

Еженедельный эпидемиологический бюллетень

22 февраля 2019 года, 94-й год

№ 8, 2019, 94, 85-104

<http://www.who.int/wer>

Пневмококковые конъюгированные вакцины для младенцев и детей в возрасте до 5 лет: документ по позиции ВОЗ, февраль 2019 года

Введение

В соответствии с возложенными на организацию обязанностями предоставлять государствам-членам информацию по политике в области здравоохранения ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением своей позиции по вакцинам и их комбинациям, которые используются против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы, в первую очередь, касаются использования вакцин в рамках широкомасштабных программ иммунизации; они обобщают основную информацию о болезнях и вакцинах и излагают текущую позицию ВОЗ относительно использования вакцин в глобальном контексте.

Документы рассматриваются международными экспертами и сотрудниками ВОЗ, а затем анализируются и утверждаются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ по иммунизации (СКГЭ) (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). Методология классификации рекомендаций по оценке имеющихся данных (GRADE) была использована для систематической оценки качества таких данных. Процесс принятия решения СКГЭ отражен в таблице «рекомендуемых данных». Описание процесса последовательной разработки документов по позиции относительно вакцин можно найти на сайте http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

Эти документы по позиции предназначены для использования, в основном, сотрудниками национальных служб здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Они могут также представлять интерес для международных финансирующих агентств, консультативных групп, производителей вакцин, медицинских работников, ученых, научных изданий и населения.

Пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина стала доступной с начала 1980-х гг., а пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ) – с 2009 года. Основное внимание в этом документе по позиции уделяется использованию ПКВ среди младенцев и детей в возрасте <5 лет; отдельный документ по позиции относительно вакцинации более старших возрастных групп конъюгированной и полисахаридной вакциной будет подготовлен после обсуждения СКГЭ. Настоящий документ включает данные относительно эффективности 10- и 13-валентных ПКВ (ПКВ10 и ПКВ13), опубликованные в июне 2017 года и специально описывающие календари прививок, выбор препарата и значимость наверстывающей вакцинации в отношении детей в возрасте младше 5 лет.

Рекомендации по использованию ПКВ обсуждались на совещании СКГЭ в октябре 2017 года. Данные, представленные на этом совещании, можно найти на сайте:

www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/

Общие данные

Эпидемиология

Пневмококковая инфекция может вызывать такие тяжелые инвазивные заболевания, как менингит, септицемия и пневмония, а также менее тяжелые, но более распространенные, как синусит и средний отит. Вызывающий заболевание возбудитель, *Streptococcus pneumoniae*, часто присутствует в виде колоний в носоглотке человека и распространяется, в основном, воздушно-капельным путем. Младенцы и дети младшего возраста являются основным резервуаром возбудителя, среди которых степень пораженности относительно носоглоточного носительства колеблется от 27 до 85% при более высоких показателях носительства среди детей в странах с низкими и средними доходами населения (СНСД) и среди некоторых локальных групп населения в странах с высокими доходами населения¹.

Существует более 90 известных серотипов *S.pneumoniae*. Распространенность серотипов, вызывающих заболевание, варьирует в зависимости от времени и возраста, клинических проявлений заболевания, тяжести течения, географического региона и наличия устойчивости к противомикробным препаратам. До внедрения ПКВ в разных регионах ВОЗ 6-11 серотипов возбудителя ассоциировалось с 70% инвазивного пневмококкового заболевания (ИПЗ), определяемого, как заболевание, ассоциируемое с выделением пневмококка из обычно стерильной части тела у детей в возрасте младше 5 лет².

Большинство заболеваний носит спорадический характер. Вспышки пневмококковой инфекции, хотя и редко, могут наблюдаться в замкнутых коллективах, таких как дома для престарелых и детские дневные стационары; однако большие вспышки менингита, вызванные серотипом 1, регистрировались в Африканском «менингитном поясе»^{3,4,5}.

Из 5.83 миллионов случаев смерти в мире среди детей в возрасте до 5 лет в 2015 году, по расчетам, 294 000 (диапазон неопределенности 192 000 – 366 000) были вызваны пневмококковой инфекцией⁶. Кроме того, 23 300 случаев смерти, по расчетам (диапазон неопределенности 15 300 – 40 700), наблюдалось среди детей, пораженных пневмококковой инфекцией и ВИЧ одновременно. Уровни заболеваемости и смертности выше в развивающихся, чем в индустриально развитых странах; наибольшее число смертельных исходов наблюдается в Африке и Азии.

До широкого внедрения ПКВ в национальные программы иммунизации в 2006 году регистрируемая среднегодовая заболеваемость ИПЗ среди детей в возрасте младше 2 лет

¹O'Brien KL, et al. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J*;2003; 22(2): e1-11.

²Johnson HL, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med*. 2010;7 pii:e1000348

³Yaro S, et al. Epidemiological and molecular characteristics of a highly lethal pneumococcal meningitis epidemic in Burkina Faso. *Clin Infect Dis*. 2006;43:693–700.

⁴Kwambana-Adams BA, et al. An outbreak of pneumococcal meningitis among older children (≥5 years) and adults after the implementation of an infant vaccination programme with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Ghana. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):575.

⁵Leimkugel J, et al. An outbreak of serotype 1 *Streptococcus pneumoniae* meningitis in northern Ghana with features that are characteristic of *Neisseria meningitidis* meningitis epidemics. *J Infect Dis*. 2005 Jul 15;192(2):192-9.

⁶Wahl B, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Global Health*. 2018;6(7):e744–57.

была 44.4/100 000 в Европе и 167/100 000 в США^{7,8}. В то же время заболеваемость ИПЗ среди детей этой возрастной группы в Африке колебалась от 60/100 000 в Южной Африке до 787/100 000 в Мозамбике^{9,10,11}. Хотя различия в уровнях заболеваемости можно отчасти объяснить разницей в чувствительности эпиднадзора относительно выявления случаев (например, ограничения при некоторых исследованиях лишь госпитализированными детьми, но включающими амбулаторных пациентов с лихорадкой в других исследованиях), заболеваемость в Африке в целом выше, чем в Европе или Северной Америке. Регистрируемые показатели заболеваемости в Азии и Латинской Америке колеблются между выше указанных пределов^{12,13,14,15,16,17,18,19,20}.

Трудно определить, какая часть пневмоний возникает в результате инфицирования *S.pneumoniae*. Компиляция данных изучений биологического материала, полученного путем аспирации из легких в разных регионах, показала, что *S.pneumoniae* был выявлен в качестве причины возникновения заболевания в 78% из 284 случаев долевой пневмонии и в 13% из 515 случаев бронхопневмонии, бактериальное происхождение которых было доказано путем трансторакальной пункционной аспирации²¹. Систематизированный Кокрейновский обзор исследований эффективности ПКВ среди детей в возрасте младше 2-х лет показал общую действенность вакцины в 27% (95% ДИ, 15-36%) относительно рентгенологически подтвержденной пневмонии, по определению ВОЗ, что дает право полагать, что по крайней мере 27% рентгенологически подтвержденных случаев пневмонии может быть вызвано *S.pneumoniae*²². Анализ действенности ПКВ в отношении рентгенологически подтвержденной пневмонии среди детей в возрасте до 5 лет показал,

⁷Isaacman DJ, et al. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e197–209.

