

Пневмококковая конъюгированная вакцина для иммунизации детей – Документ по позиции ВОЗ

В соответствии со своими полномочиями предоставлять государствам-членам ВОЗ рекомендации по политике в области здравоохранения ВОЗ издает серию регулярно обновляемых документов по позиции ВОЗ в отношении вакцин и их комбинаций против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы, в первую очередь, касающиеся применения вакцин в широкомасштабных программах иммунизации, обобщают основную информацию о соответствующих болезнях и вакцинах и представляют текущую позицию ВОЗ по их использованию в глобальном контексте. Документы рассматриваются рядом внутренних и внешних экспертов, и с апреля 2006 г. их рассмотрение и окончательное утверждение проводятся Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ (СКГЭ) по иммунизации. Документы по позиции ВОЗ предназначены для использования сотрудниками национальных органов общественного здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Однако эти документы могут представлять интерес и для международных финансирующих агентств, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения в целом.

Настоящий документ по позиции ВОЗ по пневмококковым вакцинам содержит обновленную информацию и замещает аналогичный документ, ранее опубликованный в *Еженедельном эпидемиологическом бюллетене*¹ (*Weekly Epidemiological Record*), в котором обсуждались вопросы применения пневмококковой конъюгированной вакцины у детей младшего возраста. В ноябре 2006 г. СКГЭ утвердила эти обновленные рекомендации². Обновленная политика ВОЗ по использованию 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины будет опубликована позднее, после рассмотрения соответствующих данных членами СКГЭ.

Краткое изложение и выводы

Во всем мире заболевания, вызываемые *Streptococcus pneumoniae* (*S. Pneumoniae* или пневмококками), представляют собой одну из серьезнейших проблем для общественного здравоохранения. Среди серьезных заболеваний, возбудителями которых часто являются пневмококки, можно назвать пневмонию, менингит и бактериемию с температурой; к более распространенным, но менее серьезным проявлениям инфекции относятся средний отит, синусит и бронхит. В 2005 г. ВОЗ произвела расчеты, в соответствии с которыми 1,6 миллионов людей ежегодно умирают от пневмококковой инфекции; в эту цифру включены и 0,7-1 млн. случаев смерти³ среди детей в возрасте младше 5 лет, большинство из которых проживало в развивающихся странах. Величина бремени пневмококковой инфекции среди лиц пожилого возраста в развивающихся странах остается неизвестной. В промышленно развитых странах основное бремя пневмококковой инфекции ложится на детей в возрасте младше 2 лет и лиц пожилого возраста. Вероятность заражения пневмококками значительно повышается при ВИЧ-инфекции и других иммунодефицитных состояниях. Наблюдаемый рост устойчивости *S. Pneumoniae* к традиционно применяемым антибиотикам обуславливает насущную потребность в применении вакцин для борьбы с пневмококковой инфекцией.

Антитела к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* обеспечивают серотип-специфическую защиту от пневмококковой инфекции; пневмококковые вакцины разработаны для обеспечения защиты от серотипов, наиболее часто вызывающих тяжелую пневмококковую инфекцию. В настоящее время во многих странах

¹ См. №14, 2003, стр. 110-119.

² См. №1/2, 2007, стр. 1-16.

³ Ожидается получить последние данные к концу 2007 г.

применяют 7-валентную полисахаридную вакцину, конъюгированную с белком-носителем (PCV-7), и неконъюгированную полисахаридную вакцину, эффективную в отношении 23-х серотипов пневмококка. Двадцатитрехвалентная вакцина, в первую очередь, предназначена для вакцинации детей более старшего возраста и взрослых, подвергающихся высокому риску заболевания пневмококковой инфекцией. Эта вакцина не применяется для детей младше 2 лет, которые представляют собой основную целевую группу, в отношении которой разработаны данные рекомендации. Таким образом, в этом документе по позиции ВОЗ применение 23-валентной вакцины рассматриваться не будет.

PCV-7 включает в себя серотипы, которые охватывают 65-80% всех серотипов, обычно вызывающих инвазивное пневмококковое заболевание у детей младшего возраста, проживающих в промышленно развитых странах Запада. При этом в различных популяциях диапазон действия этих серотипов варьирует, и этот процент во многих развивающихся странах может быть ниже. Другие пневмококковые конъюгированные вакцины, обеспечивающие более широкий охват серотипов, включая 10-валентную и 13-валентную вакцины, находятся на последних этапах разработки.

Вакцина PCV-7 хорошо переносится и имеет хороший профиль безопасности. При вакцинации вырабатывается зависимый от Т-клеток иммунный ответ, который характеризуется формированием иммунной памяти и бустерным появлением антител в ответ на последующий контакт с пневмококковыми полисахаридами, содержащимися в вакцине. Вакцинация также стимулирует иммунитет на уровне слизистых оболочек, что способствует снижению частоты носительства пневмококков в носоглотке. Коллективный иммунитет, наблюдаемый при применении этой вакцины, с наибольшей вероятностью является результатом меньшей передачи серотипов, входящих в состав вакцины, что, в свою очередь, обусловлено снижением носительства. Вакцина PCV-7 обладает высокой иммуногенностью во всех возрастных группах, но в настоящее время разрешена к применению только у детей в возрасте младше 5 лет, включая младенцев в возрасте до 12 месяцев.

