

С.В. Сидоренко¹, Ю.В. Лобзин¹, С.М. Харит¹, И.С. Королева², В.К. Таточенко³

¹ НИИ детских инфекций, Москва

² Центральный НИИ эпидемиологии, Москва

³ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики — эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России

Контактная информация:

Сидоренко Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии НИИ детских инфекций

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 9. тел.: (812) 234-99-56

Статья поступила: 28.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

62

В обзоре проведен анализ данных о распространенности и микробном пейзаже пневмококковых инфекций в мире и в России, основанный как на результатах собственных исследований, так и на данных литературных источников. Оценены перспективы внедрения массовой вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций у детей, начиная с возраста 2 мес, и прогноз ее возможной эффективности в зависимости от спектра серотипов, включенных в конъюгированные вакцины.

Ключевые слова: дети, пневмококковая инфекция, вакцинация, профилактика.

Пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*) — постоянные спутники человека, начиная с первых дней после рождения и до глубокой старости. Благодаря наличию антител, полученных трансплацентарно от матери во время беременности, до 1–2-месячного возраста ребенок, как правило, мало восприимчив к инфекции. По мере снижения эффективности врожденных факторов иммунной резистентности, устойчивость ребен-

ка к возбудителям инфекции снижается. Практически неизбежной становится колонизация верхних дыхательных путей пневмококками, возрастает вероятность развития клинически выраженных инфекций. Пневмококки способны вызывать широкий круг заболеваний. К относительно легким относят острый отит, синусит, к более тяжелым — пневмонии, к наиболее тяжелым — менингиты и сепсис.

S.V. Sidorenko¹, Yu.V. Lobzin¹, S.M. Kharit¹, I.S. Korolyova², V.K. Tatochenko³

¹ Scientific Center of Children's Infections, Moscow

² Central Scientific Center of Epidemiology, Moscow

³ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Pneumococcal infection and modern opportunities of its prophylaxis — epidemiological review of situation in the world and Russia

This review analyzes the data on prevalence and microbe picture of pneumococcal infections in the world and in Russia, based on the results of the proper studies and the literature data. The perspectives of introduction of mass vaccinoprophyllaxis of pneumococcal infections in children starting from the age of 2 months old and prognosis of its effectiveness depending on serotype spectrum, included in conjugated vaccines, are estimated.

Key words: children, pneumococcal infection, vaccination, prophylaxis.

Острый средний отит — наиболее частая бактериальная инфекция верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 6 до 18 мес [1]. Пневмококки вызывают до 50% случаев этого заболевания, далее следуют *Haemophilus influenzae* (15–30%) и *Moraxella catarrhalis* (5–15%) [2]. Крайне редко пневмококки вызывают артриты, перитониты, а также инфекции кожи и мягких тканей. Случаи, при которых возбудитель удается выделить из крови (бактериемия), объединяют в группу инвазивных инфекций. Пневмококковая бактериемия является одной из частых причин высокой лихорадки и общего тяжелого состояния у детей при отсутствии явных очагов инфекции.

К важнейшим факторам вирулентности пневмококков относится полисахаридная капсула, препятствующая фагоцитозу. В зависимости от особенностей ее строения выделяют 91 серотип пневмококков. Серотип пневмококков во многом определяет уровень вирулентности микроорганизмов, их способность индуцировать воспалительную реакцию и специфические клинические проявления инфекции. В недавно опубликованных результатах когортного исследования было показано, что в сравнении с серотипом 1 летальность при инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной серотипами 31, 11A, 35F, 17F, 3, 16F, 19F, 15B и 10A, статистически значимо выше [3]. Кроме того, известно, что частота распространения отдельных серотипов в различных географических регионах различается [4].

Формирование типоспецифического иммунитета после первого контакта с пневмококком определенного серотипа предотвращает повторную колонизацию и развитие клинически выраженного заболевания. Принято считать, что типоспецифический иммунитет не защищает от инфицирования другими серотипами пневмококков. Приведенную точку зрения подвергают сомнению результаты недавнего эпидемиологического исследования, косвенно свидетельствующие о возможности формирования в ходе носительства видоспецифического иммунитета, не зависящего от серотипа пневмококка [5].

Из-за значительного разнообразия серотипов пневмококковые инфекции развиваются в любом возрасте, однако их наибольшую частоту отмечают среди детей в возрасте до 2-х лет и у пожилых людей в возрасте старше 65 лет. Близкий контакт между детьми в дошкольных учреждениях является одним из основных факторов распространения пневмококковой инфекции. Колонизация слизистой оболочки дыхательных путей отмечается у 30–50% детей этой возрастной группы [6–8]. В пожилом возрасте, на фоне сопутствующих заболеваний неспецифическая резистентность снижается и вероятность развития заболеваний при инфицировании теми серотипами пневмококков, к которым отсутствует специфический иммунитет, возрастает.

