

Редакционная статья

Уважаемые коллеги!

Сегодня мы предлагаем Вашему вниманию чрезвычайно интересный материал на актуальную для педиатрии тему — Рекомендации ВОЗ по специфической профилактике болезней, вызываемых пневмококковой инфекцией.

Поверьте, тема эта очень важна для нас потому, что пневмококк в России так же, как и в других развитых и развивающихся странах мира способен вызывать тяжелые инвазивные инфекции (в т.ч. пневмонии, менингиты, средние отиты, сепсис и др.) с непредсказуемым концом; что этот возбудитель чрезвычайно быстро развивает устойчивость ко многим современным антибактериальным средствам, но, что самое главное, — эта группа смертельно опасных болезней может быть эффективно предотвращена вакцинацией. Мы сочли важность проблемы пневмококковой инфекции настолько высокой, что эту информацию разместили как редакционную статью!

Стоит отметить, что в настоящее время в Российской Федерации зарегистрирована и применяется одна 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина (из статьи Вы сможете понять, почему она не обсуждается в данном материале), и готовится к регистрации (это состоится примерно к лету 2008 г.) еще одна 7-валентная конъюгированная вакцина. Собственно именно о ней нижеприведенные рекомендации ВОЗ.

С уважением, Л.С. Намазова

Конъюгированная пневмококковая вакцина для иммунизации детей — рекомендации ВОЗ

6

В соответствии со своими полномочиями предоставлять руководства по проблемам здравоохранения странам-членам ВОЗ выпускает серию регулярно обновляемых рекомендаций по применению вакцин и их комбинаций против заболеваний, оказывающих влияние на здоровье населения по всему миру. Данные сообщения, касающиеся в первую очередь использования вакцин в масштабных иммунизационных программах, суммируют информацию по соответствующим заболеваниям и вакцинам. Сообщения завершаются рекомендациями ВОЗ по использованию этих вакцин в глобальном контексте. Рекомендации рецензированы рядом экспертов ВОЗ и внешних экспертов, а с апреля 2006 г. они пересмотрены и одобрены Стратегической рекомендательной группой экспертов ВОЗ (СРГЭ) по иммунизации. Рекомендации разработаны, главным образом, для использования национальными органами здравоохранения и руководителями программ по иммунизации. Однако они могут также представлять интерес для международных финансовых организаций, индустрии производства вакцин, медицинского сообщества, научных средств массовой информации и общественности.

Настоящие рекомендации по применению пневмококковых вакцин дополняют и замещают соответствующие сообщения, касающиеся использования конъюгированной пневмококковой вакцины у маленьких детей, опубликованные в Еженедельном Эпидемиологическом Отчете (*Weekly Epidemiological Record*). Эти обновленные рекомендации были одобрены СРГЭ в ноябре 2006 г. Обновленные рекомендации ВОЗ по применению 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины будут опубликованы позднее, после пересмотра их СРГЭ.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Заболевания, вызываемые *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae* или пневмококк), являются крупной проблемой здравоохранения во всем мире. К тяжелым заболеваниям, вызываемым пневмококком, относятся: пневмония, менингит и фебрильная бактериемия; средний отит, синусит и бронхит — более частые, но менее тяжелые проявления инфекции. **В 2005 г. ВОЗ было установлено, что 1,6 млн человек умирают ежегодно от заболеваний, вызванных пневмококком; сюда включена смерть 0,7–1 млн детей в возрасте менее 5 лет, живущих, главным образом, в разви-**

вающихся странах. Уровень заболеваемости пневмококковой инфекцией среди пожилых людей в развивающихся странах не установлен. В развитых странах наибольшая частота заболеваемости приходится на детей младше 2 лет и пожилых людей. ВИЧ-инфекция и другие иммунодефицитные состояния повышают вероятность заражения пневмококковой инфекцией. Возрастающая устойчивость *S. pneumoniae* к широко применяемым антибиотикам обуславливает необходимость использования вакцин, контролирующих заболевания, вызываемые пневмококком.

