

Еженедельный эпидемиологический бюллетень

17 ОКТЯБРЯ 2008 г. , 83-й ГОД
№. 42, 2008, 83, 373-384
<http://www.who.int/wer>

23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина Документ с изложением позиции ВОЗ

В соответствии со своими полномочиями предоставлять государствам-членам ВОЗ рекомендации по политике в области здравоохранения, ВОЗ издает серию регулярно обновляемых документов с изложением позиции ВОЗ по вакцинам и их комбинациям, которые используются против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы касаются, в первую очередь, применения вакцин в широкомасштабных программах иммунизации, обобщают основную информацию о соответствующих болезнях и вакцинах и представляют существующую 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 вакцинам и иммунизации. Документы с изложением позиции готовятся для использования сотрудниками национальных органов 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 излагает позицию ВОЗ относительно применения 23-валентной неконъюгированной пневмококковой полисахаридной вакцины (PPV23) для вакцинации взрослых и детей в возрасте 2-х лет и старше, и заменяет документ 2003 года¹, касающийся использования этой вакцины. Пересмотренные рекомендации ВОЗ представлены в заключительной части данной статьи, научно обоснованные основные положения для выводов, касающихся политики ВОЗ, также представлены. В связи с ограниченным объемом статьи текст включает относительно небольшое количество библиографических ссылок. Дополнительная информация о вакцине PPV23, включая более обширный список литературы и перечень научных доказательств, представлены в интернете на сайте <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html> .

Позиция ВОЗ в отношении применения 7-валентной полисахаридной вакцины, конъюгированной с белком-носителем (PCV7) для вакцинации детей грудного и младшего возраста, была изложена ранее².

¹ См. №14, 2003, стр.110-119.

² См. №12, 2007, стр. 93-104.

Общие сведения

Эпидемиология пневмококковой инфекции

Во всем мире *Streptococcus pneumoniae* (*S. Pneumoniae*) является основной причиной заболеваемости и смертности детей и взрослых. Несмотря на важность этой проблемы, информация о бремени различных форм пневмококковой инфекции остается весьма ограниченной, в особенности это касается детей старших возрастных групп и взрослых в странах с низким и средним уровнем доходов, а имеющиеся оценки бремени пневмококковой инфекции варьируют в широких пределах. Расхождения в оценках, возможно, отражают динамику эпидемиологии пневмококковой инфекции, отличия в методах исследований, сезонные особенности, а также обычные трудности определения этиологии большинства случаев пневмонии. Согласно оценкам ВОЗ, проведенным в 2002 г., в мире ежегодно регистрируется около 1,6 млн. летальных исходов при заболевании пневмококковой инфекцией, чаще всего среди детей грудного возраста и пожилых людей³. Кроме того, повышенному риску подвержены лица всех возрастных групп с ослабленным иммунитетом.

Из колоний в слизистой носоглотки пневмококки могут распространяться неинвазивно в прилегающие области дыхательных путей. Инвазивное пневмококковое заболевание (ИПЗ) определяется как состояние, при котором *S. pneumoniae* присутствует в крови, спинномозговой жидкости или других стерильных в нормальном состоянии тканях организма. ИПЗ распространено не столь широко, как пневмококковая пневмония, но его результаты микробиологической диагностики недвусмысленны и поэтому заболеваемость ИПЗ часто рассматривается в качестве показателя общего бремени пневмококковой инфекции. Изоляты, полученные от больных ИПЗ, могут использоваться для изучения распространения серотипов, которые являются возбудителями наиболее тяжелых форм пневмококковой инфекции.

В промышленно развитых странах годовая заболеваемость ИПЗ колеблется от 8 до 34 на 100 тыс. населения с наивысшим уровнем среди детей грудного возраста и детей младше 2 лет, а также среди пожилых лиц. Так, среди лиц в возрасте 65 лет и старше годовые показатели заболеваемости составляют от 24 до 85 случаев на 100 тыс. населения. Согласно оценкам, в Европе и США «внебольничная» пневмония (ВБП), вызываемая *S. pneumoniae*, является причиной 30–50% госпитализаций.