⁸Black S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P., editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Co; 2008:531-67.

⁹Roca A, et al. Invasive pneumococcal disease in children < 5 years of age in rural Mozambique. *Trop Med Int Health*. 2006;11:1422–31.

¹⁰Karstaedt AS, et al. Pneumococcal bacteremia during a decade in children in Soweto, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;9:454–7.

¹¹Cutts FT, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1139–46.

¹²Benavides JA, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Bogotá, Colombia. *Vaccine*. 2012;30(40):5886–92.

¹³Arguedas A, et al. Prospective epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease and pneumonia in children in San José, Costa Rica. *Vaccine*. 2012;30(13):2342–8.

¹⁴Andrade AL, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. *Vaccine*. 2012;30(10):1901–9.

¹⁵Howidi M, et al. The burden of pneumococcal disease in children less than 5 years of age in Abu Dhabi, United Arab Emirates. *Ann Saudi Med*. 2011;31(4):356–9.

¹⁶Lin TY, et al. Summary of invasive pneumococcal disease burden among children in the Asia-Pacific region. *Vaccine*. 2010;28(48):7589–605.

¹⁷Owais A, et al. Incidence of pneumonia, bacteremia, and invasive pneumococcal disease in Pakistani children. *Trop Med Int Health*. 2010;15(9):1029–36.

¹⁸Memish ZA, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infection in children aged five years and under in Saudi Arabia: a five-year retrospective surveillance study. *Int J Infect Dis*. 2010;14(8):e708–12.

¹⁹Russell FM, et al. Invasive pneumococcal disease in Fiji: clinical syndromes, epidemiology, and the potential impact of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(9):870–2.

²⁰Arifeen SE, et al. Invasive pneumococcal disease among children in rural Bangladesh: results from a population-based surveillance. *Clin Infect Dis*. 2009;48 Suppl 2:S103–13.

²¹Vuori-Holopainen E, et al. Reappraisal of lung tap: review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2001;32:715–26.

²²Lucero MG et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Systemic Review*, 2009, 7:CD004977.

что доля пневмонии, вызванной *S.pneumoniae*, составляет 34% (диапазон неопределенности 26-36%)⁶; такие соотношения считаются более точными, чем расчеты, основанные на данных изучения лабораторно подтвержденных случаев.

В среднем около 75% случаев ИПЗ и 83% случаев пневмококкового менингита наблюдаются среди детей в возрасте младше 2-х лет, но заболеваемость и повозрастная распространенность могут варьировать в зависимости от стран, метода изучения, социально-экономических условий. Зарегистрированы сезонные и климатические тенденции в отношении и ИПЗ и локально приобретенной пневмонии, что совпадает с сезонной циркуляцией респираторно-санцитиального и гриппозного вирусов, которые, вероятно, предрасполагают к возникновению пневмококковой инфекции^{23,24,25,26}.

Возбудитель

S.pneumoniae представляет собой грамположительный инкапсулированный диплококк. Полисахаридная капсула бактерии является существенным фактором вирулентности, и серотипы пневмококка определяются на основе различий в ее композиции. Антитела к капсульному полисахариду вызывают защиту от заболевания. В общем иммунитет, приобретенный в результате естественного заболевания или вакцинации, является специфичным в отношении серотипа, но может наблюдаться и перекрестная защита среди родственных серотипов (а именно, между серотипами 6A/6B, 6A/6C и 19A/19F).

В то время как большое разнообразие серотипов вызывает такие заболевания, как средний отит и синусит, некоторые из них вызывают инвазивные заболевания. Серотипы 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F и 23F обычно вызывают ИПЗ среди детей в возрасте до 5 лет. До широкого использования ПКВ серотипы 1, 5 и 14 вместе ассоциировались с 28-43% случаев ИПЗ в мире среди детей в возрасте младше 5 лет и 30% ИПЗ в 20 наиболее бедных странах мира; серотипы 19F и 23F были ответственны за 9-18% случаев в мире. Серотип 18C широко распространен в регионах с большим числом стран с высокими доходами населения (Европа, Северная Америка и Океания)². Некоторые серотипы, такие как 6B, 9V, 14, 19A и 23F, вероятно более, чем другие, ассоциируются с резистентностью к противомикробным препаратам²⁷.

Заболевание

Пневмококковая инфекция может поражать разные системы организма. Проникновение в кровяное русло вызывает бактериемию, которая иногда приводит к инфицированию других органов, таких как мозговая оболочка, суставы и брюшина. В других случаях непосредственное распространение возбудителя из носоглотки может вызвать такие заболевания, как средний отит и синусит. Пневмония часто возникает при аспирации пневмококка из носоглотки, но может быть вызвана также распространением возбудителя кровью. В случае ассоциации с бактериемией пневмония классифицируется, как ИПЗ²². В качестве ИПЗ она, без сомнения, может диагностироваться микробиологическими методами; заболеваемость ею часто интерпретируется, как заболеваемость тяжелой пневмококковой инфекцией в целом.

²³ Cilloniz C, et al. Seasonality of pathogens causing community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2017;22(4):778–85.

²⁴ Numminen E, et al. Climate induces seasonality in pneumococcal transmission. *Sci Rep*. 2015;5:11344.

²⁵ Ben-Shimol S, et al. Seasonality of both bacteremic and nonbacteremic pneumonia coincides with viral lower respiratory tract infections in early childhood, in contrast to nonpneumonia invasive pneumococcal disease, in the pre-pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1384–7.

²⁶ Dangor Z, et al. Temporal association in hospitalizations for tuberculosis, invasive pneumococcal disease and influenza virus illness in South African children. *PLoS One*. 2014;9(3):e91464.

²⁷ Kyaw MH, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006;354:1455–63.

Показатель летальности ИПЗ среди детей может быть высоким, колеблясь от 20% при септицемии до 50% при менингите в СНСД. Долгосрочные неврологические последствия в виде потери слуха, психических нарушений, нарушений двигательной активности и судорог наблюдались у 24.7% (интерквартильный диапазон 16.2-35.3%) выздоровевших после пневмококкового менингита в детстве; риск развития последствий был в 3 раза выше среди выздоровевших в Африке, чем в Европе²⁸. Пневмококковая инфекция среднего уха и синусит клинически менее тяжелые, но они наблюдаются в мире значительно чаще и представляют собой высокое экономическое бремя, особенно в странах, где частные расходы составляют большую часть расходов на охрану здоровья. Они также приводят к значительному расходу противомикробных препаратов.