Эпидемиологические исследования выявили ряд факторов риска, предрасполагающих к развитию инвазивных пневмококковых инфекций [9]. Подавляющее большинство из них связано с врожденными или приобретенными иммунодефицитными заболеваниями (ВИЧ-инфекцией, первичными иммунодефицитными состояниями, онкогематологическими заболеваниями и др.). Иногда к факторам риска причисляют также недоношенность, курение

табака (как пассивное, так и активное), ранний перевод на смешанное и/или искусственное вскармливание [1].

По оценке экспертов ВОЗ, ежегодно в мире от пневмонии, менингита или сепсиса умирают около 1 млн детей в возрасте до 5 лет [10]. В развивающихся странах на пневмонии приходится до 25% всей детской смертности [11]. Попытки внедрить системы эпидемиологического надзора в развивающихся странах с высоким уровнем смертности от пневмококковых инфекций предпринимаются при значительной международной поддержке.

Оценка заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями для многих стран представляет собой сложную задачу, так как для получения корректных данных необходимы четкая система регистрации заболеваний и доступность качественной микробиологической диагностики. Общей проблемой для всех систем наблюдения за инвазивными пневмококковыми инфекциями является полнота собираемой информации, которая зависит, в первую очередь от индивидуальной мотивации сотрудников лаборатории и/или клиницистов и практически не зависит от типа регистрации (пассивной или активной).

Активное наблюдение предполагает постоянный анализ лабораторных и клинических данных независимыми экспертами и выявление случаев на основании стандартных критериев. Показано, что при проведении активного наблюдения за распространением инвазивных пневмококковых инфекций удается выявить в 2 раза больше случаев инфицирования, чем при пассивной их регистрации [12]. Однако в настоящее время подавляющее большинство существующих в мире систем наблюдения являются именно пассивными.

Анализ принятых в странах Европейского Союза подходов к наблюдению за инвазивными пневмококковыми инфекциями представлен в работе [13]. Необходимым требованием является наличие стандартного определения случая инвазивной пневмококковой инфекции. В подавляющем большинстве системы наблюдения предполагают наличие центральной референтной лаборатории, которая осуществляет сбор информации не только о случаях заболеваний, но и о выделенных штаммах пневмококков для их последующего детального изучения. Регистрация инвазивных пневмококковых инфекций является обязательной только в 9 странах Евросоюза [13].

В США с 1995 г. в рамках сотрудничества Центра по контролю над заболеваниями (CDC) и местных органов здравоохранения функционирует система активного наблюдения за инвазивными инфекциями — Active Bacterial Core Surveillance. В рамках указанной системы ведется наблюдение и за инвазивными пневмококковыми инфекциями. Система основана на добровольном заполнении в лабораториях регистрационных форм по каждому случаю выделения пневмококков из стерильных локусов и отправке выделенных изолятов в центральные референтные лаборатории. Особенностью системы является то, что в дополнение к информации, предоставляемой лабораториями, в регистрационные формы сотрудниками CDC вносятся подробная информация о пациентах, течении заболевания, предшествующей вакцинации и другие данные. Сотрудники CDC также проводят регулярный аудит лабораторий и лечебных

учреждений на предмет полноты регистрации инвазивных пневмококковых инфекций.

В период с 2003 по 2007 г. при финансовой поддержке (затрачено 9,5 млн долларов США) Глобального альянса за вакцины и иммунизацию (GAVI) и в сотрудничестве с ВОЗ в 15 развивающихся странах (Кения, Уганда, Танзания, Эфиопия, Шри Ланка, Непал, Индия, Вьетнам, Таиланд, Бангладеш, Того, Буркина Фасо, Пакистан, Мозамбик, Нигерия) было проведено исследование по оценке распространенности тяжелых пневмококковых инфекций (Pneumococcal Vaccines Accelerated Development and Introduction Plan — PneumoADIP) среди лиц разных возрастов [14–34]. У пациентов, подходящих под стандартные определения менингита, пневмонии и тяжелой бактериальной инфекции, осуществляли взятие образцов крови и/или цереброспинальной жидкости для культуральных, серологических и молекулярных исследований. Всего в ходе работы было получено 191 тыс. образцов крови и 34 тыс. — цереброспинальной жидкости. Положительный результат (обнаружение пневмококковой инфекции) был получен в 0,1–2,3% и 0,8–19,4% образцов, соответственно. Выделенные штаммы пневмококков направляли в центральные лаборатории для более детальных исследований.

Анализ описания систем наблюдения за пневмококковыми инфекциями позволяет утверждать, что кроме субъективных и организационных факторов полнота собираемой информации зависит от общего уровня здравоохранения и, в первую очередь, клинической микробиологии. Вполне очевидно, что если в рутинной диагностической практике редко производится посев крови на стерильность или для этого используют недостаточно качественные среды, то данные о частоте инвазивных инфекций окажутся значительно заниженными. Сведения о заболеваемости наиболее тяжелыми (инвазивными) инфекциями существенно варьирует в зависимости от дизайна исследований и географического региона. Наиболее полные (хотя далеко не исчерпывающие) данные по эпидемиологии пневмококковых инфекций получены в Западной Европе и Северной Америке.