Антитела к антигенам капсулярного полисахарида *S. pneumoniae* обеспечивают развитие серотип-специфического иммунитета к пневмококковой инфекции; пневмококковые вакцины включают серотипы, наиболее часто ассоциированные с тяжелой пневмококковой инфекцией. В настоящее время 7-валентная полисахаридно-протеиновая конъюгированная вакцина (PCV-7) и неконъюгированная полисахаридная вакцина, включающая 23 серотипа, продаются во всем мире. 23-валентная вакцина предназначена главным образом для использования у детей старшего возраста и у взрослых, имеющих высокий риск заболевания пневмококковой инфекцией. Она не лицензирована для использования у детей младше 2 лет, которые составляют основную целевую группу для вакцинирования согласно представленным рекомендациям. Следовательно, 23-валентная вакцина не будет обсуждаться далее в настоящих рекомендациях.

В PCV-7 включены 65–80% серотипов, вызывающих инвазивные пневмококковые заболевания у детей в западных промышленно развитых странах. Однако это процентное отношение вариабельно в различных популяциях и может быть меньше во многих развивающихся странах. Другие пневмококковые конъюгированные вакцины с более широким содержанием серотипов, включая 10-валентную вакцину и 13-валентную вакцину, находятся на заключительных этапах разработки.

PCV-7 хорошо переносится и является безопасной. Она формирует развитие Т-клеточного иммунного ответа, характеризующегося как иммунной памятью, так и стимуляцией гуморального ответа на последующее введение пневмококковых полисахаридов, содержащихся в вакцине. Она также стимулирует иммунитет слизистых оболочек, что приводит к снижению назофарингеального бактерионоситель-

ства. Иммунный ответ, наблюдаемый при введении данной вакцины, вероятнее всего, является результатом снижения циркуляции пневмококка в популяции, вследствие снижения бактерионосительства. Вакцина PCV-7 является высокоиммуногенной во всех возрастных группах, но она лицензирована для использования только у детей до 5 лет, включая младенцев до 12 мес.

У маленьких детей защита от инвазивных пневмококковых заболеваний, вызываемых серотипами, содержащимися в вакцине, может превышать 90%; однако, защита от острого среднего отита значительно более низкая. Было показано, что после первичной иммунизации в младенческом возрасте защита против инвазивных заболеваний сохраняется 2–3 года, хотя ожидалось, что она будет значительно продолжительнее. **По состоянию на январь 2007 г. PCV-7 была зарегистрирована более чем в 70 странах и включена в десятки иммунизационных программ. В большинстве стран 3 дозы вакцины назначаются в течение первого года жизни. Ожидается, что трехкратный режим дозирования, применяемый согласно Расширенной программе иммунизации, обеспечит высокий уровень защиты от инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками.** В некоторых странах применяется двукратный режим дозирования PCV-7 в период младенчества, с назначением третьей дозы в начале второго года жизни.

Признавая высокую значимость заболеваний, вызываемых пневмококками у маленьких детей, и безопасность и эффективность PCV-7 в данной возрастной группе, ВОЗ полагает, что необходимо включить данную вакцину в национальные иммунизационные программы, особенно в тех странах, где смертность среди детей младше 5 лет составляет > 50/1000, или где > 50 000 детей умирают ежегодно. Течение заболеваний, вызываемых пневмококками значительно выше среди пациентов, инфицированных ВИЧ. Так как было показано, что пневмококковые конъюгированные вакцины являются безопасными и эффективными при использовании у детей, инфицированных ВИЧ, ВОЗ рекомендует странам с высоким уровнем инфицирования ВИЧ приоритетное введение PCV-7. Более того, популяции, с высокой встречаемостью состояний, повышающих риск развития заболеваний, вызываемых пневмококками, например, серповидно-клеточной анемии, также должны стать целевой группой для вакцинации.

Клинические исследования в некоторых развивающихся странах продемонстрировали эффективность трехкратного режима введения в младенческом возрасте, без последующего введения стимулирующей дозы. Этот режим дозирования соответствует режиму дозирования, принятому в национальных иммунизационных программах во многих развивающихся странах. Преимущество введения дополнительной дозы на втором году жизни требует дальнейшего исследования. Подобным образом, рассмотрение альтернативной программы вакцинации PCV-7 — включая отсроченное назначение третьей дозы, так что она может вводиться одновременно с вакцинацией против кори или на втором году жизни — также должно иметь место в последующих исследованиях.