Недостаток грудного вскармливания, алиментарные нарушения и загрязнение воздуха внутри помещения являются факторами риска в отношении пневмонии, включая пневмококковую пневмонию среди младенцев и детей младшего возраста²⁹. Помимо высокой заболеваемости пневмококковой инфекцией среди детей в возрасте младше 2-х лет, риск также высок среди лиц с такими хроническими заболеваниями, как сердечно-сосудистые, легочные заболевания, диабет, серповидно-клеточная анемия, аспления или другие состояния, при которых подавляется иммунная система, как например, прогрессирующая ВИЧ-инфекция. Развитие резистентности к обычно применяемым таким противомикробным препаратам, как пенициллин, макролиды, цефалоспорины и ко-тримоксазол представляет собой серьезную проблему в некоторых частях света. Однако в результате широкомасштабного внедрения вакцинации против пневмококковой инфекции наблюдается снижение циркуляции штаммов, резистентных к противомикробным препаратам; среди детей в возрасте младше 2-х лет заболеваемость, вызванная штаммами, не чувствительными к пенициллину, снизилась с 70.3 до 13.1 случаев на 100 000 (снижение на 81%)²⁷.

Диагностика

В то время как клинический диагноз пневмонии или менингита основывается на имеющихся симптомах и рентгенологическом обследовании, диагностика пневмококковой инфекции требует лабораторного подтверждения. Такая диагностика пневмококковой инфекции проводится путем изоляции бактерии из крови или других обычно стерильных компонентов организма, таких как спинномозговая жидкость; однако этиологический диагноз обычно невозможен в случае пневмококковой пневмонии, не сопровождаемой бактериемией, например, в случае пневмонии и среднего отита, когда пробы диагностического материала обычно недоступны для тестирования. Методы быстрой диагностики и полимеразная цепная реакция все более активно используются, особенно в отношении диагностики пневмококкового менингита; эти тесты более чувствительны, чем бактериальная культура, особенно в отношении пациентов, уже получивших лечение противомикробными препаратами.

Лечение

Лечение пневмококковой инфекции проводится противомикробными препаратами. Выбор препарата и продолжительность лечения зависят от локализации поражения и характера чувствительности к противомикробным препаратам; результат зависит от возраста

²⁸ Edmond K, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):317–28/

²⁹ Global action plan for prevention and control of pneumonia (GAPP): report of an informal consultation. Geneva: World Health Organization, 2008 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241596336/en/, accessed May 2018).

пациента, симптомов заболевания, его тяжести, продолжительности заболевания до начала лечения и чувствительности к используемым противомикробным препаратам.

Естественно приобретенный иммунитет

Риск возникновения пневмококковой инфекции снижается после раннего детства и повышается в преклонном возрасте, предполагая приобретение естественного иммунитета и его утрату в пожилом возрасте в результате иммунного старения и повышенной восприимчивости из-за других болезней. Механизмы естественного иммунитета до конца не ясны, хотя антитела в отношении капсульного полисахарида, протеиновые антигены и реакция в виде клеточного иммунитета, как полагают, имеют место быть^{30,31}.

Пневмококковые конъюгированные вакцины

С 2009 года на рынке доступны две полисахаридные конъюгированные с белком-носителем вакцины: 10-валентная (ПКВ10) и 13-валентная (ПКВ13) вакцины. Ранее была доступна 7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ7) и, по крайней мере, в отношении 9 других пневмококковых конъюгированных вакцин, содержащих 10-20 серотипов, проводятся испытания с участием людей. ВОЗ разработала набор принципов в отношении обеспечения качества, безопасности и эффективности этих вакцин³². Документ по позиции посвящен в настоящее время лицензированным для использования среди детей в возрасте младше 5 лет ПКВ10 и ПКВ13. Рекомендации, изложенные в этом документе, не обязательно приемлемы в отношении препаратов, которые появятся в будущем. Данные относительно ПКВ другого состава, в том числе ранее лицензированных ПКВ7, 9- и 11-валентных конъюгированных вакцин, которые были оценены в рамках фазы 3 клинических испытаний в Африке и Азии, но не лицензированы, относятся, когда это уместно, к использованию ПКВ10 и ПКВ13.

Особенности вакцин, содержание, дозировка, введение и хранение

ПКВ10 состоит из очищенных капсульных полисахаридов 10 серотипов: 1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F. Каждый капсульный полисахарид конъюгирован с белком-носителем, белком D (поверхностным белком нетипируемой *Haemophilus influenza*), столбнячным или дифтерийным анатоксинами. Белок D используется, как белок-носитель, для 8 из 10 серотипов (1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14 и 23F); 19F конъюгирован с дифтерийным анатоксином, а серотип 18С – со столбнячным анатоксином³³.

ПКВ10 содержит фосфат алюминия в качестве адъюванта и представлен в однодозовом шприце-тюбике, однодозовом флаконе без консерванта или в четырехдозовом флаконе, который содержит 2-феноксиэтанол в качестве консерванта. Доза составляет 0.5 мл. Доза вакцины содержит 1 мкг полисахарида серотипов 1, 5, 6В, 7F, 9V, 14 и 23F и 3 мкг серотипов 4, 18С и 19F.

ПКВ13 содержит капсулярные полисахариды серотипов 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F, каждый из которых конъюгирован с нетоксичным дифтерийным белком-носителем с перекрестной реактивностью (CRM197). Доза ПКВ13 в 0.5 мл содержит

³⁰ Malley R. Antibody and cell-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae*: implications for vaccine development. J Mol Med (Berl) 2010; 88(2): 135-142.

³¹ Francis JP, et al. A longitudinal study of natural antibody development to pneumococcal surface protein A families 1 and 2 in Papua New Guinean Highland children: a cohort study. Pneumonia (Nathan Qld). 2016;8:12.

³² Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines (WHO Technical Report Series, No. 977, Annex 3). Geneva: World Health Organization; 2013.

³³ Synflorix: pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). London: European Medicines Agency; undated (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf, accessed May 2018).

приблизительно 2 мкг полисахарида каждого из 12 серотипов и приблизительно 4.4 мкг полисахарида серотипа 6В. Вакцина содержит в качестве адъюванта фосфат алюминия. ПКВ13 имеется в виде однодозовых шприцев-тюбиков и в однодозовых флаконов без консерванта и в 4-дозовых флаконов, содержащих в качестве консерванта 2-феноксизтанол^{34,35,36}.

Производителями рекомендуется хранить ПКВ10 и ПКВ13 при температуре 2-8°C, вакцины не должны подвергаться замораживанию. Однодозовые и четырехдозовые флаконы обеих вакцин поступают с флаконным термоиндикатором 30.

Системный анализ и мета-анализ данных по серотипам ИПЗ, полученным в отношении детей в возрасте младше 5 лет в течение 1980-2007 гг. (т.е. до внедрения на национальном уровне ПКВ в странах, где проводилось исследование), продемонстрировали, что серотипы ПКВ10 и ПКВ13 ответственны за возникновение 70% и более случаев ИПЗ в каждом географическом регионе (в диапазоне 70-84% в отношении ПКВ10 и 74-88% в отношении ПКВ13)¹³.

