



Всемирная организация здравоохранения

Европейское региональное бюро

Еженедельный эпидемиологический бюллетень

6 апреля 2012 г., 87-й год
№ 14, 2012, 87, 129-144

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

Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ, 2012 год

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, которые касаются, в первую очередь, применения вакцин в широкомасштабных программах иммунизации, обобщают основную информацию о соответствующих болезнях и вакцинах и излагают текущую позицию ВОЗ относительно их использования в глобальном контексте.

Документы рассматриваются внешними экспертами и сотрудниками ВОЗ, затем рассматриваются и утверждаются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ (СКГЭ) по иммунизации (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). Эти документы предназначены для использования, в основном, сотрудниками национальных служб здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Они также могут представлять интерес для международных финансирующих агентств, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения в целом.

Этот документ заменяет документ по позиции ВОЗ 2007 года относительно 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. Он включает самые последние данные о разработках в области пневмококковых вакцин и уделяет основное внимание имеющимся в настоящее время 10-валентной и 13-валентной конъюгированным вакцинам, их внедрению и использованию в рамках национальных программ иммунизации. В документе также рассматривается и 23-валентная полисахаридная вакцина, хотя и менее детально, чем в документе по позиции, опубликованном в апреле 2008 года, который по-прежнему остается действительным.

Рекомендации по использованию пневмококковых вакцин обсуждались на совещаниях СКГЭ в ноябре 2006 года (конъюгированные вакцины) и в апреле 2008 года (полисахаридная вакцина) и на недавнем совещании в ноябре 2011 года. Данные, представленные на этих совещаниях, можно найти на сайте <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Эпидемиология

Пневмококковая инфекция включает группу таких тяжелых заболеваний, как менингит, бактериемия и пневмония, а также более легкие, но более распространенные заболевания,

такие как синусит и средний отит. Вызывающий инфекцию возбудитель *Streptococcus pneumoniae* часто присутствует в виде колоний в носоглотке человека, откуда распространяется, как правило, воздушно-капельным путем. Младенцы и дети раннего возраста, как полагают, являются основным резервуаром этого возбудителя с различной степенью пораженности носоглоточного носительства, колеблющегося от 27% в экономически развитых до 85% в развивающихся странах.

Имеется более 90 серотипов *S.pneumoniae*. Распространение серотипов, вызывающих заболевание, варьирует в зависимости от возраста, клинических проявлений заболевания, тяжести течения, географического местоположения и времени. До внедрения пневмококковых конъюгированных вакцин 6-11 серотипов возбудителя ассоциировалось с 70% и более инвазивной пневмококковой инфекцией (ИПИ), встречающейся среди детей по всему миру¹. ИПИ обычно определяется, как заболевание, ассоциируемое с выделением пневмококка из обычно стерильной крови человека или, что следует за распространением возбудителя потоком крови из других частей тела, например, при менингите или септическом артрите; это не распространяется на такие места, как среднее ухо, куда инфекция распространяется непосредственно из носоглотки.

Большинство заболеваний спорадические. Вспышки пневмококковой инфекции необычны, но могут встречаться в замкнутых коллективах, например, в домах для престарелых лиц, детских дневных стационарах и других учреждениях такого рода. Однако большие вспышки менингита, вызванные серотипом 1, были зарегистрированы в Африканском менингитном поясе². По оценкам, из 8,8 миллионов детей в возрасте до 5 лет, погибших в 2008 году, по оценке ВОЗ, 476 000 (333 000 – 529 000) случаев смерти было вызвано пневмококковой инфекцией³. Уровни заболеваемости и смертности выше в развивающихся, нежели в экономически развитых странах; большинство случаев смерти наблюдается в Африке и Азии. Дети с ВИЧ-инфекцией подвергаются значительно большему риску возникновения тяжелой пневмококковой инфекции^{4,5}.

До широко распространенной иммунизации с использованием 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины средняя годовая заболеваемость ИПИ среди детей в возрасте младше 2-х лет была 44,4/100 000 в Европе и 167/100 000 в Соединенных Штатах^{6,7}. В то же время в Африке годовая заболеваемость ИПИ среди детей этого возраста колебалась от 60/100 000 в Южной Африке в период до возникновения эпидемии

¹ Johnson HL et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. PLoS Medicine, 2010, 7: pii: e1000348.

² Yaro S et al. Epidemiological and molecular characteristics of a highly lethal pneumococcal meningitis epidemic in Burkina Faso. Clinical Infectious Diseases, 2006, 43:693–700.

³ Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008 (http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/index.html, accessed March 2012).

⁴ O'Brien KL et al. Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. Lancet, 2009, 374:893–902.

⁵ Roca A et al. Invasive pneumococcal disease in children <5 years of age in rural Mozambique. Tropical Medicine and International Health, 2006, 11:1422–1431.

⁶ Isaacman 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. International Journal of Infectious Diseases, 2010, 14:e197–209.

⁷ Black S et al. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, eds. Vaccines, 5th ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 2008:531–567.

ВИЧ-инфекции до 797/100 000 в Мозамбике^{5,8,9}. Некоторые различия можно объяснить разницей в диагностике случая заболевания и чувствительности эпиднадзора, хотя заболеваемость в Африке в целом выше, чем в Европе или Северной Америке.

В Европе и США *S.pneumoniae* вызывает, по оценкам, приблизительно 30-50% внебольничной пневмонии (САР), требующей госпитализации взрослых лиц. Среди детей из 284 случаев долевой пневмонии и 515 случаев бронхопневмонии подтвержденной, благодаря трансторакальной пункции, что заболевание бактериальной этиологии, пневмококки были найдены у 78% и 13% детей соответственно¹⁰. Среди детей младше 2-х лет, как продемонстрировал системный анализ Cochrane, проведенный в отношении пневмококковых конъюгированных вакцин, общая эффективность вакцины была 27% (95% ДИ, 15-36%) с учетом всех причин пневмонии, определяемой согласно общепринятому определению ВОЗ случая заболевания¹¹.

Имеет место временная взаимосвязь между заболеваемостью САР и задокументированной циркуляцией респираторно-синцитиального и гриппозного вирусов¹².