Степень защиты от инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной вакцинными серотипами, у привитых детей младшего возраста может превышать 90%; однако в отношении острого воспаления среднего уха эта цифра существенно ниже. После первичной иммунизации в грудном возрасте иммунитет, как известно, сохраняется, как минимум, в течение 2-3 лет, но есть основания полагать, что он продолжается существенно дольше. По данным на январь 2007 г., вакцина PCV-7 зарегистрирована более чем в 70 странах, и включена в дюжину национальных программ иммунизации. В большинстве, но не во всех странах, 3 дозы вакцины вводятся ребенку в течение первого года жизни. Ожидается, что такой режим вакцинации 3-мя дозами, осуществляемый в соответствии с принятым календарем прививок в рамках Расширенной программы иммунизации (РПИ), позволит индуцировать высокую степень защиты против инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками. В ряде стран 2 дозы вакцины PCV-7 вводят младенцам, а третья прививка проводится в начале второго года жизни ребенка.

Учитывая тяжелое бремя пневмококковой инфекции, встречающейся среди детей младшего возраста, а также безопасность и эффективность вакцины PCV-7 при ее применении в этой возрастной группе, ВОЗ считает приоритетным включение этой вакцины в национальные программы иммунизации, особенно в странах, где смертность среди детей в возрасте младше 5 лет превышает 50 случаев на 1000 живорожденных, или где ежегодно умирают более 50 000 детей.

Бремя пневмококковой инфекции существенно выше среди ВИЧ-инфицированных лиц. Учитывая, что были продемонстрированы безопасность и эффективность пневмококковых конъюгированных вакцин у ВИЧ-инфицированных детей, ВОЗ рекомендует странам с высоким распространением ВИЧ-инфекции внедрять PCV-7 в приоритетном порядке. Более того, в целевую группу населения должны войти лица с другими состояниями, которые повышают риск заболевания пневмококковой инфекцией, например, пациенты с серповидно-клеточной анемией.

Испытания, проведенные в ряде развивающихся стран, продемонстрировали эффективность 3-разового режима введения вакцины у младенцев, без применения последующей бустерной дозы. Этот календарь прививок легко сопоставим с календарями профилактических прививок национальных программ иммунизации многих развивающихся стран. Требуется дополнительно изучить пользу от применения дополнительной дозы вакцины на втором году жизни. Аналогично, дальнейшие исследования должны определить в будущем альтернативные режимы введения PCV-7, включая схему более позднего введения третьей дозы либо с вакциной против кори, или на втором году жизни.

Когда вакцина впервые включается в программы плановой иммунизации детей, можно провести наверстывающую вакцинацию одной дозой вакцины PCV-7 ранее непривитых детей в возрасте 12-24 месяцев и детей в возрасте 2-5 лет, которые относятся к группам высокого риска.

Странам настоятельно рекомендуется начать осуществление надлежащего эпиднадзора за пневмококковой инфекцией, что позволит получить исходные данные по заболеваемости и проводить мониторинг влияния вакцинации. Это особенно важно в тех развивающихся странах, которые будут среди первых, внедривших вакцину, а также в странах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции или других состояний, которые повышают риск возникновения пневмококковой инфекции.

Необходимо обеспечить тщательное наблюдение за возможностью сдвига преобладания, в результате применения конъюгированных вакцин, серотипов пневмококка, вызывающих серьезные заболевания. Но до настоящего момента не выявлено вызванной применением вакцины смены серотипов пневмококка, что вызвало бы значительную проблему в отношении инвазивной инфекции.

После появления пневмококковых вакцин, предлагающих более широкий охват серотипов, странам, использующим PCV-7, рекомендуется рассмотреть целесообразность перехода на новые вакцины. В основе этого анализа должны быть данные о распространении серотипов, вызывающих инвазивную пневмококковую инфекцию среди населения, а также информация о возможной дополнительной пользе от расширения спектра серотипов, против которых проводится вакцинация. Внедрение пневмококковых конъюгированных вакцин с более широким спектром охвата упростится, если страна уже применяет PCV-7.

Общие сведения

Влияние на общественное здравоохранение

Пневмококковая инфекция является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. В 2005 г., по оценке ВОЗ, число случаев смерти по причине пневмококковой инфекции достигло 1,6 миллионов; в эту цифру включены 0,7-1 млн. случаев смерти детей в возрасте младше 5 лет. Большинство таких случаев смерти регистрируется в бедных странах, где непропорционально высокий процент летальных исходов приходится на долю детей в возрасте младше 2 лет. В Европе и Соединенных Штатах *S.pneumoniae* является наиболее распространенной причиной бактериальной пневмонии у взрослых. В этих регионах мира ежегодная заболеваемость инвазивной пневмококковой инфекцией колеблется от 10 до 100 случаев на 100 000 жителей.

