмококка, значительно преобладает (рис. 4). ПКВ13 включена в рутинные графики прививок 101 страны мира, тогда как ПКВ10 — в 33 государствах; одновременно используются ПКВ10 и ПКВ13 в 7 странах мира [4, 57, 65]. Из стран ГАВИ ПКВ13 используют 44 страны, ПКВ10 — 18.

Внедрение вакцинации против пневмококковой инфекции в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации определено изменениями в Законе № 157 «О вакцинопрофилактике» и приказом № 125н от 21 марта 2014 г. Внедрение ПКВ в России произошло позже, чем в развитых государствах и даже ряде стран с низким уровнем развития экономики [66]. Для обеспечения массовой иммунизации младенцев используется вакцина ПКВ13 по схеме 2+1 с первичной иммунизацией в 2 и 4,5 мес и ревакцинацией в 15 мес жизни. С 2014 г. в России на основании эпидемиологических данных и фармакоэкономической оценки используется ПКВ13.

В Российской Федерации выбор ПКВ13 для применения в рамках национального календаря профилактических прививок связан в первую очередь с преимуществом покрытия циркулирующих серотипов пневмококка на разных территориях нашей страны (табл. 6, 7).

На территории Российской Федерации оценка серотипового пейзажа пневмококков проводилась уже в начале 90-х годов XX века в работах проф.

Л.К. Катосовой и В.К. Таточенко. В последнем десятилетии благодаря совместной работе научно-исследовательских коллективов разной ведомственной принадлежности при поддержке Министерства здравоохранения, Роспотребнадзора России стала выстраиваться система надзора за пневмококковыми инфекциями. С 2006 г. ведется надзор за пневмококковыми менингитами в структуре гнойных бактериальных менингитов, а с 2010 г. проводятся многоцентровые эпидемиологические исследования инвазивных (менингитов, бактериемии, тяжелых пневмоний) и неинвазивных (пневмоний, ОСО) пневмококковых инфекций и носительства пневмококков в носоглотке у детей первых 5 лет жизни. Основными лабораториями, которые проводят серотипи-

**Таблица 6.** Покрытие серотипов пневмококков, циркулирующих на территории РФ, пневмококковыми конъюгированными вакцинами последней генерации, %

**Table 6.** Coverage of serotypes of pneumococci circulating in the Russian Federation by the pneumococcal conjugate vaccines of the latest generation, %

Клинические формы пневмококковых заболеваний	ПКВ10	ПКВ13
ИПИ	67 [67]	75 [67]
Инвазивные пневмонии	57,1 [68]	71,4 [68]
Менингит	76,5 [68] 67 [69]	76,5 [68] 76 [69]
Острый средний отит	68 [67] 69,2 [68] 65,8 [11] 68,9 [70]	87 [67] 79 [68] 91,6 [11] 89,2 [70]
Носительство	59,8 [11, 71] 64,2 [11]	78,0 [11, 71] 94,5 [11]
Итого	41–78,5 [72]	66,2–90,4 [72]

**Таблица 7.** Доля серотипов 3, 6А, 19А на территории Российской Федерации при различных формах пневмококковой инфекции  
**Table 7.** The share of serotypes 3, 6A, 19A in the Russian Federation associated with various forms of pneumococcal infection

Форма заболеваний	Доля серотипов 3, 6А, 19А
Пневмококковые менингиты	Среди всех возрастных групп населения (Москва, 1980–2012): серотип 3 — 15%; 6А — 4,5%; 19А — 3%. Среди детей (РФ в целом): серотип 6А — 18,2%; 19А — 16,2%; 3 — 10,3%
Инвазивные пневмонии	Среди детей: серотип 3 — 14,3%. Среди взрослых: серотип 3 — 20,6%; 6А/В/С — 13,8%
Острые средние отиты	Серотип 3 — 10,2–18,5%; 6А — до 5,6%; 19А — 3,2–15,5%

рование пневмококков в России, являются ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва), ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ (Москва), ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России (Санкт-Петербург), «НИИ антимикробной химиотерапии» (Смоленск), действующие как дозорные центры. Эпидемиологический мониторинг включает также Брянск, Воронеж, Ярославль, Волгоград, Казань, Уфу, Екатеринбург и Свердловскую область, Тюмень, Ханты-Мансийск, Пермь, Челябинск, Новокузнецк, Новосибирск, Томск, Иркутск, Красноярск, Хабаровск, Владивосток, Анадырь, Ставрополь, Барнаул и Мурманск.