В структуре пневмококковых инвазивных инфекций менингиты представляются наиболее четко очерченной нозологической формой. Средняя частота пневмококковых менингитов в странах Западной Европы среди детей в возрасте до 2-х лет составляет 8,7 случая на 100 тыс. детского населения [35]. В США, до внедрения в медицинскую практику конъюгированной пневмококковой вакцины частота пневмококковых менингитов у детей в возрасте до 2 лет составляла 10,2 случая на 100 тыс. детей [36]. Заболеваемость пневмококковым менингитом в развивающихся странах по данным исследования GAVI варьировала от 3 до 48,7 случаев на 100 тыс. [14]. Следует отметить, что в большинстве стран в исследование были включены пациенты в возрасте до 15 лет, в нескольких странах — до 5 лет, и только в отдельных — лица всех возрастов.

В Российской Федерации обязательной регистрации подлежат только случаи менингококковой инфекции. Однако ряд учреждений проводят исследования по эпидемиологии всех бактериальных менингитов, что позволяет получить определенную информацию и о распространенности пневмококковых менингитов. С 2002 г.

сбор информации, предоставляемой на добровольной основе Управлениями Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации, проводит Российский центр по эпидемиологическому надзору за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами при Центральном НИИ эпидемиологии (г. Москва). В 2007 г. отчетные формы были представлены из 43 регионов Российской Федерации. Эпидемиология и этиология бактериальных менингитов изучается также в Научно-исследовательском институте детских инфекций (г. Санкт-Петербург).

К сожалению, данные представляемые в информационно-аналитических обзорах и других публикациях этих учреждений сложно сравнивать с данными международной статистики. В период 2003–2007 гг. в Москве и Санкт-Петербурге на пневмококковые менингиты приходилось от 3,7% до 27,7% всех бактериальных менингитов. Однако заболеваемость пневмококковыми менингитами в различных возрастных группах изучена недостаточно. Данные о заболеваемости пневмококковыми менингитами в наиболее уязвимой категории — среди детей в возрасте до 2-х лет, отсутствуют. В работе Белошицкого Г.В. и соавт. приведены данные только о серогрупповом составе пневмококков, вызывающих менингиты, при этом дифференцировка серотипов в пределах таких важных групп как 6, 9, 19 и 23 не проводилась [37, 38].

Полнота выявления других инвазивных пневмококковых инфекций в значительно большей степени зависит от микробиологической диагностики (назначения исследований на гемокультуру) и эффективности системы наблюдения. В Германии исследования крови на гемокультуру проводятся более чем в 90% случаев при менингите и сепсисе и менее чем в 50% случаев при пневмонии или лихорадке без явного очага инфекции [39]. Специальные исследования показывают, что в этой стране инвазивные инфекции встречаются в 1,8 раз чаще, чем регистрируются [40]. В США, где функционирует наиболее совершенная система наблюдения, частота выявления менингитов практически такая же, как и в Западной Европе, однако общая частота выявления инвазивных пневмококковых инфекций значительно выше.

В Российской Федерации реальные данные о частоте инвазивных пневмококковых инфекций отсутствуют. В некоторых регионах введен учет пневмококковых пневмоний, септицемии и менингита. Однако среди эпидемиологов и клиницистов понятие «инвазивная пневмококковая инфекция» до сих пор не распространено. В системе эпидемиологического надзора в Российской Федерации отсутствует определение случая инвазивной пневмококковой инфекции.

Однако даже наиболее эффективные системы наблюдения за инвазивными пневмококковыми инфекциями, основанные на классических методах выявления пневмококков в стерильных жидкостях и тканях, не полностью отражают истинную частоту этой патологии.

Очевидно, что определенная часть детей с высокой лихорадкой и без явных очагов инфекции, не госпитализируется и получает антибактериальную терапию амбулаторно. Как уже отмечалось выше, даже в развитых странах далеко не всем детям с диагнозом пневмония или с высокой лихорадкой назначают исследования на гемокультуру, а в случае предшествовавшего приме-

нения антибиотиков результаты исследования, скорее всего, будут отрицательными.

Перспективы более полного учета инвазивных пневмококковых инфекций связаны с применением альтернативных методов детекции возбудителя в биологических образцах из стерильных локусов. К таким методам относится детекция пневмококковых антигенов в цереброспинальной жидкости или в моче в реакции латекс-агглютинации или иммунохроматографически. Однако наиболее перспективным методом представляется детекция нуклеиновых кислот пневмококков с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. В одном из исследований использование этого метода позволило выявить в 5 раз больше случаев инвазивных пневмококковых инфекций в сравнении с культуральным методом [41].

Оценка заболеваемости пневмококковыми пневмониями крайне затруднительна, что связано с трудностями этиологической диагностики и организационными сложностями в регистрации случаев, не потребовавших госпитализации. В ряде стран имеются данные об общей частоте внебольничных пневмоний без расшифровки этиологии.