При первичном введении вакцины в рутинные программы иммунизации детей, одна доза PCV-7 может быть назначена предварительно не вакцинированным детям в возрасте от 12 до 24 мес и детям в возрасте от 2 до 5 лет при наличии у них высокого риска.

Поощряется проведение в стране соответствующих наблюдений, призванных установить исходный уровень заболеваемости и мониторировать эффект вакцинации. Это особенно важно в тех развивающихся странах, которые будут в числе первых, применяющих вакцину, и в странах, с высоким уровнем ВИЧ-инфекции или других состояний, повышающих риск развития заболеваний, вызываемых пневмококками.

Поскольку использование конъюгированной вакцины может привести к значительному изменению спектра серотипов пневмококка, вызывающих тяжелые заболевания, необходимо тщательное наблюдение за этими показателями. До сегодняшнего дня, однако, не было выявлено, что индуцированное применением вакцины изменение серотипов пневмококка является значимой проблемой в отношении инвазивных заболеваний.

Когда вакцины, предлагающие более широкий спектр серотипов, станут доступны, странам, использующим PCV-7, необходимо оценить преимущества перехода на эти вакцины. Эта оценка должна быть основана на распределении серотипов, вызывающих инвазивные пневмококковые заболевания в популяции, и на наличии дополнительных преимуществ при расширении спектра серотипов вакцины. Внедрению пневмококковых конъюгированных вакцин с широким спектром серотипов будет способствовать применение вакцины PCV-7.

БРЕМЯ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ДЛЯ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Пневмококковая инфекция является важной причиной заболеваемости и смертности во все мире. В 2005 г. ВОЗ было установлено, что 1,6 млн человек умирают ежегодно от заболеваний, вызванных пневмококком; сюда включена смерть 0,7–1 млн детей в возрасте менее 5 лет. Большинство из этих смертей происходит в бедных странах, и процент детей младше 2 лет непропорционально велик. В Европе и Соединенных Штатах Америки *S. pneumoniae* является наиболее частой причиной приобретенной пневмонии у взрослых. В данных регионах ежегодная частота встречаемости инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками, варьирует от 10 до 100 случаев на 100 000 населения.

Пневмония с эмпиемой и/или бактериемией, фебрильная бактериемия и менингит представляют собой наиболее часто встречающиеся проявления инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками. Пневмококки редко вызывают пневмонию без бактериемии. В развивающихся странах пневмония без бактериемии вызывает большинство смертей от заболеваний, вызываемых пневмококками среди детей. **Инфекции среднего уха, синусит и бронхит представляют собой неинвазивные и менее тяжелые проявления пневмококковой инфекции, но они встречаются гораздо более часто.**

Трудно прямо измерить общую частоту встречаемости заболеваний, вызываемых пневмококками, но существуют методы, позволяющие достаточно достоверно оценить частоту встречаемости инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками. Предполагается, что в развивающихся странах заболеваемость инвазивными заболеваниями, вызываемыми пневмококками, у детей младше 5 лет в несколько раз выше, чем в развитых странах. Недостаточный доступ к лабораториям с адекватными возможностями диагностики в совокупности с легким доступом к антибиотикам может приводить к недооценке частоты встречаемости инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками, в развивающихся странах. Определение частоты встречаемости пневмококковой пневмонии затруднено проблемами, связанными с установлением бактериальной этиологии у пациентов с пневмонией.

В развитых странах случаи смерти от заболеваний, вызываемых пневмококками, встречаются в первую очередь среди пациентов старшего возраста, у которых пневмония с бактериемией характеризуется уровнем летальности 10–20%, а пневмококковая пневмония — до 60%. В группах пациентов, имеющих предрасполагающие факторы, такие как иммунодефицит, дисфункция селезенки или различные варианты хронической органной недостаточности, уровень смертности может возрастать до 50%. Недостаточ-

но информации о частоте встречаемости инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками, у взрослых людей и людей пожилого возраста в развивающихся странах. Однако, в странах с высоким уровнем распространенности ВИЧ-инфекции частота встречаемости инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками, значительно увеличивается во всех возрастных группах.