В целом серотиповой пейзаж пневмококковой инфекции у детей и взрослых при заболеваниях и носительстве в России совпадает с таковым в других странах мира. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в России, серотиповой пейзаж пневмококков, вызывающих менингиты, тяжелые пневмонии и ОСО у детей первых 5 лет жизни, перекрывается 13-валентной вакциной на 76; 86 и 94% соответственно [11, 69]. Согласно данным исследования, проведенного в Москве в 2010–2011 гг., сравнение серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от носителей, выявило совпадение спектра с серотипами, входящими в состав ПКВ: на 64,2% для ПКВ10 и на 94,5% для ПКВ13 [5]. У детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями, наблюдаемых в НЦЗД РАМН в 2010 г., ведущими патогенами являлись следующие штаммы пневмококка: 19 (19А+19F; 20%), 23F (16%), 6А/6В и 9V (по 12% каждый) [11]. Проведенное в Москве проспективное исследование серотипов пневмококков, выделенных из жидкости среднего уха у пациентов с ОСО, позволило установить наиболее часто встречающиеся серотипы 23F (11,1%), 19F (30%), 6В (16,7%) и 3 (11,1%) [73]. Серотипирование изолятов из жидкости среднего уха при ОСО, выполненное ретроспективно в 18 городах России, продемонстрировало лидирующие этиологические штаммы пневмококков — 19А и 19F (по 15,5% каждый) [74]. Многоцентровое исследование, проведенное в 8 городах России, позволило определить значимое преимущество ПКВ13 по охвату серотипов: различия в охвате составили до 23% [72]. До внедрения вакцинации против пневмококковой инфекции в рутинный график иммунизации особенностью ситуации в России являлся высокий удельный вес серотипа 3 в структуре инвазивных и неинвазивных форм пневмококковых заболеваний (а именно ОСО); серотип 3 обуславливал до 11–14% случаев (3,6–18,5%) [72]. Наиболее распространенными в целом по России были такие серотипы, как 6В, 14, 19F и 23F. Кроме того, наиболее встречающимся в циркуляции всех возрастных групп был отмечен серотип 19А (2,2–15,5%), характеризующийся высоким потенциалом устойчивости к антибиотикам [72].

### ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Перед внедрением вакцинации против пневмококковой инфекции в Национальный календарь профилактических прививок России в 2014 г. прогнозировались сложности в оценке истинной эффективности в течение первых 5 лет проводимой вакцинопрофилактики. Однако, первыми результатами успеха от применения прививки против пневмококка стала наметившаяся уже в 2014 г. тенденция снижения младенческой смертности от пневмонии с достоверно значимым ее снижением, продолжившимся в 2016 г. и составившим 41% в целом в течение последних 2 лет [75].

Подобная картина снижения смертности от пневмонии за последние 2 года внедрения иммунизации против пневмококковой инфекции характерна и для популяции в целом. Неустойчивый уровень показателя в период 2011–2014 гг. сменился стойким сокращением смертности на 10,6% ежегодно в 2015 и 2016 гг.

В первой половине 2017 г. тенденция сокращения заболеваемости пневмонией продолжилась. В структуре младенческой смертности за первые 2 мес 2017 г. пневмония стала встречаться реже на 16,9% по сравнению с тем же периодом 2016 г., а среди населения в целом снижение смертности от пневмонии составило 20,5% [76].

По данным анализа ведущих патогенов пневмонии на территории различных регионов РФ, на долю пневмококка приходится до 80% случаев среди заболевших детей младше 5 лет. Кроме того, в 88% случаев пневмококк являлся возбудителем наиболее тяжелых форм пневмонии, осложненных эмпиемой плевры.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в результате повсеместного применения ПКВ, необходимо обозначить основные проблемы, затрудняющие дальнейшую результативность иммунизации против ПИ, требующие решения в ближайшее время.

### Выбор схемы и своевременность универсальной иммунизации

Эффективность в снижении уровня носительства вакцинных штаммов для разных графиков вакцинации варьирует, но для схемы 2+1 имеет более значимое снижение. Доказательства эффективности ПКВ в отношении пневмококковой пневмонии и эмпиемы плевры представлены только для схемы 2+1. При сравнительной оценке иммуногенности после введения ревакцинации ПКВ предпочтительным оказался график 2+1, особенно в отношении серотипов 6А и 19А (кроме 14-го) [34].

Важно своевременное (в соответствии с национальным календарем не позднее 2 мес жизни) начало иммунизации против пневмококковой инфекции и четкое



соблюдение рекомендованной схемы вакцинации, так как это позволяет не только «перекрыть» окно уязвимости ребенка для инвазивных и неинвазивных форм инфекции с 6 мес жизни в связи с потерей пассивного материнского иммунитета, но и препятствовать раннему формированию носительства пневмококка. Перенос начала иммунизации на более поздние сроки (во втором полугодии жизни) формирует риск развития заболеваний пневмококковой природы и снижения индивидуальной эффективности иммунизации.