Заболеваемость ИПЗ среди общего взрослого населения развивающихся стран в основном неизвестна. Данные локальных исследований, проведенных в США среди коренного населения Аляски и племени апачей Белых Гор в Аризоне, а также среди коренных жителей Австралии, показали заболеваемость ИПЗ среди взрослых в пределах 53–178 случаев на 100 тыс. населения среди лиц в возрасте 20–59 лет и 121–172 случаев на 100 тыс. населения среди лиц в возрасте старше 60 лет. Результаты исследований причин госпитализации в странах Восточной и Южной Африки в период 1957–1990 гг. показали, что 10–13%

³ Estimates of disease burden and cost-effectiveness. Geneva, World Health Organization, 2008 (документ доступен на сайте http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/estimates_burden/en/index.html по состоянию на октябрь 2008 г.).

госпитализаций взрослых больных было обусловлено пневмонией. Среди лиц, работающих на золотых приисках Южной Африке, годовой показатель заболеваемости «предполагаемой» пневмококковой пневмонией составлял 90 случаев на 1000 шахтеров. В целом, результаты исследований позволяют сделать вывод, что пневмококковая инфекция является важной причиной заболеваемости и госпитализации взрослых и детей в развивающихся и индустриально развитых странах.

Заболеваемость ИПЗ выше среди лиц с анатомической или функциональной аспленией (например, в результате спленэктомии или серповидноклеточной анемии), а также у лиц с ослабленным иммунитетом. К последним относятся больные с врожденным или приобретенным иммунодефицитом, в том числе, в результате онкологических заболеваний, иммуносупрессивной химиотерапии или ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-инфицированных лиц по мере снижения числа CD4-клеток риск развития пневмококковой бактериемии возрастает. В отсутствие адекватной антиретровирусной терапии или химиопрофилактики триметоприм-сульфаметоксазолом пневмококковая бактериемия может проявляться в начальной стадии или оказаться первым признаком наличия ВИЧ-инфекции, при этом частота ИПЗ у ВИЧ-инфицированных больных может быть в 50-100 раз выше по сравнению с лицами с отрицательным ВИЧ-статусом, относящимися к той же возрастной группе.

Связь между сезонным гриппом и частотой случаев ВБП не выяснена^{4,5}. Однако имеются сведения о том, что во время пандемий гриппа внебольничная пневмония является одним из самых частых осложнений⁶. Во время пандемии 1918–1919 гг. вторичная бактериальная пневмония, по оценкам, диагностировалась у 7–20% больных гриппом при летальности на уровне 20–36%. Во время менее тяжелых пандемий гриппа в XX веке пораженность вторичной пневмонией, считается, была около 5%. Возбудителей вторичных пневмоний у больных гриппом выявить не удавалось зачастую из-за недостатка проб, необходимых для лабораторной диагностики, а также в силу недостаточной чувствительности и специфичности методов, применявшихся для выявления возбудителя пневмонии. Однако, вероятно, *S. pneumoniae* играл важную роль.

В последние годы во многих индустриально развитых странах в программы иммунизации детей грудного возраста была внедрена вакцина PCV7, что потенциально может оказывать влияние на эпидемиологические особенности распространения инвазивных форм пневмококковой инфекции среди населения в целом посредством прямого воздействия на вакцинированных лиц и косвенного воздействия вакцины (коллективный иммунитет) среди тех, кто не был привит, включая взрослое население всех возрастов⁷.

⁴ Toschke AM et al. No temporal association between influenza outbreaks and invasive pneumococcal infections. *Archives of Disease in Childhood*, 2008, 93(3):218–220.

⁵ Talbot TR et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *American Journal of Medicine*, 2005, 118(3):285–291.