В США, в «довакцинальный» период среди детей в возрасте до 2-х лет ежегодно отмечали около 1250 случаев госпитализации (на 100 тыс.) с диагнозом «пневмония», а среди детей в возрасте от 2 до 4-х лет — 410 случаев на 100 тыс. [42]. В Европе данные о частоте пневмоний доступны только в некоторых странах у взрослых. Так, в Испании, Франции и Великобритании этот показатель в начале XXI века варьировал от 160 до 1080 [43], а в Германии от 370 до 1010 случаев на 100 тыс. [44].

Результаты оценки этиологической роли пневмококков в развитии пневмоний, полученные в отдельных исследованиях, варьируют в широком диапазоне. Как правило, этиологическую структуру удается расшифровать не более чем в 60% случаев, при этом среди расшифрованных случаев на пневмококки приходится от 11 до 60% [43]. Известны также некоторые возрастные закономерности этиологии внебольничных пневмоний. В возрасте до 4–5 лет преобладают пневмококки, в более позднем возрасте возрастает роль атипичных патогенов (*Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*). В зрелом возрасте роль пневмококков в качестве причины пневмонии вновь возрастает.

В ретроспективном исследовании, проведенном в Норвегии в «довакцинальный» период, частота госпитализации детей в возрасте до 2 лет по поводу пневмонии составляла 421 случай, детей в возрасте до 5 лет — 328 случаев на 100 тыс. детей этих возрастных групп [45]. В Японии частота пневмонии среди детей в возрасте до 5 лет составила 1970 случаев на 100 тыс., при этом частота пневмококковой бактериемии составила 9,2 случая на 100 тыс. детей этого возраста [46].

На основании экстраполяции данных о заболеваемости пневмонией и вероятной этиологии этой нозологической формы В.К. Таточенко приводит следующие расчетные данные о распространенности пневмококковых инфекций в России. Частота пневмококковых пневмоний у детей в возрасте от 1 мес до 15 лет составляет 490 случаев, а в возрасте от 1 месяца до 4-х лет — 1060 случаев на 100 тыс. детского населения этого возраста.

Данные о частоте отдельных нозологических форм пневмококковых инфекций даже в географически близких регионах значительно различаются. Кроме таких объективных факторов, как социально-экономические и бытовые условия, возможной причиной указанных различий могут быть особенности организации проведения отдельных исследований и систем наблюдения за пневмококковыми инфекциями. Наиболее полные данные о частоте пневмококковых инфекций удастся получить при функционировании систем активного наблюдения. Информативность таких систем резко возрастает по мере удлинения сроков наблюдения.

Учитывая актуальность пневмококковых инфекций для здоровья человечества как биологического вида, ряд международных организаций (Глобальный альянс за вакцины и иммунизацию, Фонд вакцин) при поддержке ВОЗ инициировали и финансировали работу по оценке общего бремени тяжелых пневмококковых инфекций: менингита, пневмонии и инвазивных инфекций без явного очага у детей до 5 лет. Результаты этой работы были опубликованы в сентябре 2009 г. [47]. Исследование основано на тщательном анализе всех доступных данных по частоте указанных пневмококковых инфекций, их статистической обработке и экстраполяции результатов на различные географические регионы.

Как следует из представленных данных, по показателю смертности при пневмококковых инфекциях Российская Федерация отнесена к европейскому региону, являющемуся наиболее благополучным (смертность менее 10 на 100 тыс. детей). В то же время, в цитируемой работе как отдельная страна Российская Федерация не упоминается, в списке работ ссылки на отечественные исследования не приводятся. Согласно методологии, принятой исследователями, при отсутствии данных из какого-либо региона, осуществляется экстраполяция данных из ближайшего региона, сходного по социально-экономическим условиям. Можно предположить, что на Российскую Федерацию были экстраполированы данные по Европе. Насколько такая экстраполяция правомерна для всей территории России — неясно, поскольку многие регионы Российской Федерации граничат со странами, в которых частота пневмококковых инфекций значительно выше, чем в Европе. Следует также учесть значительную неоднородность регионов Российской Федерации по социально-экономическим условиям.

Высокая социальная значимость пневмококковых инфекций требует разработки и реализации профилактических мероприятий. Мировой опыт показывает, что наиболее надежным и эффективным средством профилактики является вакцинация. Потребность в антипневмококковых вакцинах стала особенно заметной в последние десятилетия на фоне быстрого распространения антибактериальной резистентности пневмококков. Главной движущей силой в распространении резистентности является массовое применение антибиотиков, прежде всего по таким показаниям, как респираторные инфекции у детей. Эффективная антипневмококковая вакцинация может обеспечить снижение потребления антибиотиков за счет снижения заболеваемости. Результаты многих исследований свидетельствуют, что на глобальном уровне более 80% наиболее тяжелых

инвазивных заболеваний вызываются 20 серотипами, а 13 серотипов вызывают 70–75% заболеваний [1, 48]. Первой антипневмококковой вакциной была 14-валентная полисахаридная вакцина, вошедшая в медицинскую практику в 1977 г.; в 1983 г. в практику была внедрена 23-валентная полисахаридная вакцина (PPV23). В состав PPV23 входят очищенные капсульные полисахариды наиболее распространенных серотипов (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F и 33F). К основным недостаткам этой вакцины относят низкую иммуногенность у детей в возрасте до 2-х лет, которые являются одним из наиболее уязвимых контингентов, а также неспособность вакцины индуцировать иммунологическую память, поскольку полисахариды относятся к Т-независимым антигенам.