Во многих странах плановое использование пневмококковых конъюгированных вакцин резко снизило заболеваемость ИПИ, а в некоторых территориях ИПИ, вызванное вакцинными серотипами бактерии, фактически исчезла, даже среди возрастных групп, которые не являлись целевыми для программы иммунизации (эффект коллективного иммунитета)¹³.

Возбудитель

S.pneumoniae представляет собой грамположительный инкапсулированный диплококк. Полисахаридная капсула бактерии является существенным фактором вирулентности у более чем 90 серотипов пневмококка, которые определяются на основе различий в композиции этой капсулы. В общем иммунитет, индуцируемый инфекцией, сероспецифичен, но может наблюдаться и перекрестная защита среди родственных серотипов.

В то время как большое разнообразие серотипов вызывает неинвазивные заболевания типа среднего отита и синуситов, серотипы 1, 5, 6А, 6В, 14, 19F и 23F обычно вызывают ИПИ среди детей в возрасте до 5 лет. Серотипы 1, 5 и 14 вместе по всем регионам ассоциируются с 28-43% ИПИ и с 30% ИПИ в 20 из наиболее бедных стран мира; серотипы 23F и 19F ответственны за 9-18% случаев ИПИ в мире. Серотип 18С широко

⁸ Karstaedt AS et al. Pneumococcal bacteremia during a decade in children in Soweto, South Africa. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2000, 9:454–457.

⁹ Cutts 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: 1139–1146.

¹⁰ Vuori-Holopainen E et al. Reappraisal of lung tap: review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 32:715–726.

¹¹ Lucero 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.

¹² Talbot TR et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *American Journal of Medicine*, 2005, 118: 285–291.

¹³ Bocchini JA Jr et al. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics*, 2010, 126:186–190.

распространен в регионах с большим числом стран с высокими доходами (т.е. в Европе, Северной Америке и Океании)¹.

Некоторые серотипы, такие как 6В, 9V, 14, 19А, 19F и 23F, вероятно более, чем другие, ассоциируются с резистентностью к медицинским препаратам¹⁴.

Лабораторная диагностика *S.pneumoniae*, базирующаяся на выделении вируса методом посева на питательную среду, может проводиться в большинстве клинических микробиологических лабораторий, хотя предварительное лечение антибиотиками, неправильное содержание и транспортировка проб или использование не соответствующей питательной среды могут привести к неудаче с изоляцией микроорганизма. Наблюдаемое некоторое географическое различие в распространенности серотипов может объясняться факторами, включающими различия в отборе пациентов, частоту использования и качество кровяной питательной среды, программы иммунизации против пневмококковой инфекции и политику в отношении применения антибиотиков¹⁵.

Заболевание

Пневмококковая инфекция может поражать различные системы организма, что вызывает возникновение определенного числа синдромов заболевания. Хотя временная колонизация на слизистой носоглотки, что является первичным очагом инфекции, редко трансформируется в заболевание, определенные серотипы пневмококка иногда могут проникать в поток крови, вызывая бактериемию и, возможно, инфицирование вторичных органов, таких как мозг, с развитием менингита. В других случаях непосредственное распространение возбудителя из носоглотки может вызвать такие заболевания, как средний отит или синуситы. Пневмония часто возникает при вдыхании пневмококка из носоглотки. Когда возникновение пневмонии ассоциируется с бактериемией, заболевание классифицируется как ИПИ¹⁶.

Благодаря высокой достоверности микробиологической диагностики, заболеваемость ИПИ часто используют в качестве оценки заболеваемости острой пневмококковой инфекцией в целом.

В среднем около 75% случаев ИПИ и 83% случаев пневмококкового менингита наблюдаются среди детей в возрасте младше 2-х лет, но эти показатели значительно варьируют, так же как и распространение случаев в возрастной группе до 2-х лет. От 8,7% до 52% случаев пневмонии наблюдается среди младенцев в возрасте младше 6 месяцев¹⁶.

Показатель летальности при ИПИ может быть высоким, колеблясь от 20% при септицемии до 50% при менингите в развивающихся странах. Показатели смертности наиболее высокие среди детей раннего возраста. Даже в промышленно развитых странах общий показатель летальности при пневмококковой бактериемии может достигать 15-20% среди взрослых и 30-40% среди лиц пожилого возраста, несмотря на соответствующую антибиотикотерапию и интенсивное лечение. Среди выздоровевших после менингита в 58% случаев наблюдаются долгосрочные неврологические последствия, такие как потеря

¹⁴ Kyaw MH et al. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae. New England Journal of Medicine, 2006, 354:1455–1463.

¹⁵ Hausdorff WP et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. Clinical Infectious Diseases, 2000, 30:100–121.

¹⁶ Russel F et al 2011. Global review of the distribution of pneumococcal disease by age and region. SAGE meeting, 8–10 November 2011 (http://www.who.int/immunization/sage/6_Russel_review_age_specific_epidemiology_PCV_schedules_session_nov11.pdf, accessed March 2012).

слуха, психические нарушения и нарушения двигательной активности и судороги¹⁷. Пневмококковые средний отит и синуситы менее тяжелые, но они являются более частой проблемой для здоровья в глобальном контексте.

Факторами риска в отношении пневмонии, в том числе пневмококковой пневмонии младенцев и детей раннего возраста, являются недостаток грудного вскармливания, алиментарные нарушения, загрязнение воздуха внутри помещения¹⁸. Помимо высокой заболеваемости среди детей в возрасте моложе 2-х лет, риск возникновения пневмококковой инфекции повышен среди лиц преклонного возраста (старше 65 лет) и среди злоупотребляющих алкоголем и табакокурением. Этот риск также повышен среди лиц, страдающих хроническими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые, легочные заболевания, диабет или аспления или другие состояния, при которых происходит подавление иммунной системы, как при прогрессирующей ВИЧ-инфекции.

Развитие резистентности к обычно применяемым антибиотикам, таким как пенициллин, макролиды, цефалоспорины и ко-тримоксазол, является серьезной проблемой в некоторых районах мира. Однако в результате широкомасштабного внедрения иммунизации против пневмококковой инфекции наблюдается снижение циркуляции штаммов, резистентных к медицинским препаратам¹⁴.

Четкий диагноз пневмококковой инфекции может быть поставлен путем изоляции микроорганизма из крови или других обычно стерильных компонентов организма, таких как цереброспинальная жидкость, но этиологическая диагностика проблематична в случаях пневмококковой пневмонии, не сопровождаемой бактериемией.