⁶ Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 198(7):962–270.

⁷ Lexau CA et al. Active Bacterial Core Surveillance Team. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *Journal of the American Medical Association*, 2005, 294(16):2043–2051.

Возбудитель

S. pneumoniae – это грамположительный инкапсулированный диплококк. Полисахаридная капсула является важным фактором, определяющим вирулентность возбудителя. В зависимости от различий в составе этой капсулы в настоящее время идентифицирован 91 серотип пневмококка. Спектр преобладающих капсульных типов меняется в зависимости от возраста, времени и географического региона, хотя общие вызывающие заболевание серотипы постоянно обнаруживаются во всех странах мира. В мировых масштабах на долю примерно 20 серотипов приходится более 70% случаев ИПЗ во всех возрастных группах. Невозможность однозначного определения возбудителя пневмонии без бактериемии не позволяет оценить степень распространения серотипов этого важного проявления пневмококковой инфекции, хотя представляется вероятным, что оно то же, что и ИПЗ. Пневмококки передаются от человека человеку при прямом контакте воздушно-капельным путем. Передача и преходящая колонизация микроорганизмов в носоглотке являются общими для всех случаев, при этом клинические проявления заболевания развиваются нечасто. Однако прямое распространение инфекции в придаточные пазухи носа или среднее ухо, или попадание возбудителя в кровоток могут привести к развитию заболевания у восприимчивых лиц.

Серьезной и быстро распространяющейся по всему миру проблемой является резистентность пневмококка к широко применяемым антибиотикам, таким как пенициллины, цефалоспорины, триметоприм-сульфаметоксазол, макролиды и фторхинолоны, что осложняет проведение специфического лечения и подчеркивает необходимость предотвращения пневмококковой инфекции путем иммунизации⁸.

Лабораторная диагностика, основанная на выявлении возбудителя в питательной среде, возможна в большинстве клинических микробиологических лабораторий, но нередко из-за ранее применяемых антибиотиков, несоблюдения правил хранения и транспортировки проб, а также использования несоответствующих питательных сред выделение возбудителя может быть неудачным. Новые методы быстрой диагностики могут помочь в преодолении некоторых из этих трудностей и улучшить выявляемость *S. pneumoniae*. Серотипирование и молекулярное типирование *S. pneumoniae* проводятся только в референс-лабораториях.

Пневмококковое заболевание

Основными проявлениями инвазивной пневмококковой инфекции являются пневмония с бактериемией, бактериемия с лихорадкой и менингит. Кроме того, считается, что пневмококки часто являются причиной возникновения пневмоний, протекающих без бактериемии. Во многих развивающихся странах большинство случаев смерти от пневмококковой инфекции происходит по причине пневмонии без бактериемии. Инфекции среднего уха и синуситы представляют собой менее тяжелые, но значительно более часто встречающиеся проявления пневмококковой инфекции. Даже в промышленно развитых странах общий показатель летальности при пневмококковой бактериемии достигает 15-20%

⁸ Adegbola RA et al. Serotype and antimicrobial susceptibility patterns of isolates of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in the Gambia 1996–2003. *Tropical Medicine & International Health*, 2006, 11(7):1128–1135.

среди взрослых и 30-40% среди лиц пожилого возраста, несмотря на применение соответствующих антибиотиков и интенсивного лечения.

К группам повышенного риска относятся лица с анатомической или функциональной аспленией; хроническими заболеваниями сердца, легких, печени или почек; сахарным диабетом; страдающие алкоголизмом; ликвореей; врожденный или приобретенный иммунодефицитом (включая ВИЧ); гематологическими и генерализованными злокачественными заболеваниями; получающие иммуносупрессивную терапию, в том числе кортикостероидами; а также лица после трансплантации органов, костного мозга или кохлеарной имплантации. В некоторых группах с предрасполагающими факторами показатель летальности может превышать 50% даже при проведении надлежащего лечения.