Хотя пневмококковая инфекция составляет значительную часть от 2 млн смертей от пневмонии у детей, использование пневмококковой вакцины должно являться дополнением к применению других мер контроля заболеваемости пневмонией, включая соответствующее ведение пациентов и уменьшение воздействия известных факторов риска, таких как загрязнители воздуха в помещениях, табакокурение, преждевременное отлучение ребенка от груди и недостаточность питания.

ПАТОГЕННЫЙ МИКРООРГАНИЗМ

S. pneumoniae — грамположительный инкапсулированный диплококк. Полисахаридная оболочка является основным фактором вирулентности при инвазивных заболеваниях, вызываемых пневмококками. Существует около 90 определенных серотипов пневмококков, выделенных на основании различий в строении оболочки. С применением молекулярных технологий возможно дальнейшее подразделение данных серотипов на клоны. Спектр преобладающих типов капсулы варьирует в зависимости от возраста, временного и географического региона, хотя наиболее общие серотипы идентифицированы во всем мире. Во всем мире, около 20 серотипов ассоциированы с более чем 80% инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками во всех возрастных группах; около 20 серотипов вызывают более чем 80% инвазивных заболеваний у детей. Невозможность установить этиологическую причину в случаях пневмонии без бактериемии не дает возможности оценить распределение серотипов при этом заболевании вызываемом пневмококками; однако, основной спектр заинтересованных серотипов, вероятно, сходен со спектром, наблюдаемым при инвазивных заболеваниях, вызываемых пневмококками. Предполагается, что переход с 7-валентной на 10-валентную вакцину повысит долю серотипов, к которым формируется иммунитет, с 86 до 88% в Соединенных Штатах Америки и с 74 до 84% в Европе; соответствующее повышение в развивающихся странах Африки составит с 67 до 81%, а в некоторых регионах Азии — с 43 до 66%. Переход с 10-валентной на 13-валентную вакцину повысит долю серотипов, к которым формируется иммунитет, на 4–7% во всем мире.

Пневмококковая инфекция передается посредством прямого контакта с секретом дыхательных путей больного или здорового носителя. Транзиторная назофарингеальная колонизация — это не заболевание, а нормальный исход контакта с пневмококковой микрофлорой. Заболевание развивается либо при непосредственном проникновении инфекции в синусы или среднее ухо, аспирации в нижние дыхательные пути с развитием пневмонии, либо при проникновении в кровотоки с наличием или отсутствием высевания во вторичные очаги.

Устойчивость пневмококков к антибиотикам — таким как пенициллины, цефалоспорины, триметопримсульфаметоксазол, макролиды и фторхинолоны — серьезная и быстро возрастающая проблема во всех странах мира. Это подчеркивает важность предотвращения заболеваний, вызываемых пневмококками, путем иммунизации.

Проведение лабораторной диагностики инфекции, вызываемой *S. pneumoniae*, основанной на наличии роста на культуре, возможно в большинстве клинических микробиологических лабораторий; однако, невозможность выделить микроорганизм очень часто является следствием предва-

рительного использования антибиотиков, неправильного обращения и неправильной транспортировки образцов и использования ненадлежащих культур. Новые, быстрые диагностические тесты могут преодолеть некоторые из этих трудностей и улучшить диагностику. Серотипирование и молекулярное типирование доступны только в референс-лабораториях.

7-ВАЛЕНТНАЯ КОНЬЮГИРОВАННАЯ ПНЕВМОКОККОВАЯ ВАКЦИНА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

PCV-7 формирует развитие Т клеточного иммунного ответа, характеризующегося развитием иммунитета даже у детей и индукцией иммунологической памяти. Выработка защитных антител может наблюдаться даже у пациентов с различными вариантами иммунодефицита. Более того, вакцина как защищает от системного инфицирования и инфицирования через слизистые оболочки, так и предотвращает назофарингеальную колонизацию, тем самым, уменьшая распространение возбудителя в популяции.