Указанных недостатков удалось избежать при создании конъюгированных вакцин, и первой из них — пневмококковой конъюгированной полисахаридной 7-валентной вакцины (ПКВ7). В состав этой вакцины входят капсульные полисахариды серотипов 4, 6B, 9V, 14, 19F и 23F, а также олигосахарид серотипа 18C, конъюгированные с белком CRM197 нетоксигенных коринебактерий дифтерии. Благодаря конъюгированию полисахаридов с белком вакцина индуцирует Т-зависимый иммунный ответ, иммунологическую память и протективный иммунитет, начиная с первых месяцев жизни.

Наиболее полно эффективность ПКВ7 документирована в США, где эта вакцина доступна с 2000 г. Опыт применения ПКВ7 показал, что эффективность вакцины превзошла самые смелые ожидания.

Наиболее важным результатом массовой вакцинации оказалось снижение частоты самых тяжелых пневмококковых инфекций — менингитов и инвазивных инфекций в целом. Так, в период с 1998–1999 по 2004–2005 гг. в США общая частота пневмококковых менингитов снизилась с 1,13 до 0,79 случаев на 100 тыс. населения, при этом заболеваемость среди детей в возрасте до 2-х лет снизилась на 64% (с 10,16 до 3,66 случаев на 100 тыс.) [36]. Вполне естественно, что снижение заболеваемости происходило, в основном, за счет инфекций, вызываемых серотипами пневмококков, включенными в состав ПКВ7 («вакцинные серотипы»). В то же время, наблюдали некоторый подъем заболеваемости за счет так называемых «невакцинных» серотипов.

Снижение заболеваемости касалось и всей группы инвазивных пневмококковых инфекций. В довакцинальный период у детей в возрасте до 5-ти лет заболеваемость была на уровне около 100 случаев на 100 тыс., после внедрения вакцины этот показатель снизился до 22–23 случаев [49]. Как и при менингитах, снижение произошло, в основном, за счет «вакцинных» серотипов и сопровождалось некоторым увеличением заболеваемости, вызываемой «невакцинными» серотипами (в основном серотипом 19A). Заболеваемость пневмонией после внедрения вакцинации также снизилась [50].

Несмотря на то, что ПКВ7 применялась в США только у детей, оказалось, что массовая вакцинация обеспечивает и так называемый «популяционный» эффект. Снижение заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями было выявлено и в других возрастных группах, прежде всего, среди пожилых лиц. Среди лиц в возрасте старше 65 лет после начала массовой вак-

цинации общая частота инвазивных пневмококковых инфекций снизилась на 37%, при этом частота заболеваний, вызываемых «вакцинными» серотипами, снизилась на 92%, при некотором повышении частоты заболеваний, вызываемых «невакцинными» серотипами. Снижение заболеваемости в старших возрастных группах населения, скорее всего, связано со снижением частоты носительства пневмококков у детей, которые являются источником инфекции для своих пожилых родственников [51]. Не менее важным непрямым эффектом массовой вакцинации детей оказалось снижение частоты антибактериальной резистентности пневмококков, выявленное в Канаде и в некоторых других регионах. Частота развития устойчивости к пенициллину после начала кампании по вакцинации детей снизилась с 14 до 4,6%, а к макролидам — с 8,8 до 5,8% [52].

Применение ПКВ7 оказало комплексный эффект на эпидемиологию пневмококковых инфекций в странах, где эта вакцина использовалась для универсальной вакцинации. Ключевым моментом является снижение частоты носительства пневмококков (прежде всего, «вакцинных» серотипов) среди детей младших возрастных групп. Это приводит к непосредственному снижению риска развития инфекции у привитых детей и за счет снижения вероятности колонизации оказывает не прямой эффект на риск развития заболевания у непривитых, как детей, так и взрослых.

В странах Европейского Союза ПКВ7 доступна с 2001 г., а ее широкое применение в большинстве стран началось с 2005 г. По состоянию на декабрь 2009 г. ПКВ7 применяется в 24 из 32 стран Евросоюза, при этом в 22 странах вакцина включена в национальные календари прививок, а вакцинация финансируется государством. В 9 странах государство финансирует применение вакцины только у детей, относящихся к группам риска [53]. К настоящему времени появились первые данные об эффективности вакцины в некоторых странах [54].

В то же время, в практике применения ПКВ7 существует несколько спорных моментов. Прежде всего, обсуждается вопрос о том, насколько полно вакцина покрывает серотипы, циркулирующие в каждом конкретном географическом регионе, и как это может отразиться на эффективности вакцинации. Несмотря на очевидную важность исследований по мониторингу распространения отдельных серотипов, эксперты ВОЗ считают, что отсутствие таких данных не является препятствием для внедрения ПКВ7 в отдельных странах [55].