Пневмококковые вакцины

В настоящее время коммерчески доступны 2 вакцины для профилактики пневмококковой инфекции: вакцина PCV7 и вакцина PPV23. Ожидается, что в течение нескольких лет на рынок поступят новые вакцины другого состава. Цель настоящего документа с изложением позиции ВОЗ заключается в том, чтобы проанализировать все аспекты применения вакцины PPV23 и обновить рекомендации ВОЗ, касающиеся ее применения.

Вакцина PPV23

Вакцина PPV23 была разработана для профилактики пневмококковой инфекции среди взрослых. В настоящее время эта вакцина лицензирована для широкого применения среди взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше с определенными выраженными состояниями.

Одна доза (0,5 мл) вакцины PPV23 содержит 25 мкг очищенного капсулярного полисахарида каждого из 23 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), которые в совокупности вызывали большинство случаев (85-90%) ИПЗ среди взрослых в США и нескольких других промышленно развитых странах до внедрения вакцины PCV7 в практику плановой иммунизации. PPV23 включает капсулярные полисахариды большинства лекарственно устойчивых серотипов и не содержит адьюванта. Вакцина должна храниться при температуре 2–8°C. Комитет экспертов ВОЗ по биологической стандартизации не сформулировал рекомендаций, касающихся производства вакцины PPV23.

Для первичной иммунизации PPV23 вводится однократно внутримышечно (предпочтительно в дельтовидную мышцу) или подкожно. Вакцину нельзя смешивать в шприце с другими вакцинами (например, с противогриппозной вакциной), но она может вводиться одновременно с другими вакцинами, но другим шприцем и в другую руку. Одновременное введение вакцин не повышает побочные поствакцинальные проявления и не снижает иммунный ответ любой из вакцин. Защитные уровни серотип-специфических антител обычно вырабатываются к третьей неделе после вакцинации.

Безопасность

Опыт применения вакцины PPV23 в течение нескольких десятилетий подтверждает ее безопасность как в отношении серьезных проявлений сразу после вакцинации, так и возможных отдаленных побочных проявлений. Незначительные побочные проявления, такие как временное покраснение и боль в месте введения вакцины, отмечаются у 30–50% вакцинированных лиц, причем, чаще при подкожном, а не внутримышечном введении вакцины. Незначительное повышение температуры отмечается нечасто. Местные реакции отмечаются чаще при введении второй дозы вакцины⁹. Анафилактическая реакция на предыдущую дозу PPV23 является абсолютным противопоказанием к вакцинации.

Иммунный ответ

Пневмококковые полисахариды – не зависящие от Т-клеток антигены, поэтому они (i) обладают слабой иммуногенностью у детей в возрасте до 2-х лет и (ii) не обеспечивают иммунную память. Результаты некоторых (но не всех) исследований указывают на слабую стойкость индуцированных вакциной антител, что предполагает возможную пользу от проведения ревакцинации. После введения разовой дозы PPV23 вырабатываются серотип-специфические иммуноглобулины (Ig) G, IgA и IgM с доминированием подкласса IgG2 в формировании IgG-ответа. Иммунный ответ зависит от возраста пациента и серотипа возбудителя. Подсчет функциональных антител (что биологически более уместно по сравнению с определением титров антител методом твердофазного иммуноферментного анализа - ELISA) показывает, что иммунный ответ, как правило, несколько ниже у лиц пожилого возраста по сравнению с лицами более молодого возраста. Необходимы дополнительные данные относительно возможности индукции гипореактивности на повторное введение пневмококковой полисахаридной вакцины¹⁰. Требуется также дополнительное изучение возможного применения PPV23 для бустерного иммунного ответа у лиц, ранее привитых вакциной PCV7.