Вакцина PCV-7, в настоящее время единственная доступная в продаже конъюгированная пневмококковая вакцина, лицензирована более чем в 70 странах мира. Она была внедрена в общепринятую программу по иммунизации детей в Соединенных Штатах Америки в 2000 г., а в последствии и в десятках других индустриальных стран. Каждые 0,5 мл PCV-7 содержат 2 мкг капсулярных полисахаридов серотипов 4, 9V, 14, 19F и 23F; 2 мкг олигосахаридов серотипов 18С; и 4 мкг полисахаридов серотипа 6В. Каждый из этих серотипов конъюгирован с нетоксичным дифтерийным белком CRM 197 и адсорбирован на фосфате алюминия с целью усиления иммунного ответа. **Тиомерсал в качестве консерванта не используется.**

В эру до вакцинации, серотипы, включенные в вакцину, представляли приблизительно 86% инвазивных штаммов *S. pneumoniae* в педиатрической практике в Соединенных Штатах Америки. Серотип 6А, который не включен в вакцину PCV-7, является близкородственным по отношению к серотипу 6В. Серотип 6В обеспечивает частичную защиту от инфекции, вызванной серотипом 6А, таким образом, увеличивая антигенное разнообразие вакцины.

Нельзя смешивать вакцину PCV-7 в одном шприце с другими вакцинами. Она не переносит низких температур, и должна храниться при температуре 2–8°C. В настоящее время вакцина выпускается в предварительно заполненных шприцах, содержащих одну дозу, по 1 или по 10 доз в упаковке. Такая форма выпуска может потребовать значительного увеличения пропускной способности холодильной цепи. Например, добавление PCV-7 к иммунизационной программе, уже включающей комбинированную дифтерийно-столбнячно-коклюшевую (КДС) вакцину, вакцину против гепатита В и вакцину против *H. influenzae* типа b (пентавалентная вакцина), может потребовать увеличения пропускной способности холодильной цепи до 300%. В ближайшее время ожидается появление других форм PCV-7.

Первый цикл PCV-7 состоит из внутримышечного введения 3 доз детям с интервалом, по крайней мере, в 4 недели, начиная с возраста 6 нед и далее. Вакцина может быть назначена одновременно с другими вакцинами расширенной программы иммунизации, при условии, что используются различные шприцы и места инъекций. Вакцинация детей в возрасте 6, 10 и 14 нед в развивающихся странах, так же иммуногенна, как и вакцинация детей в возрасте 2, 4 и 6 мес в развитых странах. Вспомогательная доза, назначаемая после достижения 12 мес, может улучшить иммунный ответ и особенно влияет на назофарингеальное носительство. В некоторых развитых странах применяется схема, основанная на введении 2 доз в младенческом возрасте (например, в возрасте 2 и 4 мес) и третьей дозы в возрасте

12–13 мес. При первичном введении вакцины в рутинные программы иммунизации детей, одна доза PCV-7 может быть назначена предварительно невакцинированным детям в возрасте от 12 до 24 мес и детям в возрасте от 2 до 5 лет при наличии у них высокого риска. Неизвестно, необходима ли ревакцинация в дальнейшем.

В крупномасштабном исследовании в Соединенных Штатах Америки защитный иммунитет от инвазивных пневмококковых заболеваний, вызванных серотипами, включенными в вакцину, составлял 97,4% (95% доверительный интервал [ДИ] 82,7–99,9) среди детей, получивших, по крайней мере, 3 дозы и 93,9% (95% ДИ 79,6–98,5) среди детей, получивших, по крайней мере, 1 дозу вакцины. Более того, сообщалось о снижении заболеваемости пневмококковой инфекцией до 89,1% (95% ДИ 73,7–95,8) при последующем назначении, по крайней мере, одной дозы вакцины.