По данным обзора литературы, проведенного Ron Dagan и соавт., своевременно начатая вакцинопрофилактика ПИ среди младенцев первого полугодия жизни позволяет снизить уровень общей заболеваемости ОСО и тяжелых рецидивирующих форм хронических инфекций. Установлено, что носительство пневмококка способствует колонизации других видов бактерий на слизистой оболочке носоглотки и обнаруживается уже в возрасте 6–36 мес жизни [19, 77]. Первый эпизод ОСО чаще всего имеет пневмококковую этиологию, и в дальнейшем запускает череду рецидивов заболевания, вызванных другими патогенами [19, 20, 77]. В частности, частота ОСО пневмококковой этиологии достигает максимума в возрасте 12 мес жизни, тогда как ОСО, вызванный нетипируемой гемофильной палочкой (*NTHi*), развивается значительно позже — в возрасте 20 мес [20]. Таким образом, вакцинация против пневмококковой инфекции должна проводиться в период первого полугодия жизни с целью предупреждения назофарингеального носительства и дальнейшего развития эпизодов ОСО.

В свою очередь, сокращение ранних эпизодов ОСО приводит к снижению частоты рецидивирующих осложненных форм среднего отита и формирования хронических форм ЛОР-инфекции, даже несмотря на растущую с возрастом этиологическую роль невакцинных штаммов и других патогенов (*NTHi* и *Moraxella catarrhalis*) [77].

Например, в южном Израиле через 5 лет после внедрения ПКВ7 и ПКВ13 частота эпизодов среднего отита у детей младше 2 лет существенно снизилась: общее сокращение эпизодов, вызванных серотипами ПКВ7 и серотипом 6А, составило 97%, а в случаях, вызванных дополнительными 5 серотипами ПКВ13, — 85%. Кроме того, уровень случаев среднего отита вследствие *NTHi* уменьшился на 66%, а вызванных *M. catarrhalis* — на 71%, культурально-негативные эпизоды — на 49%; в целом сокращение числа эпизодов среднего отита достигло 63% [78].

Важна и «догоняющая» вакцинация детям, не успевшим вакцинироваться в соответствии с регламентируемыми сроками [4]. Непривитых детей до 5 лет следует вакцинировать в соответствии с инструкцией по применению препарата, а пациентов из групп риска — минимум двукратно с интервалом 8 нед [34, 41, 42].

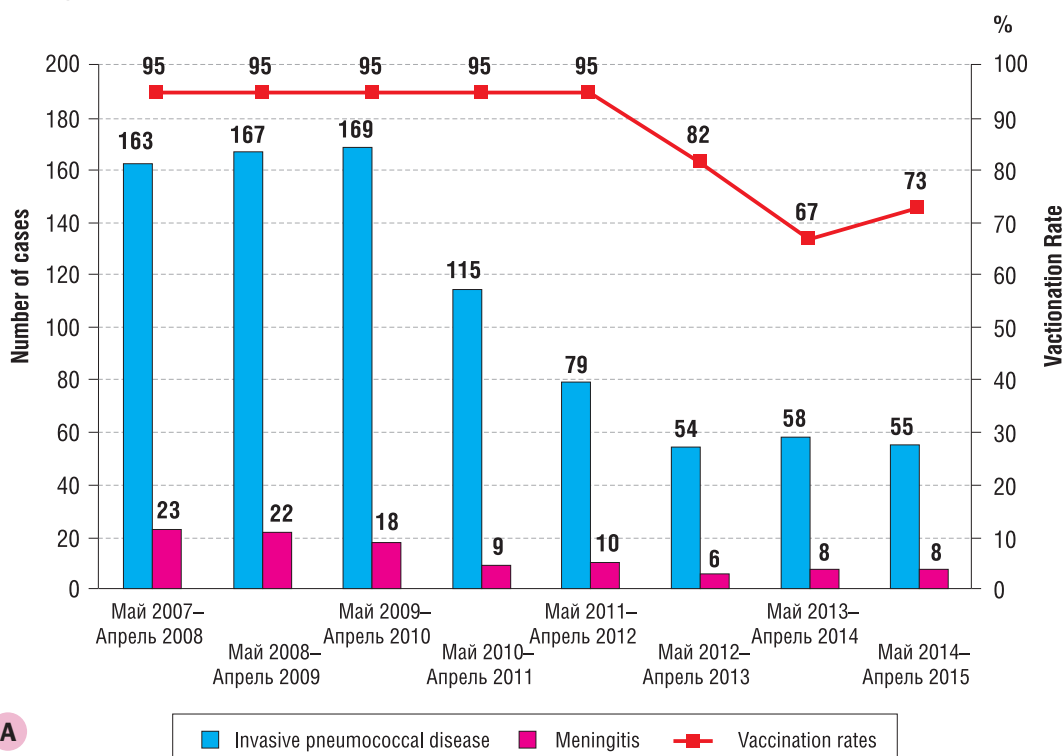
### Последствия сокращения охвата массовой вакцинации