Пневмококковые вакцины

Вакцины для предотвращения пневмококковой инфекции используются более 30 лет. В настоящее время на рынке имеется два разных типа пневмококковых вакцин: (1) 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (PPV23), которая доступна с 1980 года, и (2) две пневмококковые конъюгированные вакцины, доступные на рынке с 2009 года, - одна 10-валентная (PCV10), другая – 13-валентная (PCV13). 7-валентная конъюгированная вакцина (PCV7) постепенно исчезает с рынка.

Пневмококковые полисахаридные вакцины ассоциируются со слабой иммуногенностью или ее отсутствием у детей в возрасте младше 2 лет, необходимой для индуцирования иммунной памяти в ответ на ревакцинацию. Определение «пневмококковая конъюгированная вакцина» применяется для вакцин, основанных на химическом соединении полисахаридов *S.pneumoniae* с носителем иммуногенного протеина. Это усиливает ответ в виде антител и индуцирует иммунную память.

23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина

Вакцина PPV23 включает следующие серотипы: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F и 33F. Первичная иммунизация проводится путем однократного введения дозы вакцины внутримышечно или подкожно.

Ревакцинация обычно не рекомендуется лицам с нормально функционирующей иммунной системой, но однократная или двукратная ревакцинация практикуется для лиц с нарушениями иммунной системы¹³.

¹⁷ Goetghebuer T et al. Outcome of meningitis caused by Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b in children in The Gambia. Tropical Medicine and International Health, 2000, 5:207–213.

¹⁸ Global action plan for prevention and control of pneumonia (GAPP). Geneva, World Health Organization, 2008. Available from http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_FCH_CAH_NCH_09.04_eng.pdf, accessed March 2012.

В некоторых странах с высокими или средними доходами вакцина PPV23 рекомендуется для использования среди населения высокого риска в отношении возникновения пневмококковой инфекции, включая лиц в возрасте старше 65 лет. Вакцина PPV23 также используется в качестве дополнения для получения иммунного ответа после первичной иммунизации, проведенной одной из пневмококковых конъюгированных вакцин (см. ниже). Вакцина PPV23 не является приоритетной для использования в промышленно развитых странах.

Был проведен всесторонний мета-анализ исследований по оценке эффективности и действенности вакцины PPV23, включая предпринятый ВОЗ мета-анализ 2007 года и анализ данных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ)^{19,20}. Как показал мета-анализ, результаты РКИ относительно PPV23 соответствуют защитному эффекту в отношении ИПИ и пневмоний различной этиологии в целом среди лиц молодого возраста и в меньшей степени защитному эффекту в отношении ИПИ среди лиц пожилого возраста. Испытания не продемонстрировали эффективность PPV23 в отношении ИПИ и пневмоний различной этиологии в целом среди групп лиц повышенного риска, таких как дети и взрослые с выраженными состояниями, которые повышают их риск приобретения пневмококковой инфекции, или лица любого возраста с резко выраженной супрессией иммунной системы²⁰.

PPV23 считается безопасной вакциной как в отношении возникновения острых незамедлительных реакций на ее введение, так и в плане долгосрочных побочных последствий.

Детальная информация о вакцине PPV23 представлена в документе 2008 года с изложением позиции ВОЗ по этой вакцине²¹. Основные выводы также представлены в заключительной части текста этого документа по позиции ВОЗ.

Конъюгированные вакцины

В этом документе основное внимание уделяется вакцинам PCV10 и PCV13 и их использованию среди детей. Данные, поддерживающие использование конъюгированных вакцин для иммунизации более взрослого населения и потенциального их использования среди беременных женщин с целью защиты новорожденных, в настоящее время считаются недостаточными, для того чтобы поддержать рекомендации по политике в этой области, но они будут регулярно рассматриваться, как элемент процесса обновления документа по позиции ВОЗ.

Вакцина PCV10 содержит очищенные капсулярные полисахариды 10 серотипов: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F и 23F. Каждый из них конъюгирован с белком-носителем или белком D (белком внешней мембраны нетипируемой *Haemophilus influenzae*), столбнячным анатоксином, либо дифтерийным анатоксином. Протеин D используется как белок-носитель для 8 из 10 серотипов (серотипов 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 и 23F); серотип 19F конъюгирован с дифтерийным анатоксином, а серотип 18C – со столбнячным анатоксином.

¹⁹ Moberley SA et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Systemic Reviews, 2008 (1):CD000422.

²⁰ Huss A et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. Canadian Medical Association journal, 2009, 180:48–58.

²¹ См. No 42, 2008, pp 373–384.

Фосфат алюминия используется в качестве адъюванта для вакцины PCV10, которая предоставляется в однодозовом шприце-тюбике или одно- или двухдозовых флаконах. Латекс содержится в качестве компонента вакцины, если ее расфасовка представлена в виде шприца-тюбика. Доза для прививки составляет 0,5 мл, каждая доза содержит 1 мкг полисахаридов серотипов 1, 5, 6В, 7F, 9V, 14 и 23F и 3 мкг серотипов 4, 18С и 19F.

Вакцина PCV13 содержит полисахаридные капсулярные антигены пневмококковых серотипов 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F, конъюгированных с нетоксичным дифтерийным белком-носителем CRM 197 (CRM – материал с перекрестной реактивностью). Доза PCV13 (0,5 мл) содержит приблизительно 2 мкг полисахарида каждого из 12 серотипов и приблизительно 4 мкг полисахарида серотипа 6В. Вакцина содержит в качестве адъюванта фосфат алюминия. Вакцина PCV13 имеется в виде однодозовых флаконов и однодозового шприца-тюбика, который не содержит латекса^{22,23}.

Обе вакцины - PCV10 и PCV13 – не содержат консерванта, их хранение рекомендуется при температуре 2-8°C, и они не должны подвергаться замораживанию.

Системный анализ и мета-анализ данных по серотипам ИПИ, полученным от детей в возрасте младше 5 лет в течение 1980-2007 гг., т.е. до внедрения на национальном уровне вакцины PCV7, продемонстрировали, что серотипы, включенные в вакцину PCV7, были ответственны за возникновение 49% и более случаев ИПИ в каждом географическом регионе, хотя и с выраженными региональными колебаниями (49-82%), с наивысшим уровнем охвата в Северной Америке и Европе. Соответствующий охват, рассчитанный для серотипов вакцин PCV10 и PCV13, достигал 70% и более случаев ИПИ в каждом регионе с колебаниями от 70 до 84% и от 74 до 88% соответственно.