Действенность и эффективность

Несмотря на проведение в течение более 30 лет многочисленных исследований, действенность и эффективность вакцины PPV23 у детей и взрослых не достаточно четко определены^{11,12}. Оценка действенности и эффективности этой вакцины затруднена в силу многих причин, в том числе, из-за низкой частоты наиболее специфического исхода (т.е. проявления инфекции *S. pneumoniae* в инвазивной форме), недостаточной точности диагностических критериев более общих исходов (т.е. пневмококковой пневмонии), возможности и биологической вероятности изменения действенности и эффективности вакцины в зависимости от возраста и тяжести сопутствующих состояний, способствующих

⁹ Jackson LA et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Journal of the American Medical Association*, 1999, 281(3):243–248.

¹⁰ O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7(9):597–606.

¹¹ Moberley S et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, (1):CD000422.

¹² Huss A et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine in adults: systematic review and meta-analysis of clinical trials of higher and lower methodological quality [in press]. *Canadian Medical Association Journal*, 2008.

повышению риска развития пневмококкового заболевания. Проблема усугубляется интерпретацией результатов проведенных ранее многочисленных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) действенности вакцины и обсервационных исследований ее эффективности из-за методологических недостатков, а также возможных ошибок при проведении выборки и путаницы, которые весьма характерны для обсервационных исследований^{13,14}. Более того, проведено лишь несколько исследований относительно эффективности PPV23 у детей.

С другой стороны, был проведен всесторонний мета-анализ исследований по оценке действенности и эффективности вакцины PPV23, включая проведенные в 2007 г. по заказу ВОЗ мета-анализ и обзор результатов РКИ^{11,12}. Мета-анализы свидетельствуют о том, что результаты РКИ согласуются с защитным эффектом PPV23 против ИПЗ и пневмоний в целом, у, в общем, здоровых молодых людей, а также, в меньшей мере, против ИПЗ у пожилых людей. Такие испытания продемонстрировали эффективность вакцины PPV23 против ИПЗ и пневмоний, вызываемых разными возбудителями, у лиц групп повышенного риска, например, у взрослых и детей с сопутствующими состояниями, увеличивающими риск развития ИПЗ, или лиц с ослабленным иммунитетом всех возрастных групп. Результаты одного РКИ, проведенного в Уганде среди ВИЧ-позитивных лиц, показали неожиданно высокий уровень пневмоний, вызываемых разными возбудителями, среди привитых PPV23¹⁵. Эти результаты не получили обоснованного объяснения. В целом, проведенные на высоком качественном уровне РКИ не продемонстрировали защитного эффекта вакцины у взрослых групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

В то же время, результаты обсервационных исследований эффективности PPV23 продемонстрировали эффективность вакцины в 50-80% случаев в профилактике ИПЗ у иммунокомпетентных взрослых и лиц с различными сопутствующими заболеваниями, но без значительного снижения иммунитета^{16, 17, 18, 19}. Более того, среди привитых PPV23, но у которых, тем не менее, возникла пневмония, тяжесть заболевания и риск летального исхода могут быть снижены^{20, 21, 22}. Некоторые обсервационные исследования показали защитный

¹³ De Vito C et al. A systematic review evaluating the potential for bias and the methodological quality of meta-analyses in vaccinology. *Vaccine*, 2007, 25:8794–8806.

¹⁴ Fedson DS, Liss C. Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults. *Vaccine*, 2004, 22:927–946.

¹⁵ French N et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet*, 2000, 355(9221):2106–2111.

¹⁶ Conaty S et al. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomized controlled trials. *Vaccine*, 2004, 22(23-24):3214–3224.

¹⁷ Жоголев С.Д., Огарков П.И., Мельниченко П.И. [Профилактика внебольничной пневмонии в воинских коллективах 23-валентной пневмококковой вакциной] *Военно-медицинский журнал*, 2004, 325(12):35–43, 96

¹⁸ Mangtani P, Cutts F, Hall AJ. Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence. *Lancet Infectious Diseases*, 2003, 3(2):71–78.