Через 1 год после внедрения вакцины PCV-7 в национальную иммунизационную программу в Соединенных Штатах Америки заболеваемость инвазивными пневмококковыми заболеваниями, вызванными серотипами, включенными в вакцину, у вакцинированных детей младше 1 года уменьшилась на 100% (95% ДИ 87,3–100). Заболеваемость всеми инвазивными пневмококковыми заболеваниями уменьшилась на 84,1% через 3 года после внедрения вакцины у детей в возрасте до 1 года, на 52% у взрослых в возрасте от 20 до 39 лет и на 27% у пациентов старше 60 лет. Согласно данным последующих наблюдений, через 2 года после внедрения вакцины отмечалось снижение инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками, на 75% у детей в возрасте до 5 лет. Снижение заболеваемости инвазивными пневмококковыми заболеваниями у людей старше 5 лет, не вакцинированных PCV-7, вероятно, связано со снижением трансмиссии от вакцинированных детей более младшего возраста — явление, известное как «непрямой иммунитет» или «групповой иммунитет». **В Соединенных Штатах Америки 68% всех предотвращенных инвазивных заболеваний, вызываемых пневмококками, связано с этим непрямым эффектом.**

Оценка эффективности вакцины против подтвержденной пневмококковой пневмонии затруднена из-за отсутствия чувствительных и специфичных методов установления этиологии в случаях пневмонии без бактериемии. Следовательно, исследования фокусируются на оценке общей эффективности вакцины в профилактике пневмонии, выявляемой при рентгенологическом исследовании, независимо от этиологии. Было отмечено уменьшение встречаемости пневмонии, выявляемой при рентгенологическом исследовании, у детей в Соединенных Штатах Америки, получивших 3 дозы вакцины в младенческом возрасте и одну поддерживающую дозу в возрасте от 12 до 15 мес, на 30,3% (95% ДИ 10,7–45,7) при анализе в группах участников, прошедших исследование по протоколу, и на 25,5% (95% ДИ 6,5–40,7) при анализе исходных групп.

Защитная эффективность вакцины PCV-7 против острого среднего отита относительно невелика. В исследовании, проведенном в Финляндии, эффективность данной вакцины против подтвержденного бактериологически пневмококкового среднего отита составила 34%, а эффективность против среднего отита, вызванного серотипами, представленными в вакцине, составила 57%. Однако, общая эффективность против острого среднего отита, независимо от причины, составила только 6–7%. **В исследовании, проведенном в Соединенных Штатах Америки, с наблюдением за детьми по поводу отдаленных результатов в течение 3,5 лет, риск частого среднего отита уменьшился на 10–26% у детей, прошедших иммунизацию.** Так как средний отит является важным компонентом в структуре заболеваемости у маленьких детей, даже незначительная эффективность производит значительный эффект.

5 серотипов вакцины PCV-7 объясняют большую часть антимикробной устойчивости против пневмококковой инфекции. С точки зрения увеличения доли лекарственно-резистентного пневмококка, вызывающего инвазивные заболевания, вакцина, которая уменьшает как количество инвазивных заболеваний, так и носительство патогенных, потенциально лекарственно-резистентных серотипов, является весьма ценной для здравоохранения. **После внедрения вакцины PCV-7 в Соединенных Штатах Америки уровень инвазивных пневмококковых заболеваний, вызываемых пенициллин-резистентными штаммами, у детей уменьшился на 80%.**

Длительность иммунитета против инвазивных заболеваний, вызываемых серотипами пневмококка, содержащимися в вакцине, после первичной иммунизации вакциной PCV-7 в младенческом возрасте составляет 2–3 года. Однако, по данным иммуногенности, а также согласно опыту применения других конъюгированных вакцин, предполагаемый иммунитет может длиться значительно дольше.

Хотя иммунизация вакциной PCV-7 предотвращает назофарингеальную колонизацию штаммами, содержащимися в вакцине, общая частота не может быть снижена настолько, чтобы заместить эти штаммы теми, что не содержатся в вакцине. Это явление прослеживалось в нескольких клинических наблюдениях. Так, клинические исследования, проведенные в Финляндии с целью оценки эффективности вакцины PCV-7 против острого среднего отита, показали, что преимущество от уменьшения уровня заболеваний, вызываемых серотипами, содержащимися в вакцине, было частично компенсировано увеличением частоты заболеваний, вызываемых не содержащимися в вакцине серотипами пневмококка и *H. Influenzae*. В Соединенных Штатах Америки, смена заболеваний не встречалась в клинических исследованиях, где в качестве конечной точки использовалось инвазивное заболевание, вызванное пневмококком. Однако, длительное увеличение частоты инвазивных заболеваний, вызываемых серотипами пневмококка, не включенными в вакцину, наблюдалось в контролируемых исследованиях после широкого использования вакцины; это увеличение было незначительным по отношению к существенному снижению уровня заболеваний, вызываемых штаммами пневмококка, включенными в вакцину.