Показания и введение

Хотя детали маркировки могут отличаться по странам, обе вакцины - PCV10 и PCV13 – лицензированы для активной иммунизации с целью профилактики инвазивной инфекции, пневмонии и острого среднего отита, вызываемых соответствующими вакцинными серотипами *S.pneumoniae* среди младенцев и детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. Кроме того, вакцина PCV13 лицензирована для профилактики пневмококковой инфекции среди лиц в возрасте старше 50 лет^{22,23}.

Вакцины PCV не показаны для лечения пневмококковой инфекции, и они наиболее вероятно не предотвращают инфекцию, вызываемую серогруппами *S.pneumoniae*, которые не включены в вакцины. Имунные ответы на белки-носители PCV – дифтерийный белок с перекрестной реактивностью (PCV13) и столбнячный и дифтерийный анатоксины (PCV10) – не изучены. Однако одно испытание вакцины PCV10 показало защитный эффект (35,3%; 95% ДИ, 1,8-57,4) в отношении средних отитов, вызванных нетипируемой *H.influenzae*, возможно, относящейся к вакцинному штамму белка-носителя *H.influenzae*²⁴.

²² Food and Drug Administration. Vaccines: approved products. Prevnar 13 (pneumococcal 13-valent conjugate vaccine). Available at <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201667.htm>, accessed March 2012.

²³ EMA Oct 2011: European public assessment report (EPAR) for PCV10 (First published in May 2009, last updated in October 2011). EMA/562289/2011.

²⁴ Prymula R et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to PD for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and nontypable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*, 2006, 367: 740–748.

Вакцины вводятся в передне-латеральную часть бедра у младенцев и в дельтовидную мышцу у более старших групп населения. Производители вакцин PCV10 и PCV13 рекомендуют введение 3-х доз вакцины для первичной иммунизации с интервалом не менее 4 недель между дозами и бустерную дозу, по крайней мере, через 6 месяцев после 3-ей дозы (схема 3+1). Первая доза может быть введена в возрасте не ранее 6 недель, бустерную дозу предпочтительнее вводить в возрасте 11 и 15 месяцев. Альтернативный календарь (2+1) подразумевает 2 первичные дозы с интервалом 2 месяца, при этом первая доза вводится в возрасте 2-х месяцев, а бустерная доза, по крайней мере, через 6 месяцев после второй дозы.

Производители далее рекомендуют, что дети в возрасте 7-11 месяцев, ранее не вакцинированные, должны получить 2 дозы с интервалом не менее 4 недель и затем 3-ю дозу в течение 2-ого года жизни. В случае использования вакцины PCV10 невакцинированные дети в возрасте от 12 месяцев до 5 лет должны получить 2 дозы с интервалом не менее 2-х месяцев. В случае же использования вакцины PCV13 невакцинированные дети в возрасте 12-24 месяцев должны получить 2 дозы, дети в возрасте 2-5 лет должны получить единственную дозу, а взрослые в возрасте старше 50 лет должны получить одну дозу.

Была проведена оценка различных календарей, представленных в инструкциях-вкладышах к вакцине, что обсуждается в этом документе далее, и некоторые из этих календарей используются в рамках национальных программ иммунизации.

Серологические критерии для оценки пневмококковых конъюгированных вакцин

Результаты исследований по определению эффективности и действенности вакцин в отношении ИПИ, среднего отита или пневмонии были еще не готовы ко времени первоначального лицензирования вакцин PCV10 и PCV13. Поскольку качественные испытания по сравнению этих вакцин с вакциной PCV7 с использованием конечных клинических результатов потребовали бы очень большой выборки и были бы непозволительно дорогостоящими, лицензирование вакцин PCV10 и PCV13 было проведено на основании качественных испытаний с использованием конечных серологических результатов. Эти испытания продемонстрировали идентичность иммуногенного профиля этих вакцин и вакцины PCV7 в отношении общих для них серотипов, а также благоприятный иммуногенный профиль в отношении дополнительных серотипов вакцин PCV10 и PCV13.

Для общих серотипов новых вакцин и для кампоратора лицензирования ВОЗ определила серологические критерии для качественного первичного анализа, которые должны использоваться²⁵. Они включают (а) процент случаев с серо-специфическим IgG $\geq 0,35$ мкг/мл, используемый ВОЗ в качестве референс-теста (или в качестве альтернативного и хорошо обоснованного порогового значения на базе специфического используемого теста), и (б) геометрические соотношения концентрации серо-специфического IgG. Кроме того, при вторичном анализе рекомендуется, чтобы сравнения титров опсонофагоцитарных антител серотипов, общих для новых вакцин, и кампоратор лицензирования делали акцент, в основном, на соотношение серо-специфической средней геометрической величины титров (GMT), а не на ранее используемый функциональный порог титров $\geq 1:8$.

²⁵ Expert committee on biological standardization, Geneva, 19 to 23 October 2009. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines (http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo_final_23APRIL_2010.pdf, accessed March 2012).

Результаты использования РСВ для иммунизации

Два недавно проведенных системных ревью^{26,27} оценили клинические и иммунологические результаты вакцинации РСВ с использованием данных, полученных при проведении РКИ и обсервационных исследований. Большинство из данных, полученных в результате проведения этих ревью, относится к вакцине РСВ7 или исследуемым вакцинам РСВ9 и РСВ11, хотя имеющиеся данные в отношении изучения вакцин РСВ10 и РСВ13 также были включены.

Одно ревью²⁶ касалось 10 РКИ, использующих календари 3+1 или 3+0 и представивших, по крайней мере, один клинический результат. Рандомизированные контролируемые исследования с применением календаря прививок 3+1 были проведены в странах с высокими доходами (США и Финляндия) с использованием РСВ7, в то время как календарь 3+0 был применен в странах с низкими или средними доходами (Гамбия, Южная Африка, Филиппины) с использованием исследуемых вакцин РСВ9 или РСВ11 соответственно.