Хотя детали маркировки могут различаться по странам, обе вакцины, ПКВ10 и ПКВ13, прошли преквалификацию ВОЗ и лицензированы для вакцинации с целью профилактики ИПЗ, пневмонии и острого среднего отита, вызываемых соответствующими серотипами *S.pneumoniae*, входящими в вакцины, среди детей и младенцев в возрасте от 6 недель до 5 лет^{36,37}. Вакцины вводятся в передне-латеральную часть бедра младенцев и в дельтовидную мышцу детям второго года жизни и старше. Производители ПКВ10 и ПКВ13 рекомендуют для первичной серии вакцинации введение 3-х доз вакцины с интервалом не менее 4-х недель и бустерную дозу по крайней мере через 6 месяцев после 3-ей дозы (календарь 3п+1). Первая доза может быть введена в возрасте не младше 6 недель; бустерную дозу предпочтительно вводить в возрасте 9-15 месяцев. Альтернативный календарь подразумевает введение 2-х первичных доз с интервалом 2 месяца, начиная с двухмесячного возраста (шестинедельного возраста в отношении ПКВ10) с последующим введением бустерной дозы через, по крайней мере, 6 месяцев после 2-й дозы (календарь 2п+1) в отношении ПКВ10 и в возрасте 11-15 месяцев в отношении ПКВ13.

Производители вакцин рекомендуют также, чтобы дети в возрасте 7-11 месяцев, ранее не вакцинированные, получили 2 дозы вакцины с интервалом не менее 4-х недель и затем 3-ю дозу в течение второго года жизни, но с интервалом не менее 2-х месяцев после последней первичной дозы. В отношении ПКВ10 рекомендуется, чтобы дети в возрасте от 10 месяцев до 5 лет, ранее не вакцинированные, получили 2 дозы с интервалом не менее 2-х месяцев. В отношении ПКВ13 невакцинированные дети в возрасте 12-23 месяцев должны получить 2 дозы вакцины с интервалом не менее 2-х месяцев, а дети в возрасте 2-5 лет должны получить одну дозу.

³⁴ Approved products: Prevnar 13: pneumococcal 13-valent conjugate vaccine (diphtheria CRM 197 protein). Washington DC: Food and Drug Administration; 2018 (<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM574852.pdf>, accessed May 2018).

³⁵ Prevenar 13: Annex 1: Summary of product characteristics. London: European Medicines Agency; undated (https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/prevenar-13-epar-product-information_en.pdf, accessed December 2018).

³⁶ WHO prequalified vaccines. Pneumococcal (conjugate) Prevenar 13 multidose vial. Geneva: World Health Organization (https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/PreviewVaccine.aspx?nav=0&ID=317, accessed May 2018).

³⁷ WHO prequalified vaccines. Pneumococcal (conjugate) Synflorix multidose vial. Geneva: World Health Organization (https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/PreviewVaccine.aspx?nav=0&ID=341, accessed January 2019).

Серологические критерии для оценки иммунного ответа на пневмококковые конъюгированные вакцины

ВОЗ определила серологические критерии, которые должны использоваться при первичном анализе исследований относительно иммунного ответа на ПКВ³². Они следующие: (1) процент реципиентов ПКВ с серо-специфическим иммуноглобулином G ≥ 0.35 мкг/мл (здесь и далее подразумевается процент ответивших лиц), уровень, используемый ВОЗ в качестве референс-теста (или в качестве альтернативы, хорошо обоснованное пороговое значение, базирующееся на специфическом внутреннем тесте) и (2) средне-геометрическая концентрация серо-специфического иммуноглобулина G (GMC), оцененная через 4 недели после завершения первичной серии вакцинации. В свете действенности ПКВ7 и экспериментальной ПКВ9 в отношении ИПЗ резонно использовать процент младенцев с концентрацией антител ≥ 0.35 мкг/мл в качестве маркера действенности вакцины. Неизвестно, указывает ли серо-специфическая GMC антител более низкого уровня на меньшую действенность вакцины в отношении этих серотипов. Пороговый уровень для установления полноценности в отношении ПКВ в целом и серо-специфические пороги не определены.

Иммуногенность, действенность и эффективность

Рекомендации в этом документе по позиции ВОЗ базируются на системном анализе опубликованных данных об иммуногенности и эффективности вакцины в отношении клинического заболевания (ИПЗ и пневмонии) и носоглоточного носительства (которое указывает на потенциальную опосредованную эффективность вакцинации) двух имеющихся ПКВ, используемых в рамках календаря прививок с 3-мя первичными дозами вакцины без бустерной дозы (3п+0) или календаря 2п+1; исследования, включающие календари с 2-мя первичными дозами без бустерной дозы (2п+0) и 3п+1, принимались во внимание, когда технически это было целесообразно³⁸.

Как было продемонстрировано, обе вакцины, ПКВ10 и ПКВ13, безопасны и эффективны, и обе обладают непосредственным (в отношении вакцинированных лиц) и опосредованным (в отношении невакцинированных лиц, проживающих среди местного населения с вакцинированными детьми) воздействием в отношении пневмококковой инфекции, вызываемой серотипами, входящими в вакцины, при использовании 3-дозового (3п+0 или 2п+1) или 4-дозового (3п+1) календарей. Есть важные данные относительно влияния каждого календаря на заболевание при их использовании в разных условиях. Есть данные прямых сравнительных исследований³⁹ относительно влияния на иммуногенность и носоглоточное носительство, но не воздействия препаратов или календарей на исходы заболевания.

Результаты анализа выбора календаря и препаратов кратко суммированы ниже.

Выбор календаря

Прямые сравнительные исследования иммуногенности после первичных серий в рамках календаря 2п+1, вызвавшего более низкий уровень GMC антител, чем при использовании календаря 3п+0, но одинаковый процент ответов на большинство серотипов, за исключением серотипов 6А и 6В, в отношении которых при использовании календаря 3п+0 и GMC и процент ответов были выше, чем после первичных 2-х доз при календаре 2п+1. После 3-ей дозы каждого календаря (2п+1 и 3п+0) были выявлены более высокие GMC, но одинаковый процент ответов по сравнению с календарем 3п+0 в отношении

³⁸ Pneumococcal conjugate vaccine review of impact evidence (PRIME): summary of findings from systematic review, October 2017, Geneva: World Health Organization; 2017 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf?ua=1, accessed July 2018).

³⁹ In "head-to-head" studies, 2 drug or treatment schedules are compared directly.

большинства серотипов, кроме серотипа 6В, для которого процент ответов был выше при календаре 2п+1.

Данные эпидемиологических исследований и исследований случай – контроль показывают, что использование обоих календарей снижает бремя ИПЗ благодаря серотипам, содержащимся в вакцине, среди вакцинированных (непосредственное воздействие) и среди невакцинированных (опосредованное воздействие) лиц соответствующей группы населения. Оценка того, какой календарь лучше, приводит, однако, в замешательство такими факторами, как предыдущее влияние вакцинации ПКВ7 и различия в базисных уровнях заболеваемости ИПЗ. Данные относительно влияния на ИПВ использования календаря 2п+1 имеются, в основном, относительно стран с высокими доходами населения, в которых используется ПКВ13, а ПКВ7 использовалась ранее, и в которых базисный уровень заболеваемости ИПЗ низок, тогда как данные о влиянии использования календаря 3п+0 касаются, в основном, СНСД, в которых используется ПКВ10, а ПКВ7 ранее не использовалась, и в которых базисный уровень заболеваемости ИПЗ высок. Из-за бустерной дозы в рамках календаря 2п+1 и более старшего возраста, при котором она вводится, этот календарь может обеспечить более длительную защиту и иметь большее опосредованное воздействие, чем календарь 3п+0.