В настоящее время стоимость вакцинации PCV-7 в развитых странах оценивается в 32 000–166 000 \$ США на сохраненный год жизни, на основании только прямых эффектов вакцины. Если принимать во внимание не прямые эффекты вакцины (такие как влияние на невакцинированное население), рентабельность значительно увеличивается. **Анализ, проведенный в феврале 2007 г., показал, что использование пневмококковой вакцинации в объеме, эквивалентном объему вакцинации КДС, может предотвратить 262 000 смертей в год среди детей в возрасте 3–29 мес в 72 развивающихся странах, получающих помощь Глобального альянса по вакцинации и иммунизации (GAVI); это будет составлять 7% смертей детей данной возрастной группы в странах, входящих в альянс и предотвратит 8,34 млн потерянных лет здоровой жизни (disability-adjusted life years (DALY)) ежегодно. Если каждый ребенок будет вакцинирован с использованием предполагаемой схемы, до 407 000 случаев смерти может быть предотвращено ежегодно. При стоимости одной дозы, составляющей 5 \$, общая стоимость вакцинации составит 838 \$ США или 100 \$ США в пересчете на количество предотвращенных потерянных лет здоровой жизни.** Предполагается, что при использовании в качестве критерия оценки отношения роста валового внутреннего продукта на душу населения к числу предотвращенных потерянных лет здоровой жизни, вакцинация будет обладать высокой экономической эффективностью в 68 из 72 стран. Так как стоимость предотвращенных потерянных лет здоровой жизни увели-

чивается с уменьшением уровня детской смертности, наименьшее отношение стоимости к числу предотвращенных потерянных лет здоровой жизни будет наблюдаться в странах с самой высокой детской смертностью.

PCV-7 тестировалась в клинических исследованиях в различных регионах мира, и было доказано, что она является безопасной и хорошо переносится, даже при применении у детей, инфицированных ВИЧ. В исследованиях, проводимых в Соединенных Штатах Америки, где более 20 млн детей были вакцинированы, не было выявлено значительных нежелательных реакций. Однако сообщалось о развитии легкой отечности и болезненности в месте инъекции и преходящей гипертермии $\geq 39^\circ\text{C}$ в 4,7% случаев. Нет данных об увеличении частоты и тяжести побочных реакций после введения последующих доз. Единственным противопоказанием к иммунизации вакциной PCV-7 является тяжелая реакция гиперчувствительности при предыдущем введении вакцины. Безопасность PCV-7 была оценена Всемирным рекомендательным комитетом ВОЗ по безопасности вакцин в ноябре 2006 г. Комитет сделал вывод, что по имеющимся данным, вакцина PCV-7 и другие пневмококковые конъюгированные вакцины являются безопасными. Однако, как при внедрении любой новой вакцины, необходимо продолжение наблюдений для выявления возможных побочных эффектов.

Разработка пневмококковых вакцин

Ожидается, что в 2008 г. будет лицензирована 10-валентная вакцина, в которой в качестве белка-носителя используется протеин D *H. influenzae* и содержатся серотипы 1, 5, и 7F в дополнение к серотипам вакцины PCV-7. В дополнение к этому, вероятно, к 2010 г. будет доступна 13-валентная вакцина, в которой используется белок-носитель, подобный белку вакцины PCV-7 и содержатся серотипы 3, 6A и 19A в дополнение к серотипам 10-валентной вакцины. Помимо этого, в разработке находятся более 20 других конъюгированных вакцин.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ВОЗ ПО ПОВОДУ НОВЫХ ВАКЦИН

Вакцины для крупномасштабного использования в здравоохранении должны:

- отвечать современным требованиям ВОЗ к качеству вакцин;
- быть безопасными и иметь значительное влияние против целевой патологии во всех целевых популяционных группах;
- легко включаться в сроки, предусмотренные национальными детскими иммунизационными программами (если они предназначены для детей);
- быть разработаны таким образом, чтобы соответствовать основным техническим требованиям, например, срокам заморозки и хранения;
- иметь уместную для рынков различного рода цену.