Еще 5 РКИ сравнивали дополнительные календари (для детей, начинающих ходить) с неиммунизированной группой. В рамках этих РКИ фиксировался только средний отит в качестве клинического результата.

В отношении ИПИ, вызванной вакцинными серотипами, действенность вакцины, применяемой по схеме 3+0, была 71% (95% ДИ, 52-82%, I^2 (индекс гетерогенности, используемый при проведении мета-анализа) 0%, 2 РКИ), а по схеме 3+1 – 93% (95% ДИ, 76-98%, I^2 0%, 2 РКИ), при использовании данных численности детей, подлежащих лечению (ИТТ), при рандомизированных индивидуальных испытаниях, и 86% (95% ДИ, 40-97%) при рандомизированном кластерном испытании (по схеме 3+1). Расчеты были аналогичными в отношении ВИЧ-инфицированных младенцев и ВИЧ-неинфицированных, вакцинированных по схеме 3+0.

В случае рентгенологически подтвержденной пневмонии (первый эпизод) рассчитанная действенность вакцины, вводимой по схеме 3+0, с использованием данных ИТТ была 24% (95% ДИ, 9-37%, I^2 0%, 2 РКИ), гетерогенность не объяснялась включением ВИЧ-инфицированных детей. Действенность вакцины была 25% (95% ДИ, 6-41%, 1 испытание) при использовании схемы 3+1 и данных ИТТ.

В отношении среднего отита изучались только схема 3+1 и дополнительные календари. Вакцинация по схеме 3+1 защищала от пневмококкового (46%, 95% ДИ, 10-55%, I^2 17%, 2

²⁶ Scott P et al. Comparing pneumococcal conjugate vaccine schedules based on 3 and 2 primary doses: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 2011, 29: 9711-9721. See also http://www.who.int/immunization/sage/2_Ad_hoc_expert_consultation_PCVschedules.Report12Sept2011_nov11.pdf

²⁷ Conklin L et al. Landscape analysis of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules: A systematic review Sub-report on the 3-dose schedules A Project of the AVI Technical Assistance Consortium (AVI-TAC) Final Report 1.0, 17 October 2011. http://www.who.int/immunization/sage/previous_november2011/en/

РКИ), но не всех других средних отитов (6%, 95% ДИ, 4-9%, I² 0%) среди здоровых детей (данные ИТТ).

В целом несколько смертельных исходов было зарегистрировано в процессе проведения РКИ, и только при проведении 2-х РКИ было зарегистрировано более 25 случаев смерти. При проведении этих двух РКИ несколько смертельных исходов было отмечено в группе вакцинированных. В Гамбии снизилась общая смертность на 16% (95% ДИ, 3-28%) благодаря иммунизации исследуемой вакциной PCV9⁹.

Пока нет опубликованных данных исследований, посвященных непосредственному сравнению вакцин PCV10 и PCV13, в то время как есть данные изучения эффективности только вакцины PCV13. В Англии и Уэльсе, где в апреле 2010 года вакцина PCV13 заменила вакцину PCV7, эффективность была оценена в отношении 6 новых серотипов, включенных в вакцину PCV13. Эффективность 2-х доз вакцины среди детей в возрасте младше 1 года была 78% (95% ДИ, 18-96%) и одной дозы (группа старше одного года) – 77% (95% ДИ, 38-91%). Эффективность в отношении серотипов 7F и 19A была 76% (21-93%) и 70% (10-90%) соответственно для прививок одной дозой вакцины или более.

Эффективность в отношении серотипов 1 и 3 была 62 и 66% соответственно, при нулевом доверительном интервале. Заболеваемость ИПИ благодаря применению вакцины PCV13 снизилась вдвое среди детей в возрасте младше 2 лет во время проведения исследования²⁸.

Оптимальные календари прививок

В настоящее время страны, применяющие в рамках их плановых программ иммунизации вакцины PCV, используют в равной степени календари 3+0, 2+1 или 3+1. Системный анализ, упомянутый выше^{26,27}, выявил существенные данные, поддерживающие использование календаря(ей) 3+0 (3+1), при которых в процессе проведения исследований вакцина обычно вводилась в возрасте 6, 10 и 14 недель, или 2, 4 и 6 месяцев (с бустерной дозой, вводимой в возрасте 1-2 года при календаре 3+1).

Новые данные также поддерживают использование в качестве альтернативы календарь 2+1 с введением третьей дозы в возрасте 9-15 месяцев. Данные обсервационных исследований и оценки, проведенной после внедрения вакцины, продемонстрировали высокие уровни защиты от ИПИ при условии использования этого календаря²⁹. При использовании двухдозового календаря для вакцины PCV7 группа, получившая вакцину с 2-месячным интервалом (вакцина вводилась в 2-месячном и 4-месячном возрасте), имела более высокий уровень серопозитивной реакции через 1 месяц после вакцинации, чем группа с одномесячным интервалом введения вакцины (в возрасте 2 и 3 месяца). Аналогичные результаты наблюдались и среди 12-месячных детей³⁰.

В отношении иммуногенности существуют некоторые дополнительные признаки выгоды при использовании бустерной дозы, что выражается в снижении носительства вакцинных серотипов в носоглотке и предотвращении ИПИ. Для некоторых серотипов (например, 6B, 23F) использование календаря 2+1 может привести к появлению более низких уровней антител, чем при календаре 3+0, в течение периода между последней дозой первичного

²⁸ Miller E et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate Vaccine. *Vaccine*, 2011, 29:9127–9131.

²⁹ Fritzell B et al. Pneumococcal polysaccharide-protein (CRM197) conjugate vaccines, 7- or 9-valent, in the 2 + 1 schedule. *Expert Review of Vaccines*, 2011, 10:263–290.

³⁰ Goldblatt D et al. Immunogenicity of a reduced schedule of pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and correlates of protection for serotype 6B in the United Kingdom. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2010, 29:401–405.

цикла прививок и бустерной дозой. И, наоборот, - более высокие уровни антител, индуцированные третьей (бустерной) дозой при использовании календаря 2+1 в сравнении с 3-ей дозой вакцины в рамках использования календаря 3+0. Этот бустерный эффект может быть весьма важным в отношении длительности защиты и эффективности против определенных серотипов (например, серотипа 1). Однако необходимы дополнительные исследования для оценки этих потенциальных выгод от использования календаря 2+1 в развивающихся странах. Факты указывают, что различие в клинических исходах при использовании календарей 3+0 и 2+1 может быть минимальным при наличии коллективной защиты.