¹⁹ Butler JC et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *Journal of the American Medical Association*, 1993, 270(15):1826–1831.

²⁰ Mykietiuk A et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2006, 25(7):457.

эффект PPV23 среди ВИЧ-инфицированных лиц с легким и средним ослаблением иммунитета^{23, 24}, хотя среди ВИЧ-инфицированных лиц с легким и средним ослаблением иммунитета вакцина, по-видимому, не приносит пользу²⁵. Исходя из изложенной выше информации и экономической оценки, в некоторых странах с высоким и средним уровнями доходов органы здравоохранения рекомендуют применение вакцины PPV23 для иммунопрофилактики целевых групп населения, подверженных высокому риску заболевания и летального исхода от пневмококковой инфекции, включая лиц в возрасте 65 лет и старше, больных серповидноклеточной анемией, или лиц с дисфункцией селезенки, а также лиц с сопутствующими заболеваниями сердца и легких, а также с ослабленным иммунитетом, в том числе ВИЧ-инфицированных лиц^{26, 27, 28}. В развивающихся странах применение вакцины PPV23 не является приоритетным, поэтому там для ВИЧ-инфицированных лиц, в основном, применяется химиопрофилактика триметроприм-сульфаметоксазолом для предотвращения пневмонии, вызываемой *Pneumocystis jirovecii*, или антиретровирусная терапия, или оба подхода одновременно. Однако, оба эти метода могут также способствовать снижению риска пневмококковой инфекции²⁹.

Устойчивость иммунного ответа и продолжительность защиты

Вакцина PPV23 индуцирует повышение титров антител, которые с течением времени снижаются. У лиц пожилого возраста уровни титров антител через 4-7 лет после вакцинации снижаются до исходного уровня, предшествующего вакцинации. Клиническое значение такого снижения определяемых антител неясно, поскольку не установлена иммунная корреляция защиты для пневмококковой полисахаридной вакцины, а относительно ограниченные клинические данные имеются о продолжительности индуцированной вакцинной защиты против ИПД. Из двух обсервационных исследований по оценке продолжительности защиты индуцированной PPV23, одно исследование показало, что эффективность вакцины снижается с возрастом пациентов (старше 65 лет), а также в зависимости от прошедшего времени после вакцинации (3–5 лет). Результаты другого исследования указывали на стабильное действие вакцины в течение определенного времени

²¹ Fisman DN et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42:1093–1101.

²² Johnstone J et al. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Archives of Internal Medicine*, 2007, 167:1938–1943.

²³ Peñaranda M et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: A case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45:e82–87.

²⁴ Breiman RF et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV infected patients. *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160:2633–2638.

²⁵ Feikin DR et al. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease. *Lancet Infectious Diseases*, 2004, 4(7):445–455.

²⁶ ACIP. Prevention of Pneumococcal Disease – Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report [recommendations and reports series]*, 1997, 46:RR-8.

²⁷ ECDC. Use of pneumococcal polysaccharide vaccine for subjects over 65 years of age during and inter-pandemic period. *Technical Report of the Scientific Panel on Vaccines and Immunization, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*, Stockholm, Sweden, 18 January 2007 (доступно на сайте <http://ecdc.europa.eu/en/>).

²⁸ United States Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule – United States, October 2006–September 2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2006, 55(40):Q1–Q4.

²⁹ Levine OS et al. Pneumococcal vaccination in developing countries. *Lancet*. 2006, 367(9526):1880–1882.

(более 9 лет), хотя при этом отмечались широкие границы доверительного интервала в различных временных точках, в которых проводились оценки эффективности вакцины^{19,30}.