Кроме того вакцины для крупномасштабного использования в здравоохранении не должны значительно влиять на иммунный ответ на другие вакцины, вводимые одновременно.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ВОЗ ПО ПОВОДУ ПНЕВМОКОККОВЫХ КОНЪЮГИРОВАННЫХ ВАКЦИН

Заболевания, вызываемые пневмококком, являются важной причиной заболеваемости и смертности детей младшего и младшего возраста, особенно среди населения бедных стран. Безопасность и эффективность вакцины, также как и других конъюгированных пневмококковых вакцин, была доказана во множестве исследований как в развитых, так и в развивающихся странах, а также среди детей

с ВИЧ-инфекцией. Несмотря на отсутствие в своем составе некоторых серотипов, которые часто вызывают пневмококковые заболевания в развивающихся странах, PCV-7 может предотвратить значительную долю заболеваемости и смертности в этих странах. Как только в других вакцинах будет предложен подобный или более широкий спектр защиты, страны могут принимать решение об изменении формулы вакцинации.

ВОЗ полагает, что пневмококковая конъюгированная вакцина должна стать приоритетной для внедрения в национальные детские иммунизационные программы. Необходимо включать данную вакцину в национальные иммунизационные программы, в тех странах, где смертность среди детей младше 5 лет составляет $> 50/1000$, или где $> 50\ 000$ детей умирают ежегодно. Эти рекомендации основаны на эпидемиологических данных и данных о воздействии вакцины, полученных в ряде различных исследований. Для оценки вероятности влияния пневмококковой конъюгированной вакцины на целевую детскую популяцию следует использовать такой показатель, как «предотвратимая заболеваемость» (которая определяется, как произведение доли тяжелых заболеваний, вызываемых серотипами, включенными в вакцину, на частоту пневмококковых заболеваний). В странах, где оценка предотвратимой заболеваемости болезнями, вызываемыми пневмококками, отсутствует, возможно использование данных эпидемиологически сходных популяций.

Частота заболеваний, вызываемых пневмококками, значительно выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Так как было показано, что пневмококковые конъюгированные вакцины являются безопасными и эффективными при использовании у детей, инфицированных ВИЧ, ВОЗ рекомендует странам с высоким уровнем инфицирования ВИЧ приоритетное введение PCV-7. Более того, популяции с высокой распространенностью состояний, повышающих риск развития заболеваний, вызываемых пневмококками, например, серповидно-клеточной анемии, также должны стать целевой группой для вакцинации.

PCV-7 может легко быть внедрена в общепринятые иммунизационные схемы. Она может назначаться одновременно с другими вакцинами в детских иммунизационных программах, включающих КДС вакцину, вакцины против гепатита B, *H. influenzae* типа b и полиомиелита. Для оптимальной эффективности, иммунизация должна быть начата до 6-месячного возраста и может начинаться с возраста 6 нед.

Существует 2 схемы введения, доказавшие свою клиническую эффективность: введение в 6 нед — 10 нед — 14 нед, и в 2 мес — 4 мес — 6 мес; к последней серии добавляется введение поддерживающей дозы в возрасте 12–15 мес. Дальнейшая информация о действии и эффективной стоимости потенциальных схем (например, схем, использующих различные дозы или интервалы между дозами, с наличием поддерживающих доз или без них) может быть важна, если страны с низким доходом начинают внедрять вакцинацию PCV-7 или рассматривают возможность ее использования. С точки зрения значительного влияния на здравоохранение вакцин против заболеваний, вызываемых пневмококками, ВОЗ полагает, что разработка безопасной, эффективной и имеющей приемлемую стоимость пневмококковой вакцины, которая обеспечивает широкий спектр защиты от заболеваний, вызываемых пневмококками, должна стать высокоприоритетной. Альтернативные стратегии разработки вакцин против заболеваний, вызываемых пневмококками, такие как подход с использованием общего белкового антигена, должны активно развиваться.