Вторым сложным вопросом является изменение серотипового состава пневмококков, наблюдаемое после начала массовой иммунизации. Как уже отмечалось выше, на фоне снижения заболеваемости инфекциями, вызываемыми «вакцинными» серотипами, отмечается возрастание роли «невакцинных» серотипов, то есть наблюдается эффект «замещения». В настоящее время этот прирост мало влияет на общее снижение заболеваемости, однако определенное беспокойство вызывает распространение отдельных серотипов (главным образом, серотипа 19A), характеризующихся множественной антибактериальной резистентностью [56–58].

Наиболее логичным решением этой проблемы является изменение состава вакцины в зависимости от меняющегося серотипового состава. В конце марта 2009 г.

в Евросоюзе была зарегистрирована 10-валентная конъюгированная вакцина, в состав которой помимо основных 7 серотипов дополнительно включены полисахариды серотипов 1, 5 и 7F. В качестве белков-носителей в 10-валентной вакцине используются три белка: протеин Д, полученный из нетипируемой *Haemophilus influenzae*, столбнячный и дифтерийный анатоксины. На сегодняшний день отсутствуют сведения о результативности использования данной вакцины в программах массовой иммунизации детей.

В декабре 2009 г. в Европе и Канаде зарегистрирована и лицензирована для использования у детей 13-валентная пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина (ПКВ13). Она создана на основе ПКВ7 с применением того же белка-носителя CRM197. В состав ПКВ13, помимо серотипов ПКВ7 (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F), вошли также полисахариды серотипов 1, 3, 5, 6А, 7F и 19А. Включение в состав 13-валентной вакцины серотипа 19А представляется особенно важным, учитывая его возрастающую роль как возбудителя инвазивных пневмококковых инфекций и повышенную способность к формированию антибиотикорезистентности.

Несмотря на отсутствие надежных данных о распространенности в России основных нозологических форм пневмококковых инфекций, есть все основания полагать, что

по этим показателям наша страна вряд ли существенно отличается от близких по социально-экономическому уровню стран Восточной и Западной Европы. Имеющиеся ограниченные данные и расчеты подтверждают крайне негативное влияние пневмококковых инфекций на здоровье детей Российской Федерации.

Следует признать, что в вопросе профилактики пневмококковых инфекций Россия существенно отстала от других стран. Разрешенная к применению в нашей стране 23-валентная полисахаридная вакцина не обеспечивает защиту самого уязвимого контингента — детей в возрасте до 2-х лет. Регистрация вакцины ПКВ7 в России в январе 2009 г. открывает новые возможности повышения эффективности профилактики пневмококковых инфекций.