Наиболее частыми проявлениями инвазивной пневмококковой инфекции являются пневмония с эмпиемой легких и/или бактериемией, бактериемия с лихорадкой и менингит. Пневмококки часто являются возбудителями и пневмоний, протекающих без бактериемии. В развивающихся странах большинство случаев смерти от пневмококковой инфекции среди детей происходит по причине пневмонии без бактериемии. Инфекции среднего уха, синуситы и бронхиты представляют неинвазивные и менее тяжелые проявления пневмококковой инфекции, но их частота значительно выше.

Сложно непосредственно оценить общее бремя пневмококковой инфекции, но имеются методы, которые позволяют измерить бремя инвазивной пневмококковой инфекции с достаточной точностью. Полученные данные указывают на то, что заболеваемость инвазивной инфекцией среди детей в возрасте младше 5 лет в несколько раз выше в развивающихся странах по сравнению с промышленно развитыми странами. Из-за того, что во многих развивающихся странах отсутствует оптимальная доступность медицинских учреждений с адекватной лабораторной базой, но имеет место легкая доступность антибиотиков, заболеваемость инвазивной пневмококковой инфекцией недооценивается. Кроме того, определение бремени пневмококковой пневмонии осложняется проблемами установления бактериальной этиологии пневмонии.

В промышленно развитых странах случаи смерти от пневмококковой инфекции регистрируются, в основном, у пациентов пожилого возраста, среди которых летальность при пневмонии с бактериемией составляет 10-20%, а при пневмококковой бактериемии – до 60%. В группах пациентов с такими предрасполагающими факторами, как иммунодефицитные состояния, нарушение функций селезенки и другие разные хронические болезни, показатели летальности могут превышать 50%. На данный момент недостаточно информации о бремени болезни среди взрослых и лиц пожилого возраста в развивающихся странах. Но в странах с широким распространением ВИЧ-инфекции показатели заболеваемости пневмококковой инфекцией, по всей вероятности, значительно выше во всех возрастных группах.

Хотя инфекция, вызываемая пневмококками, является причиной значительной доли от 2 миллионов случаев смерти от пневмонии у детей (расчетные данные), применение пневмококковой вакцины должно рассматриваться в качестве дополнительной меры, вместе с другими мероприятиями по борьбе с пневмонией, включая правильное ведение пациентов и уменьшение воздействия таких известных факторов риска, как загрязнители воздуха в помещениях, табачный дым, преждевременное отнятие ребенка от груди и дефицит питания.

Возбудитель

S. pneumoniae – это грамположительный инкапсулированный диплококк. Полисахаридная капсула является существенным фактором, определяющим вирулентность возбудителя и его способность вызывать инвазивную пневмококковую инфекцию. В зависимости от выявленных различий в составе этой капсулы в настоящее время различают примерно 90 серотипов пневмококка. С помощью молекулярных технологий возможна и дальнейшая дифференциация по клонам. Спектр преобладающих капсульных типов меняется в зависимости от возраста, времени и географического региона, хотя общие серотипы постоянно обнаруживаются во всех странах мира. В мировых масштабах на долю примерно 20 серотипов приходится более 80% случаев инвазивной пневмококковой инфекции во всех возрастных группах; 13 наиболее часто встречающихся серотипов ответственны не менее, чем за 70-75% случаев инвазивной инфекции у детей. Невозможность определить возбудителя при пневмонии без бактериемии не позволяет оценить степень распространенности серотипов при этом проявлении пневмококковой инфекции; однако вполне вероятно, что значимый спектр этих серотипов тот же, что и при инвазивной пневмококковой инфекции. Данные указывают на то, что переход с 7-валентной на 10-валентную вакцину повысит долю охваченных серотипов с 86% до 88% в Соединенных Штатах и с 74% до 84% - в Европе. В развивающихся странах Африки эти цифры повысятся с 67% до 81%, а в ряде стран Азии – с 43% до 66%. Переход с 10-валентной на 13-валентную вакцину еще более улучшит охват серотипов - на 4-7% в глобальном масштабе.

Пневмококки передаются при прямом контакте с выделениями из дыхательных путей больных, а также здоровых носителей. Преходящая колонизация микроорганизмов в носоглотке – а не болезнь – является нормальным результатом контакта с пневмококком. Заболевание развивается при распространении инфекции в придаточные пазухи носа или среднее ухо, при аспирации в нижние дыхательные пути с последующим развитием пневмонии, а также при попадании возбудителя в кровоток с или без обсеменения с образованием вторичных очагов инфекции.

Серьезной и быстро распространяющейся по всему миру проблемой является устойчивость пневмококка к таким группам антимикробных препаратов, как пенициллины, цефалоспорины, триметоприм-сульфаметоксазол, макролиды и флюорокинолоны. Этот факт еще раз подчеркивает важность предупреждения пневмококковой инфекции посредством иммунизации.