Данные относительно влияния на пневмонию каждого календаря зависят от результата выявления пневмонии (рентгенологически подтвержденная пневмония, эмпиема или пневмококковая пневмония), и больше данных доступно в отношении календаря 2п+1, чем 3п+0. Данные не позволяют определить преимущество того или иного календаря в отношении профилактики пневмонии.

Есть незначительные данные относительно ассоциации разных календарей со смертностью, и в этом отношении невозможно сделать какие-либо выводы.

Данные о влиянии разных календарей на носоглоточное носительство при различных условиях не подлежат каким-то заключениям, так как они вызывают замешательство из-за таких факторов, как использование ПКВ7 до внедрения ПКВ10/13, сам использованный препарат ПКВ и различия в базисной распространенности носительства. Тем не менее 2 исследования, при которых использовалась ПКВ10 в рамках календарей 2п+1 или 3п+0, показали, что оба календаря были эффективны в плане снижения носительства без особых различий; оба исследования были небольшими и проводились в условиях небольшого носительства.

Выбор препарата

Обе вакцины, ПКВ10 и ПКВ13, индуцируют появление антител серотипов, общих для обоих препаратов (1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F). Хотя средний ответ в виде антител на общие серотипы различается в отношении этих препаратов, в целом они индуцируют сравнимую иммуногенность, оцениваемую по пропорции детей с защитными уровнями антител; однако прямых сравнительных исследований относительно защитных уровней антител не проводилось. Клинические последствия в результате относительно небольших различий в иммуногенности в отношении общих серотипов не были установлены.

ПКВ13 дополнительно располагает тремя серотипами – 3, 6А и 19А. ПКВ13 индуцирует иммунный ответ на эти 3 серотипа; ПКВ10 не содержит эти 3 серотипа и не обладает каким-либо серотипом с перекрестной реактивностью, и иммуногенность в отношении серотипа 3 не определялась в рамках исследований в отношении этой вакцины. Оба препарата, ПКВ10 и ПКВ13, индуцируют иммунный ответ на серотип 6А, который входит

в ПКВ13, но не входит в ПКВ10; полагают, что при использовании ПКВ10 это связано с перекрестной реактивностью серотипа 6В. Данные указывают на то, что ПКВ13 индуцирует более высокие ГМС в отношении серотипа 6А и более высокий процент ответов, чем ПКВ10. ПКВ10 и ПКВ13 обе индуцируют иммунный ответ в виде антител в отношении серотипа 19А, хотя ПКВ13 индуцирует более высокую ГМС в отношении серотипа 19А и более высокий процент ответов, чем ПКВ10; считается, что это происходит благодаря перекрестной реактивности с серотипом 19F.

Хотя не сообщалось о проведении прямых сравнительных исследований о влиянии или эффективности 2-х препаратов относительно исходов ИПЗ, доступные данные указывают, что оба препарата эффективны в плане снижения числа ИПЗ, вызванных серотипами, входящими в вакцины, среди вакцинированных и невакцинированных лиц. Хотя ПКВ13 содержит 3 дополнительных серотипа, в настоящее время существует недостаточно данных для определения, насколько они изменяют влияние на общее бремя ИПЗ (комбинацию заболеваний, вызванных входящими и не входящими в вакцину серотипами).

Применение ПКВ10 не снижает число ИПЗ, вызванных серотипом 3 ни среди групп лиц, подлежащих вакцинации, ни среди лиц в возрасте, не подлежащем вакцинации, так как не содержит серотип 3. Несмотря на наличие данных об иммуногенности, факты о непосредственном или опосредованном снижении числа ИПЗ, вызванных серотипом 3 после введения ПКВ13, не позволяют сделать заключение по этому вопросу, хотя большинство исследований продемонстрировало отсутствие такого влияния.

Есть немного данных относительно влияния ПКВ10 на ИПЗ, вызываемые серотипом 6А, но они в целом указывают на непосредственное воздействие. Большинство оценок воздействия ПКВ13 на ИПЗ, вызываемое серотипом 6А, проводилось в условиях предварительного использования ПКВ7 с остаточным слабым бременем ИПВ, ассоциируемых с серотипом 6А, которое оставалось после применения ПКВ7 среди подлежащих и не подлежащих вакцинации групп населения. Только при проведении одного исследования случай – контроль наблюдалась эффективность в отношении серотипа 6А.

Четыре исследования случай – контроль и опосредованное когортное исследование эффективности ПКВ10 продемонстрировали защитный эффект против ИПВ, ассоциируемых с серотипом 19А, среди вакцинированных детей, хотя не все результаты были статистически значимыми; два популяционных изучения заболеваемости были менее убедительными, не продемонстрировав влияние вакцинации. Среди когорт, не подлежащих вакцинации, которые проживали среди местного населения, где применялась ПКВ10, наблюдались более высокие уровни заболеваемости или те же самые в отношении ИПЗ, вызываемой серотипом 19А; поэтому нет доказательства того, что ПКВ10 индуцирует опосредованную защиту от серотипа 19А. ПКВ13 была эффективной в отношении ИПЗ, ассоциируемой с серотипом 19А с непосредственным и опосредованным эффектом. Имеется очень мало данных о воздействии ПКВ10 на ИПЗ, ассоциируемую с серотипом 6С. Некоторые исследования продемонстрировали значительное воздействие ПКВ13 на ИПЗ, вызываемое серотипом 6С.

Обе вакцины, ПКВ10 и ПКВ13, обладают непосредственным и опосредованным эффектом в отношении пневмонии; однако, поскольку не проводилось сравнительных исследований, нет данных относительно различий в их воздействии. Невозможно сделать выводы относительно влияния препаратов на смертность от инфекции.

Доступны ограниченные данные прямых сравнительных исследований о различиях влияния или эффективности ПКВ10 и ПКВ13 в отношении носоглоточного носительства. Оба препарата вызывают снижение носительства серотипов, общих для обеих вакцин, но исследования, касающиеся отдельных препаратов, не сравнимы количественно из-за значительной путаницы, вызванной календарями прививок, местными эпидемиологическими особенностями и предыдущим применением ПКВ7 среди местного населения.

В отношении 3-х дополнительных серотипов, содержащихся в ПКВ13, не было обнаружено выраженного непосредственного или опосредованного воздействия ПКВ10 на носительство серотипа 3, а данные о воздействии ПКВ13 на такое носительство были разнородные. Наблюдалось непосредственное воздействие обоих препаратов на носительство серотипа 6А, но было недостаточно фактов для вывода о степени различия между ними в этом отношении. Было выявлено возможное опосредованное воздействие ПКВ10 на носительство серотипа 6А в рамках исследований, проведенных среди населения, где ранее не применялась ПКВ7. Нет данных об опосредованном влиянии ПКВ13, так как носительство серотипа 6А было уже значительно снижено за счет применения ПКВ7 ранее, где это исследование проводилось. Использование ПКВ10 ассоциировалось со статистически значимым увеличением носительства серотипа 19А в некоторых исследованиях и незначительным увеличением или снижением в других с низким носительством до проведения исследования; наблюдалось статистически значимое снижение носительства там, где было высокое изначальное носительство. Исследования, касающиеся ПКВ13, продемонстрировали устойчивое снижение носительства серотипа 19А среди детей в возрасте, подлежащем плановой вакцинации. Нет данных относительно анализа опосредованного воздействия ПКВ13 на носительство серотипа 19А.