Таким образом, высокая профилактическая эффективность может быть получена лишь при массовой вакцинации и охвате подавляющей части детей. Для реализации этой задачи ПКВ7 должна быть включена в национальный календарь прививок. Поэтапное внедрение вакцины (например, начиная с детей, относящихся к категориям повышенного риска), не может обеспечить реального популяционного эффекта. Отсутствие в настоящее время исчерпывающих данных о серотиповом составе пневмококков, циркулирующих на территории РФ, не является препятствием для начала массовой вакцинации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization—WHO position paper // *Wkly Epidemiol Rec.* 2007. V. 82, № 12. P. 93–104.
2. Eskola J., Takala A.K., Kela E. et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland // *JAMA.* 1992. V. 268, № 23. P. 3323–3327.
3. Harboe Z.B., Thomsen R.W., Riis A. et al. Pneumococcal Serotypes and Mortality following Invasive Pneumococcal Disease: A Population-Based Cohort Study // *PLoS Med.* 2009. V. 6, № 5. P. 81.
4. Доступно на: <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports/spneu99.pdf>.
5. Granat S.M., Ollgren J., Herva E. et al. Epidemiological Evidence for Serotype-Independent Acquired Immunity to Pneumococcal Carriage // *J. Infect Dis.* 2009.
6. Regev-Yochay G., Raz M., Dagan R. et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings // *Clin Infect Dis.* 2004. V. 38, № 5. P. 632–639.
7. Syrogiannopoulos G.A., Grivea I.N., Davies T.A. et al. Antimicrobial use and colonization with erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Greece during the first 2 years of life // *Clin Infect Dis.* 2000. V. 31, № 4. P. 887–893.
8. Nunes S., Sa-Leao R., Carrico J. et al. Trends in drug resistance, serotypes, and molecular types of *Streptococcus pneumoniae* colonizing preschool-age children attending day care centers in Lisbon, Portugal: a summary of 4 years of annual surveillance // *J. Clin. Microbiol.* 2005. V. 43, № 3. P. 1285–1293.
9. Alter S.J. Pneumococcal infections // *Pediatr. Rev.* 2009. V. 30, № 5. P. 155–164.
10. WHO. Pneumococcal vaccines Weekly Epidemiol Record. 2003. V. 4. P. 110–119.
11. Williams B.G., Gouws E., Boschi-Pinto C. et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections // *Lancet Infect Dis.* 2002. V. 2, № 1. P. 25–32.
12. Vergison A., Tuerlinckx D., Verhaegen J. et al. Epidemiologic features of invasive pneumococcal disease in Belgian children: passive surveillance is not enough // *Pediatrics.* 2006. V. 118, № 3. P. 801–809.
13. Pebody R.G., Hellenbrand W., D'Ancona F. et al. Pneumococcal disease surveillance in Europe // *Eurosurveillance.* 2006. V. 11, № 9. P. 171–177.
14. Levine B.S., Cherian T., Hajjeh R. et al. Progress and Future Challenges in Coordinated Surveillance and Detection of Pneumococcal and Hib Disease in Developing Countries // *Clinical Infectious Diseases.* 2009. V. 48, № 2. P. 33–36.
15. Amos B., Kisakye A., Makewa D. et al. Behind the Data: Establishing the Network for Surveillance of Pneumococcal Disease in the East African Region // *Clinical Infectious Diseases.* 2009. V. 48, № 2. P. 162–171.
16. Anh B.D., Kilgore B.E., Slack B.E. et al. Surveillance of Pneumococcal Disease among Hospitalized Children in Khanh Hoa Province, Vietnam // *Clinical Infectious Diseases.* 2009. V. 48, № 2. P. 57–64.
17. Arifeen B.E., Saha B.K., Rahman S. et al. Invasive pneumococcal disease among children in rural Bangladesh: results from a population-based surveillance // *Clinical Infectious Diseases.* 2009. V. 48, № 2. P. 103–113.
18. Baggett B.C., Peruski B.F., Olsen B.J. et al. Incidence of Pneumococcal Bacteremia Requiring Hospitalization in Rural Thailand // *Clinical Infectious Diseases.* 2009. V. 48, № 2. P. 65–74.
19. Batuwanthudawe R., Karunaratne K., Dassanayake M. et al. Surveillance of Invasive Pneumococcal Disease in Colombo, Sri Lanka // *Clinical Infectious Diseases.* 2009. V. 48, № 2. P. 136–140.
20. Deloria Knoll M., Jennifer B.C., Muhib Farzana B.B. et al. Standardizing Surveillance of Pneumococcal Disease // *Clinical Infectious Diseases.* 2009. V. 48, № 2. P. 37–48.
21. Falade A.G., Lagunju B.A., Bakare B.A. et al. Invasive Pneumococcal Disease in Children Aged < 5 Years Admitted to 3 Urban Hospitals in Ibadan, Nigeria // *Clinical Infectious Diseases.* 2009. V. 48 № 2. P. 190–196.