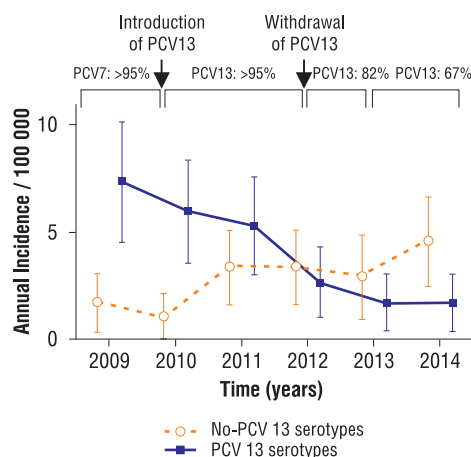
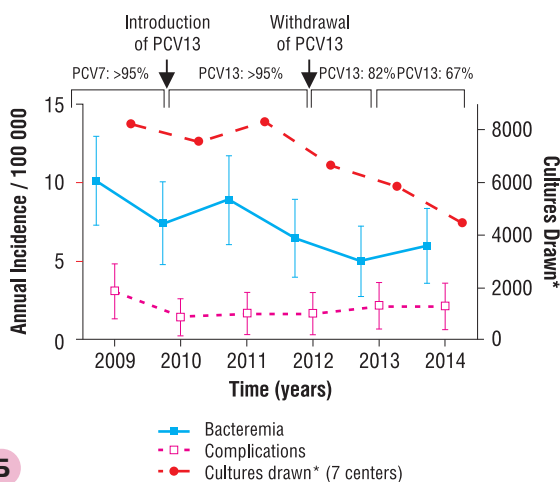
После приостановки государственного финансирования вакцинации младенцев ПКВ13 в Мадриде (Испания) в 2012 г., связанной с экономическим кризисом, охват прививками против пневмококковой инфекции сократился с 95% в 2012 г. до 67% в 2014 [23]. Приостановка программы массовой вакцинации младенцев в 2012 г. привела к замедлению темпов падения заболеваемости как ИПИ в целом, так и пневмококковым менингитом, что в результате потребовало ее возобновления в декабре 2014 г.

В результате сворачивания программы рутинной иммунизации выросла частота пневмококковой бактериемии и ее осложнений на фоне постепенного прироста этиологической значимости невакцинных штаммов (рис. 5, а, б). При этом в течение 2 лет отсутствия рутинной иммунизации ПКВ доля осложнений, вызванных вакцинными штаммами ПКВ13, не увеличивалась [23].

**Рис. 5.** Уровень инвазивных форм пневмококковых инфекций, пневмококкового менингита среди детей в возрасте до 15 лет и охват профилактическими прививками в Мадриде (Испания), 2007–2015 гг. [40]

**Fig. 5.** Incidence of invasive forms of pneumococcal infections, pneumococcal meningitis in children under the age of 15 and preventive vaccination coverage in Madrid, Spain, 2007–2015. [40]





Б

Примечания внутри рис. «5, б»: А — заболеваемость пневмококковой бактериемией в Мадриде в ходе программы универсальной иммунизации ПКВ7/ПКВ13 (2009–2014 гг.) [23]; В — заболеваемость пневмококковой бактериемией в Мадриде, вызванной вакцинными и невакцинными штаммами, в ходе программы универсальной иммунизации ПКВ7/ПКВ13 (2009–2014 гг.) [23].  
 Note. in the Fig. «5, б»: А — incidence of pneumococcal bacteremia in Madrid within the universal immunization program PCV7 / PCV13 (2009–2014) [23]; В — incidence of pneumococcal bacteremia in Madrid caused by vaccine and non-vaccine strains within the universal immunization program PCV7 / PCV13 (2009–2014) [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Блестящие успехи повсеместного применения пневмококковых конъюгированных вакцин в значимом снижении заболеваемости и носительства в общей популяции подтверждают важность постоянного эпидемиологического надзора за пневмококковыми инфекциями и проведения многоцентровых исследований с целью выявления сложных тенденций и своевременного реагирования.

В целях достижения максимального эффекта от рутинной иммунизации ПКВ следует особое внимание уделять вопросам выбора вакцины, обеспечивающей максимальное покрытие циркулирующих в популяции штаммов, достижения и поддержания высокого охвата профилактическими прививками, своевременности введения первой дозы и соблюдению полной схемы иммунизации.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данная статья подготовлена при поддержке компании «Пфайзер». Мнение авторов может не совпадать с позицией компании «Пфайзер».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Баранов А.А., и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т.11. — №4 — С. 8–15. [Briko NI, Lobzin YuV, Baranov AA, et al. Assessment of vaccination program effectiveness: basic approaches and issues. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(4):8–15. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v11i4.1057.
2. Ковтун О.В., Романенко В.В. Эффективность пневмококковых конъюгированных вакцин следующего поколения в разных регионах мира // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т.13. — №1 — С. 18–25. [Kovtun OP, Romanenko VV. Next generation pneumococcal conjugate vaccines efficacy and effectiveness in different regions of the world. *Current pediatrics*. 2014;13(1):18–25. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v13i1.908.
3. who.int [Internet]. Estimates of disease burden and cost-effectiveness [cited 2017 Dec 24]. Available from: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/estimates/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/en/).
4. who.int [Internet]. Executive Summary SAGE October 2017. Pneumococcal Conjugate Vaccine Session [cited 2017 Dec 24]. Available from: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1\\_Hosangadi\\_PCV\\_ExecutiveSummary\\_SAGE\\_PCV\\_WG\\_Oct2017.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_Hosangadi_PCV_ExecutiveSummary_SAGE_PCV_WG_Oct2017.pdf).