Лабораторная диагностика инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, осуществляемая на основе выращивания возбудителя на питательной среде, возможна в большинстве клинических микробиологических лабораторий. Но нередко из-за ранее применяемой терапии антибиотиками, несоблюдения правил взятия и транспортировки проб, а также использования несоответствующей питательной среды выделить возбудителя не удастся. Последние новые системы экспресс-диагностики могут помочь в преодолении ряда из этих препятствий и улучшить выявляемость пневмококков. Серотипирование и молекулярное типирование проводятся только в референс-лабораториях.

7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина

Вакцина PCV-7 индуцирует обусловленный Т-клетками иммунный ответ, который характеризуется формированием защитного иммунитета даже у грудных детей и созданием иммунной памяти. Защитные титры антител могут достигаться даже у лиц с различными иммунодефицитными состояниями. Более того, вакцина обеспечивает защиту как от системной инфекции, так и от инфицирования слизистых оболочек, и предотвращает образование колоний микроорганизмов в слизистой носоглотки, а это, в свою очередь, снижает интенсивность передачи инфекции среди населения.

Вакцина PCV-7, единственная на настоящий момент пневмококковая конъюгированная вакцина, применяемая на коммерческой основе, разрешена к применению более чем в 70 странах. В 2000 г. вакцина была включена в программу плановой иммунизации детей грудного возраста в США, а в последующие годы ее внедрили более дюжины других промышленно развитых стран. Каждая доза (0,5 мл) PCV-7 содержит 2 мкг капсульных полисахаридов серотипов 4, 9V, 14, 19F и 23F; 2 мкг олигосахарида серотипа 18С; а также 4 мкг полисахарида серотипа 6В. Каждый из этих серотипов конъюгирован с нетоксичным дифтерийным белком CRM 197 и адсорбирован на фосфате алюминия для увеличения активной выработки антител. В состав вакцины тиомерсал не входит.

До внедрения вакцинации серотипы, включенные в эту вакцину, представляли приблизительно 86% всех штаммов *S.pneumoniae*, вызывавших инвазивную инфекцию у детей в Соединенных Штатах. Серотип 6А, который не включен в PCV-7, тесно связан с вакцинным серотипом 6В. Серотип 6В обеспечивает частичную защиту от инфекции, вызываемой серотипом 6А, тем самым расширяя антигенный охват вакцины.

Не допускается смешивание вакцины PCV-7 в одном шприце с другими вакцинами. Вакцина не выдерживает замораживания и должна храниться при температуре 2-8°C. В настоящее время PCV-7 выпускается в однодозовых готовых к применению шприцах, помещенных в индивидуальную упаковку или в упаковку на 10 доз. Такая форма выпуска может потребовать значительного увеличения объемов холодной цепи. Например, добавление PCV-7 в программу вакцинации, в которой уже применяется вакцина против коклюша-дифтерии-столбняка (АКДС) в комбинации с вакциной против гепатита В и против *H.influenzae* типа b (пентавалентная вакцина), может потребовать увеличения объемов холодной цепи до 300%. В ближайшем будущем ожидается PCV-7 в других упаковках.

Первичный курс вакцинации PCV-7 состоит из 3 доз, вводимых младенцам внутримышечно с интервалами не менее 4 недели, начиная с возраста 6 недель или позже. Вакцину можно вводить одновременно с другими вакцинами Расширенной программы иммунизации, но при условии, что используются разные шприцы и места для введения. Иммуногенность при вакцинации младенцев в возрасте 6, 10 и 14 недель в развивающихся странах сопоставима с таковой при вакцинации младенцев в 2, 4 и 6 месяцев в промышленно развитых странах. Введение бустерной дозы вакцины после достижения ребенком возраста 12 месяцев может усилить иммунный ответ и повлиять на носительство пневмококка в носоглотке. В некоторых промышленно развитых странах принят календарь прививок, в соответствии с которым 2 дозы вакцины вводятся в младенческом возрасте (например, в 2 и 4 месяца), а третья доза – в 12-13 месяцев. Когда вакцина впервые внедряется в программы плановой иммунизации детей, можно провести наверстывающую вакцинацию одной дозой вакцины PCV-7 ранее непривитых детей в возрасте 12-24 месяцев и детей в возрасте 2-5 лет, которые относятся к группам высокого риска. В настоящее время не известно, необходимо ли проведение ревакцинации в более позднем возрасте.

При проведении широкомасштабного полевого исследования в США было установлено, что защитный иммунитет против инвазивной пневмококковой инфекции, обусловленной вакцинными серотипами, составил 97,4% (95% доверительный интервал [ДИ], 82,7-99,9%) среди детей, получивших не менее 3 доз вакцины (обработка данных по принципу "per-protocol analysis", т.е. в анализ были включены все пациенты, завершившие полную серию вакцинации), и 93,9% (95% ДИ, 79,6-98,5%) среди детей, получивших не менее 1 дозы вакцины (обработка данных по принципу "intention-to-treat", т.е. в анализ были включены данные обо всех детях, получивших хотя бы одну дозу вакцины). Более того, после введения хотя бы одной дозы вакцины произошло общее снижение заболеваемости инвазивной пневмококковой инфекцией на 89,1% (95% ДИ, 73,7-95,8%).