22. Kisakye A., Makumbi I., Nansera D. et al. Surveillance for Streptococcus pneumoniae Meningitis in Children Aged < 5 Years: Implications for Immunization in Uganda // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 153–161.
23. Stephen B.P., Brooks B.A., Samir B.K. et al. Use of Multiple Surveillance Modalities to Assess the Epidemiology of Streptococcus pneumoniae Infection in Bangladesh // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 97–102.
24. Mendsaikhan J., Watt James B.P., Mansoor O. et al. Childhood Bacterial Meningitis in Ulaanbaatar, Mongolia 2002–2004 // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 141–146.
25. Jennifer B.C., Samir B.K., Falade Adegoke B.G. et al. Enhanced Diagnosis of Pneumococcal Meningitis with Use of the Binax NOW Immunochromatographic Test of Streptococcus pneumoniae Antigen: A Multisite Study // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 49–56.
26. Mudhune S., Wamae M. Report on Invasive Disease and Meningitis due to Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumonia from the Network for Surveillance of Pneumococcal Disease in the East African Region // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 147–152.
27. Naheed A., Samir B.K., Breiman Robert B.F. Multihospital Surveillance of Pneumonia Burden among Children Aged < 5 Years Hospitalized for Pneumonia in Bangladesh // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 82–89.
28. Roca A., Bassat Q., Morais L. et al. Surveillance of Acute Bacterial Meningitis among Children Admitted to a District Hospital in Rural Mozambique // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 172–180.
29. Samir B.K., Khan Naila B.Z. et al. Neurodevelopmental Sequelae in Pneumococcal Meningitis Cases in Bangladesh // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 90–96.
30. Samir B.K., Naheed A., Arifeen Shams B.E. et al. Surveillance for Invasive Streptococcus pneumoniae Disease among Hospitalized Children in Bangladesh: Antimicrobial Susceptibility and Serotype Distribution // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 75–81.
31. Shah B.S., Deloria Knoll M., Sharma B.R. et al. Invasive Pneumococcal Disease in Kanti Children's Hospital, Nepal, as Observed by the South Asian Pneumococcal Alliance Network // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 123–128.
32. Traore Y., Tameklo Tsidi B.A. et al. Incidence, Seasonality, Age Distribution, and Mortality of Pneumococcal Meningitis in Burkina Faso and Togo // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 181–189.
33. Williams Eleri B.J., Thorson S., Maskey M. et al. Hospital Based Surveillance of Invasive Pneumococcal Disease among Young Children in Urban Nepal // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 114–122.
34. Zaidi Anita B.M., Khan H., Lasi R. et al. Surveillance of Pneumococcal Meningitis among Children in Sindh, Southern Pakistan // *Clinical Infectious Diseases*. 2009. V. 48, № 2. P. 129–135.
35. Jefferson T., Ferroni E., Curtale F. et al. Streptococcus pneumoniae in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old // *Lancet Infect. Dis*. 2006. V. 6, № 7. P. 405–410.
36. Hsu H.E., Shutt K.A., Moore M.R. et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis // *N. Engl. J. Med*. 2009. V. 360, № 3. P. 244–256.
37. Белошицкий Г.В., Королева И.С., Чистякова Г.Г. Эпидемиологические особенности менингитов, обусловленных S. pneumoniae // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2005. Т. 3. С. 28–30.
38. Белошицкий Г.В., Королева И.С., Кошкина Н.И. Пневмококковые менингиты в Российской Федерации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009. Т. 2, № 21. С. 6.
39. Ruggeberg J.U., Ketteler K., MacKenzie C.R. et al. Blood culture sampling rates at a German pediatric university hospital and incidence of invasive pneumococcal disease // *Infection*. 2004. V. 32, № 2. P. 78–81.
40. Reinert R.R., Haupts S., Linden M. et al. Invasive pneumococcal disease in adults in North-Rhine Westphalia, Germany, 2001–2003 // *Clin. Microbiol. Infect.* 2005. V. 11, № 12. P. 985–991.
41. Azzari C., Moriondo M., Indolfi G. et al. Molecular detection methods and serotyping performed directly on clinical samples improve diagnostic sensitivity and reveal increased incidence of invasive disease by Streptococcus pneumoniae in Italian children // *J. Med. Microbiol.* 2008. V. 57, № 10. P. 1205–1212.
42. Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine—United States, 1997–2006 // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2009. V. 58, № 1. P. 1–4.
43. Welte T., Kohnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network // *Semin Respir Crit Care Med*. 2009. V. 30, № 2. P. 127–135.
44. Schnoor M., Hedicke J., Dalhoff K. et al. Approaches to estimate the population-based incidence of community acquired pneumonia // *J. Infect.* 2007. V. 55, № 3. P. 233–239.
45. Senstad A.C., Suren P., Brauteset L. et al. Community-acquired pneumonia (CAP) in children in Oslo, Norway // *Acta Paediatr.* 2009. V. 98, № 2. P. 332–336.
46. Ogita J., Ishiwada N., Kurosaki T. et al. [Incidence of community-acquired pneumonia and pneumococcal pneumonia, among children in Chiba City, Japan] // *Kansenshogaku Zasshi*. 2008. V. 82, № 6. P. 624–627.
47. O'Brien K.L., Wolfson L.J., Watt J.P. et al. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates // *Lancet*. 2009. V. 374, № 9693. P. 893–902.
48. Hausdorff W.P., Bryant J., Paradiso P.R. et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I // *Clin Infect. Dis*. 2000. V. 30. № 1. P. 100–121.
49. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction — eight states, 1998–2005 // *MMWR. Morb. Mortal Wkly Rep.* 2008. V. 57, № 6. P. 144–148.
50. Grijalva C.G., Nuorti J.P., Arbogast P.G. et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis // *Lancet*. 2007. V. 369, № 9568. P. 1179–1186.
51. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998–2003 // *MMWR. Morb. Mortal Wkly Rep.* 2005. P. 54, № 36. P. 893–897.
52. Tyrrell G.J., Lovgren M., Chui N. et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive Streptococcus pneumoniae pre- and post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000–2006 // *Vaccine*. 2009. V. 27, № 27. P. 3553–3560.
53. De Carvalho Gomes H., Muscat M., Monnet D.L. et al. Use of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in Europe, 2001–2007 // *Euro Surveill.* 2009. V. 14, № 12.
54. De Carvalho Gomes H., Muscat M., Monnet D.L. et al. Use of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in Europe, 2001–2007 // *Eurosurveillance*. 2009. V. 14, № 12. P. 1–6.
55. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization — WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*. 2007. V. 82, № 12. P. 93–104.
56. Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A Streptococcus pneumoniae — Massachusetts, 2001–2006 // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2007. V. 56, № 41. P. 1077–1080.
57. Sa-Leao R., Nunes S., Brito-Avo A. et al. Changes in pneumococcal serotypes and antibiotype carried by vaccinated and unvaccinated day-care centre attendees in Portugal, a country with widespread use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine // *Clin Microbiol Infect.* 2009. V. 15, № 11. P. 1002–1007.
58. Reinert R.R. The antimicrobial resistance profile of Streptococcus pneumoniae // *Clinical Microbiology and Infection*. 2009. V. 15, № 3. P. 7–11.