Исследование и публикация работы проведены без внешнего финансирования.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ORCID

**Л.С. Намазова-Баранова**

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**М.В. Федосеенко**

<http://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

**Е.А. Вишнёва**

<http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

**Л.Р. Селимзянова**

<http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

**Д.С. Чемакина**

<http://orcid.org/0000-0002-3598-9600>

5. Wahl B, O'Brien K, Greenbaum A, Liu L, Chu Y, Majumder A, et al. Global, regional, and national burden of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* type b in children in the era of conjugate vaccines: updated estimates from 2000–2015. *Submitt Publ*. 2017.
6. Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 6 апреля 2012 г. [2012, Pneumococcal Conjugate Vaccine Session. (In Russ.)] Доступно по: <http://docplayer.ru/44973384-Ezhenedelnyy-epidemiologicheskii-byulleten.html>. Ссылка активна на 10.12.2017.
7. Королёва М.А. Эпидемиологический мониторинг за гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2014. — 24 с. [Koroleva MA. *Epidemiologicheskii monitoring za gnoynymi bakterial'nymi meningitami v Rossiiskoi Federatsii*. [dissertation abstract] Moscow; 2014. 24 p. (In Russ.)]
8. *Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов*. Методические указания. МУК 4.2.1887-04. [Laboratornaya diagnostika meningokokkovoï infektsii i gnoynikh bakterial'nykh meningitov. Metodicheskie ukazaniya. MUK 4.2.1887-04. (In Russ.)]
9. Мартынова Г.П., Гульман Л.А., Богвилене Я.А. Клиника, течение и исходы гнойного менингоэнцефалита пневмокок-