Через 1 год после включения PCV-7 в национальную программу иммунизации в Соединенных Штатах заболеваемость инвазивной пневмококковой инфекцией, обусловленной серотипами пневмококков, используемыми в вакцине, снизилась на 100% (95% ДИ, 87,3-100%) среди привитых детей в возрасте младше 1 года. Через 3 года после внедрения вакцины заболеваемость всеми видами инвазивной пневмококковой инфекцией снизилась на 84,1% среди детей младше 1 года; на 52% - среди взрослых в возрасте 20-39 лет и на 27% - среди лиц старше 60 лет. Кроме того, через 2 года после внедрения вакцины, по данным эпиднадзора, заболеваемость снизилась на 75% среди детей младше 5 лет. Снижение заболеваемости среди лиц старше 5 лет, не получивших прививку, вероятно, является результатом снижения передачи инфекции от привитых детей более младшего возраста – этот феномен известен как "непрямой" или "коллективный" иммунитет. По оценке, в Соединенных Штатах 68% предотвращенных случаев инвазивной пневмококковой инфекции объясняется таким косвенным эффектом вакцинации.

В отношении результатов применения вакцины PCV-7 среди детей в развивающихся странах информации относительно мало. Однако схожесть данных по иммуногенности и эффективности вакцины, полученных при использовании PCV-7 в промышленно развитых странах, и соответствующих антигенов вакцины-кандидата PCV-9 (PCV-7 плюс серотипы 1 и 5, тот же производитель) при применении в развивающихся странах, является достаточным основанием для экстраполяции данных по PCV-9 на PCV-7. В ходе рандомизированного контролируемого испытания в Гамбии было установлено, что эффективность вакцинации тремя дозами PCV-9 против инвазивной пневмококковой инфекции, обусловленной вакцинными серотипами, составила 77% (95% ДИ, 51-90%), а эффективность в отношении инвазивной инфекции, независимо от серотипа пневмококка, составила 50% (95% ДИ, 21-69%). В аналогичном исследовании в Южной Африке защитная эффективность вакцины в предотвращении инвазивной инфекции,

обусловленной вакцинными серотипами пневмококка, составила 83% (95% ДИ, 39-97%) среди ВИЧ-негативных детей и 65% (95% ДИ, 24-86%) среди ВИЧ-инфицированных детей.

Оценка эффективности вакцины в отношении подтвержденной пневмококковой пневмонии затруднена в связи с отсутствием чувствительного и специфичного метода для определения этиологии в случае пневмонии без бактериемии. Соответственно, исследования были направлены на оценку общей эффективности вакцины в отношении предотвращения пневмонии, подтвержденной рентгенологически, независимо от ее этиологии. Среди детей в Соединенных Штатах, получивших 3 дозы PCV-7 в грудном возрасте (первичный курс прививок) и 1 бустерную дозу вакцины в возрасте 12-15 месяцев, было установлено, что заболеваемость пневмонией, подтвержденной рентгенологически, снизилась на 30,3% (95% ДИ, 10,7 – 45,7%) (обработка данных по принципу "per-protocol analysis") и на 25,5% (95% ДИ, 6,5-40,7%) (обработка данных по принципу "intention-to-treat analysis").

Эффективность конъюгированной пневмококковой вакцины в отношении профилактики пневмонии также была задокументирована и в развивающихся странах. В рамках вышеупомянутых исследований вакцины PCV-9 эффективность вакцины достигла 35% (95% ДИ, 26-43%) в Гамбии и 20% (95% ДИ, 2-35%) в ЮАР с использованием стандартов ВОЗ для рентгенологического подтверждения пневмонии⁴. Эти исследования продемонстрировали, что практически отсутствует защита, или она очень незначительна, в отношении менее специфичной конечной точки клинического течения пневмонии, но при этом среди детей в Гамбии наблюдалось 16%-ное (95% ДИ, 3-28%) снижение общей смертности после проведения вакцинации PCV-9. При полевых испытаниях 11-валентной вакцины-кандидата, проведенных на Филиппинах, эффективность вакцины в отношении предотвращения пневмонии, рентгенологически выявленной у детей младше 24 месяцев, составила 22,9% (95% ДИ, 1,1-41,2%), а у детей младше 12 месяцев – 34% (95% ДИ, 4,8 -54,3%); при этом в отношении клинически установленной пневмонии, в соответствии со стандартным определением ВОЗ (кашель и учащенное дыхание), вакцина оказалась неэффективной.