Одновременное введение

Было показано, что иммуногенность и реактогенность при использовании этих вакцин не страдают существенно, когда вакцины PCV вводятся одновременно с моновалентными или комбинированными вакцинами против дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная и цельноклеточная вакцины), гепатита В, полиомиелита (инактивированная вакцина или живая оральная вакцина), Hib-вакциной и вакцинами против кори, паротита, краснухи, ветрянки, менингококкового менингита серогруппы С (конъюгированная вакцина) и ротавирусов^{22,23}.

Продолжительность защиты

Результаты эпиднадзора в Южной Африке показали, что через 6,3 года после вакцинации 9-валентной вакциной действенность последней остается значительной в отношении ИПИ (78%, 95% ДИ, 34-92%). Это согласуется с данными по иммуногенности, демонстрирующими, что концентрация специфических антител среди ВИЧ-неинфицированных детей оставалась выше уровня, который принято считать защитным, в сравнении с контрольной группой невакцинированных ВИЧ-неинфицированных детей в течение этого периода времени. ВИЧ-позитивные дети, которые получили 9-валентную PCV в возрасте 6, 10 и 14 недель, продемонстрировали некоторые признаки снижения иммунитета в среднем через 2,3 года, когда уровни серо-специфичного IgG становились ниже 0,35 мкг/мл; уровни не различались значительно между группой вакцинированных и контрольной группой в отношении 3 из 7 серотипов, которые подвергались оценке³¹. Однако по прошествии 5 лет после вакцинации эти привитые демонстрировали частичную потерю иммунной памяти в отношении PCV³².

Влияние вакцин PCV на замену серотипов

Анализ данных эпиднадзора из Австралии, Канады, Англии и Уэльса, Южной Африки и США, полученных за период 1998-2009 гг., продемонстрировал быстрое и значительное снижение ИПИ, вызываемой серотипами PCV повсеместно среди группы лиц, являющейся целевой для вакцинации (дети в возрасте младше 5 лет), хотя величина снижения по сравнению с фоновым допрививочным уровнем варьирует. Снижение ИПИ также было очевидным среди лиц, возраст которых превышал целевой возраст для вакцинации (объясняемое коллективным иммунитетом). В отношении ИПИ, вызываемой серотипами, не входящими в PCV, был очевидным рост числа случаев среди госпитализированных в возрасте младше 5 лет в некоторых местах, а также среди некоторых возрастных групп, не являющихся целевыми для вакцинации. В отношении ИПИ, вызываемой любым серотипом, заболеваемость снизилась повсеместно среди тех, чей возраст был моложе 5 лет, тогда как в некоторых местах наблюдалось снижение среди

³¹ Klugman KP et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349:1341–1348.

³² Madhi SA et al. Quantitative and qualitative anamnestic immune responses to pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected and HIV-uninfected children 5 years after vaccination. *Journal of Infectious Diseases*, 2009, 199:1168–1176.

более взрослых групп населения, в некоторых изменениях не наблюдалось, а в одном месте наблюдалось повышение в некоторых возрастных группах³³.

Некоторые не связанные с вакциной факторы могут оказывать влияние на регистрируемые уровни заболеваемости серо-специфической инфекцией, и поэтому осложняют интерпретацию связи между внедрением PCV и заменой серотипов. Эти факторы включают вариации соотношений изолятов серотипов до и после внедрения вакцины, изменения практики использования гемокультуры и вспышки пневмококковой инфекции. Таким образом, необходима осторожность в интерпретации данных эпиднадзора за пневмококковой инфекцией³³.

Безопасность вакцин PCV

Хорошо установлена безопасность вакцины PCV7^{34,35}. При проведении нескольких исследований был продемонстрирован профиль безопасности вакцин PCV10 и PCV12, аналогичный тому, что и вакцины PCV7, в случае введения вакцин младенцам и детям раннего возраста^{36,37,38,39,40,41}. При исследовании, в которое было вовлечено 4429 здоровых младенцев, получивших вакцину PCV13 вместе с другими плановыми детскими вакцинами, наблюдались реакции в месте инъекции, повышение температуры, возбудимость, снижение аппетита, сонливость и/или нарушение сна (у приблизительно 10% вакцинированных). Реакции в месте инъекции фиксировались более часто у детей в возрасте старше 12 месяцев, чем у младенцев. Лихорадка выше 39°C наблюдалась у детей в пределах от 1/100 до менее 1/10, рвота и диарея – от 1/1000 до менее 1/100, реакции гиперчувствительности (включая сыпь, отек лица, диспноэ) и нарушения нервной системы (включая судороги и проявления гипотонии-гипорефлексии) отмечались у вакцинированных в пределах от 1/10 000 до менее 1/1000²³. При рассмотрении результатов 5 рандомизированных контролируемых исследований, включающих 4004 вакцинированных, пришли к выводу, что безопасность и реактогенность вакцин PCV10 и PCV7 находились в аналогичных пределах, в случае их введения в рамках первичной и бустерной вакцинации при одновременном введении других детских вакцин в рамках плановой иммунизации³⁶.

³³ См. No. 1, 2012, 87, 1–16.

³⁴ DeStefano F et al. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and post-licensure data. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008, 86:373–380.

³⁵ Wise RP et al. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 2004, 292:1702–1710.

³⁶ Bernal N et al. The 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PCV10) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009, 28: S89–96.

³⁷ Chevallier B et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009, 28:S109–118.

³⁸ Ruiz-Palacios GM et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Mexican infants. *Human Vaccines*, 2011, 7:1137–1145.

³⁹ Grimprel E et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) when given as a toddler dose to children immunized with PCV7 as infants. *Vaccine*, 2011, 29: 9675–9683.

⁴⁰ Nunes MC et al. Review on the immunogenicity and safety of PCV-13 in infants and toddlers. *Expert Review of Vaccines*, 2011, 10: 951–980.

⁴¹ Kieninger DM et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*, 2010, 28: 4192-4203.