- ковой этиологии у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010. — Т.9. — №4 — С. 110–113. [Martynova GP, Gul'man LA, Bogvilene YaA. Clinical symptoms, course and outcomes of pneumococcal purulent meningoencephalitis in children. *Current pediatrics*. 2010;9(4):110–113. (In Russ).]
10. Внебольничная пневмония у детей: Клинические рекомендации. — М.: Оригинал-макет; 2015. — 64 с. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detei: Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Original-maket; 2015. 64 p. (In Russ).]
11. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н.А., и др. Роль Streptococcus pneumoniae в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011–2012 гг. // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №5 — С. 6–12. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Mayanskiy NA, et al. Role of Streptococcus pneumoniae in the structure of bacterial infections in the children hospitalized to inpatient hospitals in Moscow in 2011–2012. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(5):6–12. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i5.816.612. (In Russ).]
12. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции. — М.; 2016.— 24 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vaktsinoprofilaktike pnevmokokkovoi infektsii. Moscow; 2016. 24 p. (In Russ).]
13. Weinberger DM, Trzciński K, Lu YJ, et al. Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence. *PLoS Pathog*. 2009;5(6):e1000476. doi: 10.1371/journal.ppat.1000476.
14. Scott JA, Hall AJ, Dagan R, et al. Serogroup-specific epidemiology of Streptococcus pneumoniae: associations with age, sex, and geography in 7,000 episodes of invasive disease. *Clin Infect Dis*. 1996;22(6):973–981. doi: 10.1093/clinids/22.6.973.
15. Reinert RR. Pneumococcal conjugate vaccines – a European perspective. *Int J Med Microbiol*. 2004;294(5):277–294. doi: 10.1016/j.ijmm.2004.04.004.
16. van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, et al. Effect of serotype on focus and mortality of invasive pneumococcal disease: coverage of different vaccines and insight into non-vaccine serotypes. *PLoS One*. 2012;7(7):e39150. doi: 10.1371/journal.pone.0039150.
17. Greenberg D, Givon-Lavi N, Newman N, et al. Nasopharyngeal carriage of individual Streptococcus pneumoniae serotypes during pediatric pneumonia as a means to estimate serotype disease potential. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(3):227–233. doi: 10.1097/INF.0b013e3181f87802.
18. Athlin S, Kaltoft M, Slotved HC, et al. Association between serotype-specific antibody response and serotype characteristics in patients with pneumococcal pneumonia, with special reference to degree of encapsulation and invasive potential. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(11):1541–1549. doi: 10.1128/CVI.00259-14.
19. Kaur R, Czap K, Casey JR, Pichichero ME. Correlation of nasopharyngeal cultures prior to and at onset of acute otitis media with middle ear fluid cultures. *BMC Infect Dis*. 2014;14:640. doi: 10.1186/s12879-014-0640-y.
20. Cotichchia JM, Chen M, Sachdeva L, Mutchnick S. New paradigms in the pathogenesis of otitis media in children. *Front Pediatr*. 2013;1:52. doi: 10.3389/fped.2013.00052.
21. Rodgers GL, Arguedas A, Cohen R, Dagan R. Global serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2009;27(29):3802–3810. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.04.021.
22. Fletcher MA, Schmitt HJ, Syrochkina M, Sylvester G. Pneumococcal epyema and complicated pneumonias: global trends in incidence, prevalence, and serotype epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(6):879–910. doi: 10.1007/s10096-014-2062-6.
23. Tagarro A, Bote P, Sanchez A, et al. Complications of pneumococcal bacteremia after thirteen-valent conjugate vaccine withdrawal. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):1281–1287. doi: 10.1097/Inf.0000000000001302.
24. jhsph.edu [Internet]. Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Product Assessment. International Vaccine Assess Center, U.S. Centers for Disease Control, University College of London, WHO [cited 2017 Apr 20]. Available from: <https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/pcv-product>.
25. Goldblatt D, Southern J, Andrews NJ, et al. Pneumococcal conjugate vaccine 13 delivered as one primary and one booster dose (1 + 1) compared with two primary doses and a booster (2 + 1) in UK infants: a multicentre, parallel group randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(2):171–179. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30654-0.
26. Брико Н.И., Симонова Е.Г., Костинов М.П., и др. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций. Учебно-методическое пособие для врачей. — М.; 2013. [Briko NI, Simonova EG, Kostinov MP, et al. *Immunoprofilaktika pnevmokokkovykh infektsii. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachei*. Moscow; 2013. (In Russ).]
27. Käyhty H, Nurkka A, Soininen A, et al. The immunological basis for immunization series: module 12: pneumococcal vaccines [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2009 [cited 2017 Dec 24]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44135/1/9789241598217\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44135/1/9789241598217_eng.pdf).
28. Siber GR, Chang I, Baker S, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine*. 2007;25(19):3816–3826. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.01.119.
29. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, et al. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(10):760–768. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70090-1.
30. Pilišvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201(1):32–41. doi: 10.1086/648593.
31. 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.
32. van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, et al. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013;56(3):E30–E39. doi: 10.1093/cid/cis922.
33. Truck J, Jawad S, Goldblatt D, et al. The antibody response following a booster with either a 10- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in toddlers primed with a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in early infancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(7):787–793. doi: 10.1097/Inf.0000000000001180.
34. who.int [Internet]. Pneumococcal Conjugate Vaccine Review of Impact Evidence (PRIME). Summary of Findings from Systematic Review. 2017 [cited 2017 Dec 24]. Available from: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3\\_FULL\\_PRIME\\_REPORT\\_2017Sep26.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf).
35. Tin Tin Htar M, Christopoulou D, Schmitt HJ. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. *BMC Infect Dis*. 2015;15:419. doi: 10.1186/s12879-015-1147-x.
36. Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997–2004. *Pediatrics*. 2008;121(2):253–260. doi: 10.1542/peds.2007-0619.
37. Ruckinger S, van der Linden M, Reinert RR, et al. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine*. 2009;27(31):4136–4141. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.04.057.
38. Bettinger JA, Scheifele DW, Kellner JD, et al. The effect of routine vaccination on invasive pneumococcal infections in Canadian children, Immunization Monitoring Program, Active 2000–2007. *Vaccine*. 2010;28(9):2130–2136. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.12.026.
39. HHS-CDC news: Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease US, 1998–2003. *Ann Pharmacother*. 2005;39(11):1967–1968. doi: 10.1345/aph.1N096.
40. Ruiz-Contreras J, Picazo J, Casado-Flores J, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children. *Vaccine*. 2017;35(35 Pt B):4646–4651. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.070.
41. Инструкция по применению вакцины Превенар 13. ЛП-000798-041016. [Instruktsiya po primeniyu vaktsiny Prevenar 13. LP-000798-041016. (In Russ).]