Защитная эффективность PCV-7 в отношении острого воспаления среднего уха была относительно скромной. В рамках исследования в Финляндии эффективность этой вакцины в предотвращении среднего отита с подтвержденной пневмококковой этиологией на культуре составила 34%; эффективность против среднего отита, вызванного серотипами пневмококков, входящими в состав вакцины, достигала 57%. Однако общая эффективность вакцины в отношении острого среднего отита независимо от этиологии составила всего лишь 6-7%. При проведении испытания вакцины в Соединенных Штатах, в рамках которого наблюдение за привитыми детьми обеспечивалось в течение 3,5 лет, было установлено, что риск возникновения частных средних отитов сократился на 10-26% среди тех, кто полностью завершил курс прививок. Учитывая, что заболеваемость средним отитом у детей младшего возраста достаточно высокая, даже такой скромный результат приводит к существенному улучшению ситуации.

Установлено, что 5 из семи серотипов, включенных в PCV-7, ответственны за развитие большинства случаев пневмококковой инфекции, устойчивой к антибактериальной терапии. Принимая во внимание рост распространенности лекарственно-устойчивых пневмококков, вызывающих инвазивные заболевания, вакцина, которая позволяет снизить заболеваемость инвазивной инфекцией и циркуляцию потенциально устойчивых к антибиотикам серотипов, представляет серьезную ценность для общественного здравоохранения. После внедрения PCV-7 в Соединенных Штатах зарегистрировано 80% снижение числа случаев инвазивной пневмококковой инфекции, вызываемой устойчивыми к пенициллину штаммами, среди детей младшего возраста. В Южной Африке в рамках клинического испытания 9-валентной конъюгированной вакцины-кандидата наблюдалось 67% снижение числа случаев инвазивной инфекции, вызванной пенициллин-резистентными штаммами, и 56% снижение числа случаев инвазивной инфекции, вызванной устойчивыми к триметоприму-сульфаметоксазолу штаммами.

Продолжительность защиты от инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной вакцинными серотипами, составляет не менее 2-3 лет после первичного курса вакцинации PCV-7, проведенной в грудном возрасте. Однако данные по иммуногенности PCV-7, а также опыт использования других конъюгированных вакцин, позволяют предположить, что защитный эффект сохраняется намного дольше.

Хотя вакцинация PCV-7 предотвращает колонизацию носоглотки штаммами, включенными в вакцину, общий показатель носительства пневмококков не может быть снижен в связи с тем, что происходит замещение этих штаммов невакцинными серотипами, которые образуют колонии в носоглотке. Это явление

⁴ Группа исследователей ВОЗ по проведению испытания пневмококковой вакцины. Стандартизация трактовки рентгенограмм органов грудной клетки для диагностики пневмонии у детей. Женева, ВОЗ, 2001 г. (Документ WHO/V&B/01.35). Документ также доступен на сайте <http://www.who.int/vaccines-documents>.

наблюдалось в нескольких контролируемых испытаниях. Клинические испытания в Финляндии по оценке эффективности PCV-7 в отношении предотвращения острого среднего отита продемонстрировали, что польза от снижения заболеваемости, вызванной вакцинными серотипами, частично нивелировалась увеличением числа случаев, вызванных серотипами пневмококка, не входящими в вакцину, и *H.influenzae*. В США при проведении клинических испытаний, в которых конечной точкой была инвазивная пневмококковая инфекция, такого феномена не наблюдалось. Однако при исследованиях по эпиднадзору, которые проводились после широкомасштабного применения вакцины, было выявлено стабильное повышение заболеваемости инвазивной пневмококковой инфекцией, возбудителями которой являлись серотипы, не входящие в состав вакцины. Стоит отметить, что такое повышение заболеваемости было незначительным по сравнению с существенным снижением заболеваемости, вызванной серотипами, включенными в вакцину.

Факторы, влияющие на появление "замещающего" заболевания, разнообразны и сложны; этот феномен, скорее всего, будет представлять определенную проблему для лиц с ослабленной иммунной системой, включая лиц с ВИЧ/СПИД. Считается, что "замещающие" заболевания не приведут к увеличению общего бремени пневмококковой инфекции. Однако это может ослабить ожидаемый эффект от внедрения конъюгированных пневмококковых вакцин. В настоящее время не известны масштабы "замещения" пневмококковой пневмонии, и их сложно оценить при наличии существующих методов диагностики. После внедрения вакцины необходима тщательная оценка того, связаны ли изменения в заболеваемости, вызываемой невакцинными серотипами, с проведением вакцинации или с естественной временной сменой серотипов. Феномен "замещения" следует внимательно отслеживать, особенно в развивающихся странах, где уровни носительства пневмококка в носоглотке и бремя болезней более высокие.