Результаты влияния вакцинации на носительство серотипа 6С были ограничены в отношении обоих препаратов, и исследования были недостаточно весомыми. Два исследования, касающиеся ПКВ10, показали повышенное носительство серотипа 6А, и результаты одного из них были статистически значимыми. С другой стороны, все 4 исследования ПКВ13 продемонстрировали сниженное носительство серотипа 6С; при этом одно показало статистически значимое снижение носительства.

В кратце, ПКВ10 и ПКВ13 обладают сравнимыми иммуногенностью и воздействием на ИПЗ, пневмонию и носоглоточное носительство, благодаря содержащимся в вакцинах серотипам. Хотя были выявлены различия в их иммуногенности и воздействии на 3 серотипа, входящих в ПКВ13 и на серотип 6С, в настоящее время недостаточно данных относительно того, что 2 вакцины имеют различие в отношении их влияния на общее бремя пневмококковой инфекции.

Наверстывающая вакцинация

Эмпирические данные влияния наверстывающей вакцинации ПКВ в период внедрения вакцины среди детей более старших когорт новорожденных весьма ограничены. Были проанализированы результаты исследований с использованием имитационного моделирования относительно влияния наверстывающей вакцинации ПКВ на заболевание в Кении⁴⁰ и Вьетнаме⁴¹, которые дают право полагать, что наверстывающая вакцинация детей в возрасте младше 5 лет во время внедрения ПКВ на национальном уровне усилила

⁴⁰ Flasche S, et al. Assessing the efficiency of catch-up campaigns for the introduction of pneumococcal conjugate vaccine: a modelling study based on data from PCV10 introduction in Kilifi, Kenya. BMC Med.2017;15:113.

⁴¹ Le Polain de Waroux O, et al. Predicting the impact of pneumococcal conjugate vaccine programme options in Vietnam. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(8):1939–47.

непосредственную и опосредованную защиту и таким образом усилила воздействие ПКВ. Моделирование носоглоточного носительства и данные относительно ИПЗ исследования, проведенного в Кении, показали, что кампания наверстывающей вакцинации среди детей в возрасте младше 5 лет, проводимая в период внедрения ПКВ, приносит больше пользы на введенную дозу, чем наверстывающая кампания среди более узкой возрастной группы или только плановая вакцинация младенцев⁴⁰. Весьма ограниченные данные касаются определения, достаточна ли одна доза препарата, или необходимы две его дозы для проведения наверстывающей вакцинации после младенчества. Для детей в возрасте 12-23 месяцев некоторые программы используют 2 дозы ПКВ с интервалом не менее 8 недель, хотя другие программы используют одну дозу. Польза от проведения наверстывающих кампаний лимитирована, если используемые ресурсы извлекаются из ресурсов, предназначенных для более широкого использования ПКВ среди контингента новорожденных и за счет задержки использования вакцины среди них, или если среди тех, на кого нацелена кампания, наблюдается лишь умеренное носительство серотипов, входящих в вакцину, или заболеваемость.

Вакцинация при вспышках пневмококковой инфекции

Весьма ограниченные данные касаются эффективности вакцинации ПКВ, как ответного мероприятия на вспышки пневмококковой инфекции. Серотип 1 ассоциировался с вспышками заболевания^{3,4,5}. Последние данные, касающиеся вспышки, вызванной серотипом 1 в Гане, где ПКВ использовалась в рамках программы плановой иммунизации младенцев в соответствии с календарем 3п+0, показали более низкие уровни заболеваемости среди вакцинированных детей в возрасте младше 5 лет, чем при вспышке серотипа 1 до внедрения вакцинации⁴. Это предполагает возникновение непосредственной защиты в отношении заболевания, вызванного серотипом 1, среди вакцинированных, но отсутствие опосредованного эффекта^{4,5}.

Смена серотипов в результате использования ПКВ

Рост заболеваемости серотипами, не входящими в состав применяемой вакцины, феномен, называемый «смена серотипов», описан в отношении ПКВ7, использованной в различных условиях. Обзор фактов, полученных из 21 соответствующего набора данных эпиднадзора, показал, что общая заболеваемость ИПЗ среди детей снизилась через год после внедрения вакцинации (относительный риск [ОР] 0.55, 95% ДИ, 0.46-0.65) и оставалась стабильной в течение 7 лет (ОР 0.49; 95% ДИ, 0.35-0.68) по сравнению с допрививочным периодом времени. Заболеваемость ИПЗ, вызванной вакцинными серотипами, уменьшалась ежегодно на протяжении 7 лет (ОР 0.03; 95% ДИ, 0.01-0.10), а заболеваемость ИПЗ, вызванной не вакцинными серотипами, повысилась через 7 лет (ОР 2.81; 95% ДИ, 2.12-3.71), и только серотип 19А оказался ответственным за большинство смен⁴². Для вышеуказанного анализа данные из СНСД были весьма ограничены, а данных относительно ПКВ10 и ПКВ13 тогда не было для включения их в анализ. Проводится системный обзор данных по смене серотипов, который включает данные, полученные после использования ПКВ10 и ПКВ13, и данные, полученные из СНСД.

Факторы, не имеющие отношения к вакцине, могут влиять на уровни серо-специфической заболеваемости и таким образом вызывать замешательство в плане интерпретации взаимосвязи между внедрением ПКВ и изменениями в распространении серотипов. Такие факторы включают вариации в соотношении изолятов до и после внедрения вакцины, изменения в методике посева крови, гражданские традиции и вспышки пневмококковой инфекции. Эти факторы следует учитывать при интерпретации данных эпиднадзора за пневмококковой инфекцией⁴².

⁴² Feikin DR, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. PLoS Med. 2013 10(9):e1001517.

Безопасность ПКВ

Профили безопасности ПКВ10 и ПКВ13, как и ПКВ7, благоприятные при введении вакцин младенцам и детям младшего возраста^{43,44,45,46}. Наиболее часто встречающимися побочными проявлениями после введения ПКВ10 младенцам являются покраснение в месте инъекции и возбудимость, которые наблюдаются приблизительно у 41 и 55% реципиентов соответственно. Эти побочные проявления более часто наблюдались после бустерной вакцинации. Лихорадка регистрируется у 30-40% младенцев с ожидаемыми побочными проявлениями, хотя лихорадка 3-ей степени ($>40^{\circ}\text{C}$) наблюдается у не более 3.9% реципиентов первичных доз вакцины, 2.9% реципиентов бустерных доз и 2.2% реципиентов доз, полученных в рамках наверстывающей вакцинации. Аналогично покраснение (24-42%) и припухлость (20-32%) были обычными местными побочными проявлениями при использовании ПКВ13, с более высокими уровнями местных реакций после бустерной дозы. Возбудимость, наблюдаемая до 85.6% среди младенцев, была наиболее распространенным системным побочным проявлением. Лихорадка регистрировалась у 24-36% реципиентов ПКВ13, хотя высокая температура регистрировалась лишь у 0.1-0.3% реципиентов.