42. Инструкция по применению вакцины Синфлорикс. ЛП 001412-220416. [Instruktsiya po primeneniyu vaksiny Sinfloriks. LP 001412-220416. (In Russ).]
43. Kaplan SL, Center KJ, Barson WJ, et al. Multicenter surveillance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear and mastoid cultures in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1339–1345. doi: 10.1093/cid/civ067.
44. Cho YC, Chiu NC, Lu CY, et al. Redistribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes after nationwide 13-valent pneumococcal conjugate vaccine program in children in Northern Taiwan. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(12):334–340. doi: 10.1097/INF.0000000000001664.
45. Nakano S, Fujisawa T, Ito Y, et al. Serotypes, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology of invasive and non-invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in paediatric patients after the introduction of 13-valent conjugate vaccine in a nationwide surveillance study conducted in Japan in 2012–2014. *Vaccine*. 2016;34(1):67–76. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.015.
46. Kuttel MM, Jackson GE, Mafata M, Ravenscroft N. Capsular polysaccharide conformations in pneumococcal serotypes 19F and 19A. *Carbohydr Res*. 2015;406:27–33. doi: 10.1016/j.carres.2014.12.013.
47. Isturiz R, Sings HL, Hilton B, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A: worldwide epidemiology. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(10):1007–1027. doi:10.1080/14760584.2017.1362339.
48. esr.cri.nz [Internet]. New Zealand Public Health Surveillance. Invasive Pneumococcal Disease Reports, 2016 [cited 2017 Dec 24]. Available from: <https://surv.esr.cri.nz/surveillance/IPD.php>.
49. Jaakola S, Lyytikäinen O, Rimhanen-Finne R, et al, editors. *Infectious Diseases in Finland 2015* [Internet]. National Institute for Health and Welfare, Report 15/2016 [cited 2017 Dec 24]. Available from: [https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/131379/URN\\_ISBN\\_978-952-302-710-7.pdf?sequence=1](https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/131379/URN_ISBN_978-952-302-710-7.pdf?sequence=1).
50. thl.fi [Internet]. National Institute for health and welfare. Incidence of invasive pneumococcal disease in Finland [cited 2017 Dec 24]. Available from: <https://www.thl.fi/fi/web/thlfi-en/research-and-expertwork/projects-and-programmes/monitoring-the-population-effectiveness-of-pneumococcal-conjugate-vaccination-in-the-finnish-national-vaccination-programme/incidence-of-invasive-pneumococcal-disease-in-finland>.
51. Jokinen J, et al. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children — a population-based study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120290. doi: 10.1371/journal.pone.0120290.
52. Hammit LL, Akech DO, Morpeth SC, et al. Population effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae* in Kilifi, Kenya: findings from cross-sectional carriage studies. *Lancet Glob Heal*. 2014;2(7):e397–e405. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70224-4.
53. Wyllie AL, Wijmenga-Monsuur AJ, van Houten MA, et al. Molecular surveillance of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children vaccinated with conjugated polysaccharide pneumococcal vaccines. *Sci Rep*. 2016;6(1):23809. doi: 10.1038/srep23809.
54. Ppaho.org [Internet]. PAHO and OPAS/OMS. SIREVA II (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas) [cited 2017 Dec 24]. Available from: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5536%3A2011-sireva-ii&catid=1591%3Aabout&Itemid=3966&lang=pt](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5536%3A2011-sireva-ii&catid=1591%3Aabout&Itemid=3966&lang=pt).
55. Harboe Z, Dalby T, Weinberger DM, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis*. 2014;59(8):1066–1073. doi: 10.1093/cid/ciu524.
56. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):535–543. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70044-7.
57. jhsph.edu [Internet]. Gap Analysis of PCV Impact Evaluations in Settings of Routine Use. International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health [cited 2017 Dec 24]. Available from: [https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/RVImpactGapAnalysis\\_FEB2017\\_FINAL\\_public.pdf](https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/RVImpactGapAnalysis_FEB2017_FINAL_public.pdf).
58. Lyu S, Yao KH, Dong F, et al. Vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with high-level antibiotic resistance isolated more frequently seven years after the licensure of PCV7 in Beijing. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(3):316–321. doi: 10.1097/INF.0000000000001000.
59. Ochoa-Gondar O, Gómez-Bertomeu F, Vila-Córcoles A, et al. [Prevalence of serotypes causing invasive pneumococcal disease in the region of Tarragona, Spain, 2006–2009: vaccine-serotype coverage for the distinct antipneumococcal vaccine formulations. (In Spanish).] *Rev Esp Quimioter*. 2015;28(1):29–35.
60. Phongsamart W, Srifeungfung S, Chatsuwan T, et al. Changing trends in serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive diseases in Central Thailand, 2009–2012. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(7):1866–1873. doi: 10.4161/hv.28675.
61. Pan F, Han L, Huang W, et al. Serotype distribution, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in Shanghai, China. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142892. doi: 10.1371/journal.pone.0142892.
62. Al-Sheikh YA, K Gowda L, Mohammed Ali MM, et al. Distribution of serotypes and antibiotic susceptibility patterns among invasive pneumococcal diseases in Saudi Arabia. *Ann Lab Med*. 2014;34(3):210–215. doi: 10.3343/alm.2014.34.3.210.
63. Zhao C, Zhang F, Chu Y, et al. Phenotypic and genotypic characteristic of invasive pneumococcal isolates from both children and adult patients from a multicenter surveillance in China 2005–2011. *PLoS One*. 2013;8(12):e82361. doi: 10.1371/journal.pone.0082361.
64. Park M, Kim HS, Shin KS, et al. Changes in the incidence of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia and its serotypes over 10 years in one hospital in South Korea. *Vaccine*. 2014;32(48):6403–6407. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.09.062.6403.
65. paho.org [Internet]. Pan American Health Organization, New Vaccines Map [cited 2017 Dec 24]. Available from: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1938&Itemid=1678&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1938&Itemid=1678&lang=en).
66. Приказ Минздрава РФ №125н от 21.03.2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №125n “Ob utverzhdenii natsional’nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam” dated March 21 2014. (In Russ).]
67. Резолюция заседания Общественного Координационного Совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №1 — С. 76–79. [Resolution of the meeting of the Public Coordination Council on Pneumococcal Infection and Vaccination in Russia. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(1):76–79. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i1.1522.
68. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М., и др. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающие ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций // *Журнал инфектологии*. — 2013. — Т.5. — №4 — С. 36–42. [Lobzin YuV, Sidorenko SV, Kharit SM, et al. Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* causing major pneumococcal infections. *Zhurnal infektologii*. 2013;5(4):36–42. (In Russ).]
69. Белошицкий Г.В. Серотиповая характеристика штаммов *S. pneumoniae* в Москве // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2014. — №1 — С. 90–97. [Beloshitskii GV. Serotipovaya kharakteristika shtammov *S. pneumoniae* v Moskve. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2014;(1):90–97. (In Russ).]
70. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А., и др. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2013. — Т.15. — №4 — С. 246–260. [Kozlov RS, Krechikova OI, Muravyev AA, et al. Pncidence of community-acquired pneumonia and acute otitis media in children 0–5 years in Russia and role of *S. pneumoniae* or *H. influenzae* in the etiology of the diseases. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2013;15(4):246–260. (In Russ).]