При действующих ценах стоимость вакцинации с применением PCV-7 в промышленно развитых странах составляет 32 000 – 166 000 долларов США на один спасенный год жизни, при этом учитывалось только непосредственное влияние вакцины. При учете косвенного влияния вакцины (например, польза для непривитого населения) экономическая эффективность вакцинации существенно повышается. Анализ, проведенный в феврале 2007 г., позволяет предположить, что проведение пневмококковой вакцинации с охватом, эквивалентным уровням охвата АКДС, может ежегодно предотвратить 262 000 смертей среди детей в возрасте 3-29 месяцев в 72 развивающихся странах, имеющих право на получение поддержки со стороны ГАВИ; это составляет 7% всех случаев смерти среди детей этой возрастной группы в этих странах и позволяет ежегодно предотвратить угрозу 8,34 миллионам лет жизни с поправкой на инвалидность (DALYs). Если бы каждый ребенок был привит в соответствии с предлагаемым календарем прививок, то каждый год можно было бы предотвратить до 407 000 случаев смерти. При международной стоимости 5 долларов за 1 дозу вакцины, общая стоимость вакцинации составит 838 миллионов долларов США или 100 долларов США на 1 предотвращенный DALY. При использовании в расчетах в качестве исходной величины ВВП на душу населения в каждой рассматриваемой стране на 1 предотвращенный DALY вакцинация в 68 из 72 стран при этой цене вакцинации была бы высоко эффективной в экономическом отношении. Так как стоимость на 1 предотвращенный DALY повышается по мере снижения детской смертности, самые низкие затраты на 1 предотвращенный DALY ожидаются в странах с самыми высокими показателями детской смертности.

Вакцина PCV-7 тестировалась в процессе испытаний в разных частях света, и ее безопасность и хорошая переносимость были доказаны даже среди ВИЧ-инфицированных детей. При осуществлении постмаркетингового эпиднадзора в США, где более 20 миллионов детей прошли вакцинацию, значительных побочных проявлений зарегистрировано не было. Однако могут наблюдаться небольшая припухлость и болезненность в месте введения вакцины, и примерно у 4,7% привитых отмечалось преходящее повышение температуры до 39°C и выше. При введении последующих доз вакцины частота и тяжесть неблагоприятных проявлений не увеличивались. Единственным противопоказанием к использованию PCV-7 является тяжелая реакция на введение предыдущей дозы вакцины. Оценка безопасности PCV-7 проводилась Глобальным консультативным комитетом ВОЗ по безопасности вакцин в ноябре 2006 г.⁵ Члены Комитета пришли к выводу, что доказательства безопасности PCV-7 и других пневмококковых конъюгированных вакцин являются убедительными. Как и при внедрении любых других новых вакцин, осуществление постоянного эпиднадзора за возможными неожиданными побочными проявлениями является важным.

⁵ См. №3, 2007, стр. 18-24.

Разрабатываемые пневмококковые вакцины

Ожидается, что в 2008 г. будет получена лицензия на 10-валентную вакцину, в производстве которой в качестве белка-носителя используется D-белок *H. influenzae*, и которая содержит все серотипы вакцины PCV-7 плюс серотипы 1, 5 и 7F. До 2010 г. ожидается появление 13-валентной вакцины с тем же белком-носителем, что и PCV-7, и содержащей серотипы 3, 6А и 19А в дополнение к серотипам 10-валентной вакцины. Кроме того, на ранних стадиях разработки находятся еще более 20 других конъюгированных вакцин, а также пептидные вакцины.

Общая позиция ВОЗ в отношении новых вакцин

Вакцины для широкого применения в общественном здравоохранении:

- должны отвечать действующим требованиям ВОЗ в отношении их качества^{6 7};
- должны быть также безопасными и оказывать значительное воздействие на соответствующую заболеваемость во всех целевых группах населения;
- если вакцина предназначена для детей грудного и младшего возраста, схема вакцинации должна легко адаптироваться к действующим календарям прививок и срокам, установленным в рамках национальных программ иммунизации детей;
- не должны существенно влиять на выработку иммунного ответа на другие вакцины, вводимые одновременно;
- формы выпуска должны отвечать общим техническим ограничениям, например, в отношении хранения в условиях холодной цепи и возможностей хранения;
- кроме того, при ценообразовании должны учитываться возможности различных рынков.

Позиция ВОЗ в отношении пневмококковых конъюгированных вакцин

Пневмококковая инфекция является одной из основных причин серьезных заболеваний и смертности среди детей грудного и младшего возраста, особенно населения бедных стран, не имеющего достаточного доступа к медицинскому обслуживанию. Безопасность и эффективность PCV-7, а также других пневмококковых конъюгированных вакцин, были убедительно доказаны в различных условиях как в промышленно развитых, так и развивающихся странах, а также среди ВИЧ-инфицированных грудных детей. Несмотря на отсутствие в вакцине некоторых серотипов пневмококка, которые являются важной причиной развития пневмококковой инфекции в развивающихся странах, PCV-7 может значительно предотвратить число случаев смерти и заболеваемость в этих странах. После появления других пневмококковых вакцин, которые обеспечивают аналогичную или более широкую защиту от пневмококка, у стран будет возможность решить, переходить ли на использование другого препарата.