Отмечена тенденция относительно более частого проявления болезни Kawasaki через 0-28 дней после введения ПКВ13 по сравнению с ПКВ7 (ОР 1.94; 95% ДИ, 0.79-4.86)⁴³. Болезнь Kawasaki наблюдалась также более часто в группе вакцинированных ПКВ10, чем в контрольной группе, хотя в принципе это случалось не часто ($<1/10\ 000$ детей), и заболеваемость была ниже или в пределах ожидаемого исходного уровня⁴⁴.

Одновременное введение с вакциной против коклюша, дифтерии и столбняка вызывало лихорадку среди реципиентов ПКВ13 в 15-34% случаев при более высоком уровне после второй дозы. Введение трехвалентной инактивированной гриппозной вакцины в тот же день, что и ПКВ13, ассоциировалось с более высоким риском появления фебрильных судорог, чем тогда, когда эти вакцины вводились в разные дни (соотношение уровня заболеваемости 3.5% 95% ДИ, 1.13-10.85), однако абсолютный риск возникновения фебрильных судорог после вакцинации невелик⁴⁷.

Вакцинация особых групп риска, противопоказания и предосторожности

Дети с ослабленной иммунной системой могут иметь пониженный ответ на вакцинацию ПКВ в виде антител. Имеющиеся данные предполагают, что профили безопасности 2-х вакцин одинаковы в отношении этих групп риска и среди здоровых детей⁴⁴.

Одновременное введение вакцин

Иммуногенность и реактогенность вакцин ПКВ не изменяются значительно при их введении одновременно с моновалентными препаратами или комбинациями вакцин – против коклюша (бесклеточной и цельноклеточной), дифтерии и столбняка, против гепатита В, полиомиелита (инактивированной и живой оральной вакцины), против

⁴³ Tseng HF, et al. Postlicensure surveillance for pre-specified adverse events following the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Vaccine*. 2013;31:2578–83.

⁴⁴ Silfverdal SA, et al. Safety profile of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenza* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Expert Rev Vaccines*. 2017;16 (2):109–21.

⁴⁵ Artama M, et al. Register-based ecologic evaluation of safety signals related to pneumococcal conjugate vaccine in children. *Curr Drug Saf*. 2018;13(2):107–12.

⁴⁶ Littlejohn ES, et al. Surveillance of adverse events following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants, and comparison with adverse events following 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, in Victoria, Australia. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(7):1828–35.

⁴⁷ Duffy J, et al. Febrile seizure risk after vaccination in children 6 to 23 months. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20160320.

гемофильной инфекции типа b, кори, паротита, краснухи, ветряной оспы, менингококковой С вакциной (конъюгированной) или ротавирусной^{33,34}. Одновременное введение с вакциной против желтой лихорадки не изучалось.

Экономическая эффективность

Экономическая эффективность использования ПКВ зависит от многих факторов, включая бремя болезни, эффективность вакцины, опосредованное воздействие, охват прививками, стоимость вакцины, стоимость ее доставки и календарь⁴⁸.

Анализ данных, полученных при проведении 22-х исследований в СНСД, показал, что вакцинация ПКВ10 и ПКВ13 экономически эффективна с точки зрения поставщиков медицинских услуг и общества⁴⁹. Экономическая эффективность относительно выбора препаратов будет зависеть от особенностей страны, включая распространенность местных серотипов, и уровней охвата прививками, достигнутых с использованием разных календарей.

Позиция ВОЗ

Имеющиеся в настоящее время вакцины ПКВ безопасны и эффективны, и увеличение числа серотипов в этих вакцинах, по сравнению с первой лицензированной ПКВ7, представляет собой прогресс в отношении борьбы с заболеваемостью и смертностью, обусловленных пневмококковой инфекцией, особенно в развивающихся странах.

ВОЗ рекомендует включение ПКВ в программы детской иммунизации в глобальном контексте.

Использование пневмококковой вакцины должно быть дополнительным мероприятием по отношению к другим, касающимся борьбы с болезнью и ее профилактики, включая соответствующее ведение случаев заболевания, поддержку грудного вскармливания в течение первых 6-ти месяцев жизни ребенка и минимизацию таких известных факторов риска, как загрязнение воздуха внутри помещения и табакокурение.

Календарь

Для вакцинации ПКВ младенцев ВОЗ рекомендует трехдозовый календарь прививок с введением вакцин по схемам 2п+1 или 3п+0, начиная с возраста в 6 недель⁵⁰. При выборе схемы 2п+1 или 3п+0 страны должны учитывать программные факторы, включая своевременность вакцинации и ожидаемый охват. Календарь 2п+1 потенциально предпочтительнее, чем 3п+0, когда он возможен с точки зрения программных особенностей, так как более высокие уровни антител индуцируются в течение второго года жизни, что может быть важным для поддержания коллективного иммунитета, хотя и нет высококачественных данных по этому поводу.

Если выбран календарь 2п+1, рекомендуется соблюдать интервал между первичными двумя дозами в 8 или более недель, но он может быть короче, если имеется обоснованная для этого причина, такая например, как своевременность получения 2-й дозы и/или

⁴⁸ Chaiyakunapruk N, et al. Cost effectiveness of pediatric pneumococcal conjugate vaccines: a comparative assessment of decision-making tools. BMC Med. 2011;9:53.

⁴⁹ Saokaew S, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination in children in low- and middle-income countries: a systematic review. Pharmacoeconomics. 2016;34(12):1211–25.

⁵⁰ Evidence to recommendations table: pneumococcal conjugate vaccine (PCV), Table 1: Dosing schedule impact. Geneva: World Health Organization; 2018 (http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/recommendation_table_PCV_dosing_schedule_impact.pdf, accessed February 2019).

достижение более высокого охвата в случае соблюдения интервала в 4 недели. В рамках календаря 2п+1 бустерная доза должна вводиться в возрасте 9-28 месяцев согласно программным положениям, однако нет четкого минимального или максимального интервала между первичной серией вакцинации и бустерной дозой. Если используется календарь 3п+0, минимальный интервал в 4 недели между дозами должен соблюдаться.

Ранее не вакцинированные или не полностью вакцинированные дети, которые перенесли ИПЗ, должны быть привиты согласно рекомендованному в соответствии с возрастом режиму. Прерванный календарь прививок должен быть возобновлен без повторения ранее полученных доз.