71. Mayanskiy N, Alyabieva N, Ponomarenko O, et al. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive Streptococcus pneumoniae circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *Int J Infect Dis.* 2014;20:58–62. doi: 10.1016/j.ijid.2013.11.005.

72. Tatochenko V, Sidorenko S, Namazova-Baranova L, et al. Streptococcus pneumoniae serotype distribution in children in the Russian Federation before the introduction of pneumococcal conjugate vaccines into the National Immunization Program. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(2):257–264. doi: 10.1586/14760584.2013.871205.

73. Alyabyeva N, Mayanskiy N, Ponomarenko O, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae isolated from children with acute otitis media in Russia. In: Poster ESPID, 2012; Thessaloniki, Greece. p. 431.

74. Kozlov R, Chagaryan A, Kozlova L. Penicillin resistance of predominant serotypes of Streptococcus pneumoniae in children of the Russian Federation. In: Poster ECCMID, 2012. Proceedings of the 7th World Congress of the World Society for Pediatric

Infectious Diseases (WSPID); 2011 Nov 16–19; Melbourne, Australia. Abstract 26.

75. Естественное движение населения в разрезе субъектов РФ за январь-декабрь 2016 года. [Estestvennoe dvizhenie naseleniya v razreze sub"ektov RF za yanvar'-dekabr' 2016 goda. (In Russ).]

76. Естественное движение населения в разрезе субъектов РФ за январь-февраль 2017 года. [Estestvennoe dvizhenie naseleniya v razreze sub"ektov RF za yanvar'-fevral' 2017 goda. (In Russ).]

77. Dagan R, Pelton S, Bakaletz L. Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(4):480–492. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00549-6.

78. Dagan R, Ben-Shimol S, Leibovitz E. Implementation of PCV7/PCV13 in Israel had a significant impact on both pneumococcal and non-pneumococcal complex otitis media rates. Poster Abstract Session: Adult and Pediatric Vaccines. Proceedings of 2014 Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 2014 Oct 10; Philadelphia, PA, USA.



**В издательстве «ПедиатрЪ» в свет выходит адаптированная для родителей книга из серии «Вакцинация для всех»**

**Ильина С.В., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А.**

**Вакцинация для всех: пособие для родителей.** М.: ПедиатрЪ, 2017

Эта книга для тех, кто хочет знать больше о том, как иммунная система человека защищает его от инфекций, о сходстве и различии иммунного ответа на инфекцию и на прививку, о контроле качества вакцин, о правовых последствиях отказа от прививок (не только в России, но и в других странах).

Перед вакцинацией ребенка его родителей, помимо глобальных вопросов необходимости прививок и их безопасности, волнует множество чисто практических моментов: как готовить ребенка к прививке, как наблюдать после нее, какие прививки нужно сделать перед поездкой в отпуск. В книге можно найти практические советы, как вести себя в случае возникновения у ребенка реакции на прививку, какую реакцию можно считать нормальной, а в каких случаях нужно обращаться за медицинской помощью. Кроме того, в книге содержится информация об инфекционных заболеваниях, предупреждаемых вакцинацией: риск заражения в настоящее время, опасности, связанные с болезнью, сроки и схемы прививок, противопоказания к ним и возможные побочные реакции.

**Если вы хотите знать о прививках больше —  
эта книга для вас!**