Если для иммунизации используются обе PCV вакцины и PPV23, более целесообразным для применения среди лиц с иммунодефицитом в возрасте 2 лет и старше считается, что для того чтобы избежать индуцирования гипореактивности, вакцины PCV должны всегда вводиться первыми с интервалом, по крайней мере, в 2 месяца, прежде чем PPV23 может быть введена в качестве бустерной дозы.

Лица с ослабленным иммунитетом, связанным с лечением иммунодепрессантами, генетическими дефектами, ВИЧ-инфекцией или другими причинами, могут обладать пониженной ответной реакцией на активную иммунизацию в виде индуцирования антител. Пока нет данных в отношении этих вакцин по их безопасности, действенности и иммуногенности у лиц с повышенным риском заболевания пневмококковой инфекцией (например, лица с серповидноклеточной анемией, врожденной или приобретенной дисфункцией селезенки, ВИЧ-инфекцией, новообразованием, нефротическим синдромом).

Хотя нет информации относительно безопасности вакцин PCV10 и PCV13 среди беременных, исследования, проведенные на животных, не выявили прямого и опосредованного вредного воздействия PCV в отношении токсикоза беременности^{22,23}.

Вакцины PCV10 и PCV13 противопоказаны лицам с известной гиперчувствительностью к активным компонентам вакцины, какому-либо белку-носителю или наполнителям. Как и с другими вакцинами, введение вакцин PCV должно быть отложено, если у потенциального вакцинируемого острое заболевание с высокой температурой. Однако наличие легкой инфекции, такой как простуда, не должно являться причиной для задержки вакцинации.

Экономическая эффективность

Недавно проведенный анализ⁴² сравнивал широко известные подходы в отношении принятия решения о PCV в рамках руководства ВОЗ по экономической оценке программ иммунизации⁴³. Результаты сравнивались на основе стандартизированного набора параметров вклада и допущений. Стоимость вакцины (цена дозы и количество доз), действенность вакцины и эпидемиологическая характеристика основных показателей (например, заболеваемости пневмонией, распространения серотипов, вызывающих пневмонию) были важными параметрами в используемой модели сравнения.

Рассмотрение данных экономического анализа 15 работ, опубликованных между 2002 и 2006 гг. по пневмококковым конъюгированным вакцинам, выявило значительное варьирование в допущениях (например, в параметрах действенности вакцины, уровнях заболеваемости как инвазивными, так и неинвазивными формами болезни), в основном, из-за местного разнообразия данных и точек зрения⁴⁴. Соответственно результаты значительно отличались от данных общей чистой экономии до превышающего 100 000 евро на сниженный полученный индекс QALY. Стоимость программы иммунизации (определяемая на основе цены одной дозы вакцины, календаря прививок, предусматривающего 4 или 3 дозы или меньше) и вероятный эффект коллективного иммунитета имеют большое значение, хотя на это редко обращалось внимание в этих опубликованных материалах. Авторы сделали выводы, что если чистый долгосрочный

⁴² Chaiyakunapruk N et al. Cost effectiveness of pediatric pneumococcal conjugate vaccine: a comparative assessment of decision-making tools. BMC Medicine, 2011, 9:53.

⁴³ Guidelines for estimating costs of introducing new vaccines into the national immunization system. World Health Organization Geneva, 2002. Available at http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_V&B_02.11.pdf, accessed March 2012.

⁴⁴ Beutels P et al. Convincing or confusing? Economic evaluations of childhood pneumococcal conjugate vaccination—a review (2002–2006). Vaccine, 2007, 25:1355–1367.

результат (определяемый эффектом коллективного иммунитета, заменой серотипов, резистентностью к антибиотикам и перекрестной реактивностью) остается выгодным, и если 3-дозовый календарь прививок вызывает почти такую же эквивалентную защиту, что и 4-дозовый календарь, экономическая эффективность программ иммунизации, использующих вакцину (тогда имеющуюся) PCV7, может рассматриваться как привлекательная для промышленно развитых стран.

Позиция ВОЗ

Имеющиеся в настоящее время вакцины PCV безопасны и эффективны, а возрастающее число серотипов, присутствующих в этих вакцинах, по сравнению с первой лицензированной вакциной PCV7, представляет собой значительный прогресс в борьбе с заболеваемостью и смертностью от пневмококковой инфекции в перспективе, особенно в развивающихся странах^{45,46}.

ВОЗ рекомендует повсеместное включение вакцин PCV в программы детской иммунизации. Особенно в странах с высокой детской смертностью (т.е. для детей младше 5 лет с уровнем более 50/1000) внедрение этих многокомпонентных вакцин PCV должно быть высоким приоритетом.

Использование пневмококковой вакцины должно рассматриваться, как дополнительное мероприятие по отношению к другим мерам борьбы с пневмонией, таким как соответствующее ведение случаев заболевания, поощрение грудного вскармливания ребенка в течение первых 6 месяцев жизни и снижение известных факторов риска, таких как табакокурение и загрязнение воздуха внутри помещения¹⁸.

При планировании использования пневмококковых вакцин на национальном уровне необходимо принимать во внимание местную и региональную оценки бремени болезни, повозрастное распространение серотипов возбудителя в различных возрастных группах.

Вакцины PCV10 и PCV13 обладают сравнимыми безопасностью и действенностью в отношении серотипов, содержащихся в вакцинах. Выбор вакцины зависит от таких факторов, как наличие серотипов в вакцине в сравнении с серотипами, преобладающими среди местных целевых групп населения, снабжение вакциной и экономическая эффективность.

Когда первичная иммунизация начата одной из этих вакцин, рекомендуется закончить ее введением той же вакцины. Взаимозаменяемость вакцин PCV10 и PCV13 еще не задокументирована. Однако, если нет возможности завершить серию прививок одним и тем же типом вакцин, должны использоваться другая PCV вакцина.

Для иммунизации детей младенческого возраста ВОЗ рекомендует 3 первичные дозы PCV в соответствии с календарем 3+0 или в качестве альтернативы 2 первичные дозы плюс бустерная доза, т.е. в соответствии с календарем 2+1⁴⁷. При выборе календаря прививок 3+0 или 2+1 страны должны учитывать местные соответствующие факторы, включая эпидемиологию пневмококковой инфекции, вероятный охват прививками и своевременность введения доз вакцины.

⁴⁵ Grading of scientific evidence – Table I (evidence of protection). Available at http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal_grad_carriage.pdf.