ВОЗ считает, что включение пневмококковой конъюгированной вакцины в национальные программы детской иммунопрофилактики должно быть приоритетным. В странах, где смертность среди детей в возрасте младше 5 лет превышает 50 случаев на 1000 живорожденных, или где ежегодно умирают более 50 000 детей, внедрение PCV-7 в национальные программы иммунизации следует рассматривать в качестве высокоприоритетной задачи. Эта рекомендация основана на эпидемиологических данных и данных о влиянии вакцинации в разных условиях.

Странам рекомендуется начать осуществление соответствующего эпиднадзора за инвазивной пневмококковой инфекцией, что позволит разработать основные меры по борьбе и получить исходные данные для последующего мониторинга влияния вакцинации, включая мониторинг появления и масштабов "замещающих" заболеваний. Это особенно важно в тех развивающихся странах, которые первыми внедряют эту вакцину в свои национальные программы, а также в странах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции или других известных состояний, которые повышают риск развития заболеваний, вызванных пневмококком.

Для оценки вероятного влияния пневмококковой конъюгированной вакцины на целевое детское население следует использовать показатель "заболеваемость предотвращаемой болезнью" (т.е. показатель, получаемый при умножении доли тяжелых заболеваний, вызванных серотипами, входящими в вакцину, на показатель пневмококковой инфекции). В странах, где отсутствуют расчетные данные о заболеваемости предотвращаемой пневмококковой инфекцией, можно вывести примерный показатель, используя данные эпидемиологически схожей группы населения. Специалисты ВОЗ и партнерских агентств готовы предоставить техническую поддержку для получения таких показателей для принятия решений на местах.

⁶ Рекомендации по производству и контролю пневмококковых конъюгированных вакцин. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2005 г. (Серия технических отчетов ВОЗ, No. 927, Приложение 2).

⁷ Заявление о политике ГПВ (GPV). Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1997 г. (WHO/VSQ/GEN/96.02 Rev. 1). Документ также доступен на сайте <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>.

Бремя пневмококковой инфекции существенно выше среди лиц, инфицированных ВИЧ. Принимая во внимание, что была продемонстрирована безопасность и эффективность пневмококковых конъюгированных вакцин при их применении среди ВИЧ-инфицированных детей, ВОЗ рекомендует рассматривать внедрение PCV-7 в странах с высокой смертностью от ВИЧ-инфекции в качестве приоритетной задачи. Также рекомендуется провести оценку результатов вакцинации среди ВИЧ-инфицированных лиц. К целевым группам для вакцинации также следует отнести группы населения с высоким распространением других состояний, повышающих риск заболевания пневмококковой инфекцией, таких как серповидно-клеточная анемия.

PCV-7 может быть легко интегрирована в календари плановой вакцинации. Вакцину можно вводить одновременно с другими вакцинами программ иммунопрофилактики грудных детей, включая АКДС, вакцины против гепатита В, *H. influenzae* типа b и полиомиелитные вакцины, но в другое место. Для достижения максимальной пользы от вакцинации плановую иммунизацию детей PCV-7 следует начинать до достижения ими возраста 6 месяцев. Вакцина может вводиться, начиная с 6-й недели жизни.

Клиническая эффективность была доказана при 2 схемах введения вакцины: в 6-10-14 недель и в 2-4-6 месяцев; последняя схема сопровождается введением бустерной дозы в возрасте 12-15 месяцев. Важным будет получить дополнительную информацию о результатах и экономической эффективности других потенциальных схем вакцинации (например, в которых используются другое число доз или другие интервалы между введением доз, с применением бустерной дозы и без нее), так как страны с низкими уровнями доходов населения начинают проводить вакцинацию PCV-7 или пересматривают ее применение. Хотя введение последней дозы вакцины (примерно в возрасте 12 месяцев) может представлять определенные оперативные сложности для ряда национальных программ, могут быть выбраны подходящие возможности для введения дозы PCV-7, например, в то же время, когда проводится вакцинация против кори. Странам необходимо провести оценку информации о влиянии вакцинации и применяемых схемах, когда эта информация станет доступной, и выбрать наиболее подходящую схему, учитывая ее ожидаемое влияние, экономическую эффективность и осуществимость в рамках программы.

Риск развития тяжелой пневмококковой инфекции остается высоким в течение первых 24 месяцев жизни. Когда вакцина впервые внедряется в программы плановой иммунизации детей, максимального уровня индивидуальной и коллективной защиты можно добиться путем проведения наивысшей вакцинации одной дозой PCV-7 среди ранее не привитых детей в возрасте 12-24 месяцев и детей в возрасте 2-5 лет, относящихся к группам высокого риска.

Учитывая существенную пользу вакцин, успешно применяемых против пневмококковой инфекции, для общественного здравоохранения, ВОЗ считает, что разработка безопасных, эффективных и оптимальных по цене пневмококковых вакцин, обеспечивающих широкого спектра защиту от пневмококковой инфекции, должна рассматриваться в качестве одной из высокоприоритетных задач. Следует активно продолжать работу по альтернативным стратегиям создания пневмококковых вакцин, таким, как, например, метод разработки препарата на основе общего белкового антигена.