Выбор препарата

Оба препарата, ПКВ 10 и ПКВ13, оказывают значительное воздействие на пневмонию, ИПЗ, вызываемые вакцинными серотипами, и носоглоточное носительство. В настоящее время нет достаточных данных о различиях их влияния на общее бремя болезни⁵¹. ПКВ13 может приносить дополнительную пользу там, где заболевание в значительной степени обусловлено серотипами 19А или 6С. Выбор препарата для использования в стране должен основываться на программных особенностях, снабжении вакциной, ее стоимости, местном и региональном распространении вакцинных серотипов и картине резистентности к противомикробным препаратам.

Взаимозаменяемость

Если программа вакцинации ПКВ начата, не рекомендуется менять препарат, если нет для этого серьезных причин в виде эпидемиологических изменений или появления программных факторов, которые определяют выбор препарата, например, увеличение бремени серотипа 19А. Если серии вакцинации не могут быть завершены одной и той же вакциной, должна использоваться ПКВ, имеющаяся в наличии. Возобновление серии прививок не рекомендуется, даже в отношении первичных серий.

Наверстывающая вакцинация

Везде, где возможно, наверстывающая вакцинация во время внедрения ПКВ должна использоваться для усиления воздействия на заболеваемость среди детей в возрасте 1-5 лет, особенно там, где высоки бремя болезни и смертность. Если существуют ограничения относительно наличия вакцины или финансовых ресурсов для наверстывающей вакцинации, дети раннего возраста (например, <2 лет) должны быть приоритетной группой для получения доз вакцины РКВ в рамках наверстывающей вакцинации из-за более высокого риска для них возникновения пневмококковой инфекции.

Наверстывающая вакцинация может проводиться с введением одной дозы вакцины детям в возрасте ≥ 24 месяцев. Имеющиеся данные недостаточны для четких рекомендаций относительно оптимального числа доз (одной или двух), необходимых для детей в возрасте 12-23 месяцев в рамках наверстывающей вакцинации; поэтому страны, выбравшие использование одной дозы, могут пожелать провести мониторинг ее влияния и неудачи.

Непривитые дети в возрасте 1-5 лет, которые подвергаются высокому риску заболеваний пневмококковой инфекцией из-за таких состояний здоровья, как ВИЧ-инфекция или серповидно-клеточная анемия, должны получать, по крайней мере, 2 дозы вакцины с интервалом в 8 недель.

⁵¹ Evidence to recommendations table: pneumococcal conjugate vaccine (PCV), Table 2: Product choice impact. Geneva: World Health Organization; 2018 (http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/recommendation_table_PCV_product_choice_impact.pdf, accessed February 2019).

В условиях гуманитарной или другой чрезвычайной ситуации соответствующие возрасту календари прививок ПКВ должны применяться в отношении детей в возрасте младше года и обсуждаться для детей в возрасте ≤ 5 лет, в зависимости от ситуации⁵².

Наверстывающая вакцинация может также иметь значение в плане предотвращения вспышек. Кампании вакцинации в ответ на вспышки подтвержденных вакцинных серотипов пневмококковой инфекции обсуждаются, но в настоящее время ощущается недостаток опыта в этом отношении.

Вакцинация особых групп населения

ПКВ не должна вводиться лицам, в анамнезе которых наблюдались анафилактическая реакция или серьезные аллергические реакции на какой-либо компонент вакцины. ВИЧ-позитивные младенцы и недоношенные новорожденные, которые получили свои 3 дозы вакцины первичной серии в возрасте до 12 месяцев, могут получить пользу от бустерной дозы, полученной в течение второго года жизни.

Вакцинация путешествующих детей

Путешествующие дети обычно не представляют собой особую группу риска в отношении пневмококковой инфекции, если они не направляются в место существующей вспышки заболевания. Они должны прививаться в соответствии с рекомендациями, касающимися общего населения, и необходимо обеспечить их вакцинацию в соответствии с календарем на время их отъезда.

Одновременное введение

Несмотря на недостаток обстоятельных данных относительно иммуногенности, эффективности и безопасности всех возможных комбинаций ПКВ и других вакцин для плановой вакцинации, одновременное введение с точки зрения программных аспектов считается приемлемым.

Эпиднадзор

Хотя система комплексного эпиднадзора за пневмококковой инфекцией рекомендуется, страны без наличия такой системы не должны задерживать внедрение вакцин ПКВ. ВОЗ рекомендует тщательный постоянный мониторинг эпидемиологического воздействия ПКВ в рамках высококачественного дозорного и популяционного эпиднадзора за пневмококковой инфекцией и периодически проводимые выборочные обследования в отношении носоглоточного носительства^{53,54}. Такие эпиднадзор и выборочные обследования необходимо проводить для мониторинга изменений заболеваемости и циркуляции серотипов пневмококка среди населения после использования разных ПКВ в рамках разных календарей прививок и в разных географических территориях и эпидемиологических условиях с разными бременем болезни и передачей инфекции. В идеале эпиднадзор должен начать функционировать, по крайней мере, за 1-2 года до внедрения ПКВ и продолжаться неопределенно долго, но не менее 5-ти лет после внедрения вакцины. В то время как популяционный эпиднадзор необходим для

⁵² Vaccination in humanitarian emergencies: implementation guide. Geneva: World Health Organization; 2017 (http://www.who.int/immunization/documents/general/who_ivb_17.13/en/, accessed October 2018).

⁵³ Surveillance standards for vaccine-preventable diseases, second edition. Chapter 17: Pneumococcus. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_17_Pneumococcus_R2.pdf?ua=1, accessed January 2019).

⁵⁴ Measuring impact of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenza* type b conjugate vaccination. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75835/WHO_IVB_12.08_eng.pdf?sequence=1, accessed January 2019).

документации воздействия вакцинации на заболеваемость и смену серотипов, эпиднадзор за ИПЗ в дозорных пунктах в больницах без определенного населения, подлежащего обслуживанию, предоставляет полезную информацию о распространении серотипов при плановом применении ПКВ. Качественная оценка воздействия вакцинации может быть проведена путем сравнения долей случаев заболевания, вызванных разными серотипами, в определенное время. Периодические одномоментные поперечные исследования относительно носоглоточного носительства предоставят картину роли случаев заболевания и носителей в продолжающейся циркуляции вакцинных серотипов. В странах, где отсутствует эпиднадзор, могут использоваться данные соседних стран с аналогичным бременем болезни, социально-экономическими и демографическими условиями, но ВОЗ рекомендует странам проводить высококачественный эпиднадзор для мониторинга их программ иммунизации с целью укрепления общего эпиднадзора за болезнями и лабораторного потенциала.

Приоритетные научные исследования

Дополнительные научные исследования необходимо провести относительно: (1) дальнейшей оценки влияния вакцинации, длительности защиты и опосредованного эффекта использования разных календарей прививок; (2) смены серотипов; (3) установления серо-специфических иммунных уровней соотношения защиты от ИПЗ в различных условиях передачи инфекции; (4) эпидемиологии возникновения вспышек пневмококковой инфекции, особенно серотипа 1, включая применение ПКВ для предотвращения вспышек или борьбы с ними; (5) влияния ПКВ на применение противомикробных препаратов и резистентность к ним; и (6) сравнения однодозовой и двухдозовой схем наверстывающей вакцинации детей в возрасте старше 12 месяцев.