⁴⁶ Grading of scientific evidence – Table II (evidence of safety). Available at http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal_grad_carriage.pdf.

⁴⁷ Grading of scientific evidence – Table III (choice of schedule). Available at http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal_grad_carriage.pdf.

Если пик заболеваемости приходится на возраст младенцев младше 32 недель, календарь 2+1 не является оптимальным для защиты от определенных серотипов (например, 6B, 23F) по сравнению с календарем 3+0, особенно при отсутствии коллективного иммунитета. И, наоборот, более высокие уровни антител индуцируются третьей (бустерной) дозой в рамках календаря 2+1 по сравнению с третьей дозой вакцины, введенной по схеме 3+0. Это может быть важным в отношении длительности защиты или эффективности против некоторых серотипов. Уровень коллективного иммунитета после реализации программы иммунизации пневмококковой конъюгированной вакциной зависит от стратегии иммунизации, достигнутого уровня охвата прививками, степени снижения носительства вакцинных серотипов пневмококка среди вакцинированных и их контактов, пропорции пневмоний, вызываемых вакцинными серотипами, и состава населения.

Если используется календарь 3+0, вакцинация может начинаться в 6-недельном возрасте с интервалами между дозами в 4-8 недель, т.е. дозы вакцины вводятся в 6, 10 и 14-недельном возрасте ребенка или в возрасте 2, 4 и 6 месяцев в зависимости от программных условий.

Если для программы выбран календарь 2+1, две первичные дозы должны вводиться в период младенчества, начиная с 6-недельного возраста, с интервалом предпочтительно в 8 недель или более для наиболее младших младенцев и в 4-8 недель или более для младенцев в возрасте 7 и более месяцев. Одна бустерная доза должна вводиться в возрасте между 9 и 15 месяцами.

Ранее невакцинированные или недопривитые дети, которые выздоровели после инвазивной пневмококковой инфекции, должны быть вакцинированы согласно рекомендованному подходящему для возраста календарю прививок. Для ВИЧ-позитивных и недоношенных младенцев, которые получили 3 дозы вакцины в рамках первичной иммунизации до достижения ими 12-месячного возраста, может принести пользу введение бустерной дозы в течение второго года жизни. Прерванный цикл прививок должен быть возобновлен без повторения полученных предыдущих доз.

Наверстывающая вакцинация, как часть внедрения вакцины, усилит коллективную защиту и, таким образом, PCV оказывает влияние на заболеваемость и носительство. Максимальная защита в период внедрения PCV10 или PCV13 может быть достигнута предоставлением 2-дозовой наверстывающей иммунизации с интервалом не менее 2-х месяцев невакцинированных детей в возрасте 12-24 месяцев и детей в возрасте 2-5 лет, которые входят в группу высокого риска в отношении пневмококковой инфекции. При условии введения вакцин в разные места вакцины PCV могут применяться одновременно с другими в рамках программ иммунизации детей.

Вакцины PCV считаются безопасными для иммунизации всех целевых групп населения, включая также лиц с ослабленным иммунитетом. Вакцины не лицензированы в настоящее время для использования среди возрастных групп, включающих женщин детородного возраста. Хотя теоретически маловероятно их вредное воздействие, но нет информации о безопасности вакцин PCV10 и PCV13 в период беременности.

За исключением крайне редко случающихся анафилактических реакций, которые могут наблюдаться при приеме разнообразных лекарственных средств, противопоказаний для использования этих вакцин нет. Однако рекомендуется отложить вакцинацию при наличии температуры тела, превышающей 39°C.

Необходимо дальнейшее накопление различных эпидемиологических данных о влиянии широкомасштабной иммунизации вакциной PCV лиц в возрасте старше 50 лет, для того чтобы установить относительную приоритетность программ иммунизации в отношении этой возрастной группы. Однако, принимая во внимание зафиксированный эффект коллективного иммунитета среди этой возрастной группы в результате плановой иммунизации детей младенческого возраста вакциной PCV7, наивысшим приоритетом должно быть внедрение вакцин PCV с поддержанием высокого охвата прививками среди детей младенческого возраста.

При условии наличия ограниченных ресурсов и многих приоритетов в области охраны здоровья населения нет достаточных оснований для иммунизации лиц преклонного возраста и групп высокого риска вакциной PCV23. Кроме того, из-за слабой доказательной базы в отношении пользы плановая иммунизация ВИЧ-инфицированных взрослых лиц вакциной PCV23 не рекомендуется. В странах, которые не используют PCV23 в плановом порядке среди групп населения высокого риска, данных недостаточно, для того чтобы рекомендовать применение этой вакцины с целью снижения заболеваемости и смертности, связанных с гриппом⁴⁸.

Медицинские работники и туристы не входят в группу повышенного риска в отношении тяжелой пневмококковой инфекции.

ВОЗ рекомендует тщательное проведение мониторинга эпидемиологического влияния вакцин PCV в рамках планового дозорного эпиднадзора. Замена серотипов не должна быть помехой для внедрения вакцины PCV. Отмеченный рост числа случаев ИПИ, вызванных серотипами, не входящими в вакцину PCV7, будет в дальнейшем сокращен за счет использования вакцин PCV с более широким перечнем серотипов.

При интерпретации изменения уровней заболеваемости ИПИ, вызванных серотипами, не входящими в вакцины, необходимо принимать во внимание общие уровни заболеваемости ИПИ в более широком контексте: эпидемиологические особенности распространения пневмококковой инфекции в разных территориях и в разное время, различия в методах эпиднадзора и факторах окружающей среды, а также все возможные объяснения роста заболеваемости ИПИ, вызываемой серотипами, не входящими в вакцины, включая (но не ограничиваясь) используемую вакцину PCV.

Эпиднадзор высокого качества должен проводиться в отобранных странах и среди определенных групп населения, которые представляют разные эпидемиологические ситуации в мире. Эпиднадзор за инфекцией должен начинаться за 2 года до внедрения вакцины PCV и продолжаться не менее 5 лет после внедрения. Однако отсутствие эпиднадзора на популяционном уровне не должно явиться препятствием для внедрения вакцин PCV.

⁴⁸ Grading of scientific evidence, PPV23 Grading tables 1–7
(http://www.who.int/immunization/munization/pp_pneumo_grade_tables/en/index.html).