Ревакцинация может быть необходима, поскольку есть основания полагать, что вакцина PPV23, как и другие полисахаридные вакцины, не обеспечивает продолжительной защиты, а заболеваемость пневмококковой инфекцией с возрастом значительно возрастает³¹. Вопрос о плановом применении ревакцинации PPV23 требует дальнейшего изучения данных об иммунологическом ответе на 2 и более дозы пневмококковых полисахаридных антигенов, потенциальной клинической пользе от ревакцинации и частоте побочных поствакцинальных проявлений. Величина иммунного ответа на ревакцинацию может оказаться ниже, чем ответ на первую дозу вакцины^{10,32}, но клиническое значение этих данных не известно. Однако опасения относительно возможной иммунной толерантности ограничивает рекомендации проводить ревакцинацию в некоторых странах. В настоящее время доказательства относительно клинической эффективности ревакцинации ограниченные, в особенности в отношении здоровых лиц старшего возраста, и практика применения ревакцинации в разных странах значительно варьирует. Хотя местные побочные реакции среди вакцинированных второй или третьей дозой вакцины PPV23 могут наблюдаться чаще, обычно они самокупируются и не тяжелые.

Экономическая эффективность

Данные исследований относительно экономической эффективности применения вакцины PPV23 в различных группах риска касаются почти исключительно промышленно развитых стран. Результаты таких исследований варьируют, поскольку зависят от особенностей населения, выбора целевых показателей и других факторов. Имеющиеся доказательства (в основном, по результатам обсервационных исследований) позволяют сделать заключение об относительной экономической эффективности PPV23 по сравнению с другими вмешательствами, а также потенциальной экономии в случае ее применения в отдельных группах населения, например, среди лиц в возрасте 65 лет и старше. Однако, за исключением одной недавней публикации из Соединённых Штатов Америки³³, большинство таких исследований проводилось до включения вакцины PCV7 в календари плановых прививок детей грудного возраста. Оценки экономической эффективности вакцины PPV23 в странах, добившихся высокого уровня охвата PCV7 среди детей грудного возраста, могут потребовать пересмотра, поскольку данные нескольких промышленно развитых стран указывают на то, что в возрастных группах, не являющихся целевыми в отношении вакцинации PCV7, отмечается снижение уровня заболеваемости ИПЗ и

³⁰ Shapiro ED et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *New England Journal of Medicine*, 1991, 325(21):1453–1460.

³¹ Manoff S et al and the Pneumococcal Revaccination Study Group. *Revaccination with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine induces elevated and persistent functional antibody responses in adults ≥65 years of age*. Представлено на 12-м Международном конгрессе по инфекционным заболеваниям, Лиссабон, Португалия, июнь 2006 г.

³² Töröling J et al. Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. *Vaccine*, 2003, 22(1):96–103.

³³ Smith KJ et al. Alternative strategies for adult pneumococcal polysaccharide vaccination: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine*, 2008, 11:1420–1431.

госпитализаций по поводу пневмоний разных этиологий, что, по всей вероятности, связано с опосредованной защитой (коллективным иммунитетом)⁷.

Применение вакцины PPV23 в рамках обеспечения готовности к пандемии гриппа

Считается, что *S. pneumoniae* является основным возбудителем вторичной бактериальной пневмонии при гриппе^{5,34}. Хотя вакцина PPV23 не подтвердила эффективность в профилактике пневмонии без бактериемии среди лиц наиболее высокой группы риска в отношении заболеваемости и смертности, связанных с гриппом, вакцинация PPV23 может снизить риск развития пневмококковой бактериемии и связанных с ней осложнений во время крупных вспышек гриппа, которые поражают большое число молодых взрослых практически здоровых лиц³⁵.

Вакцинация беременных женщин

Не зарегистрировано случаев неблагоприятных последствий у новорожденных, родившихся у женщин, привитых вакциной PPV23 во время беременности. Данные, полученные в развивающихся странах относительно бремени пневмококковой инфекции среди новорожденных и потенциальных рисков и пользы иммунизации при беременности, весьма ограниченные^{36, 37, 38, 39}. На основании результатов анализа, проведенного Кокрейновским Сотрудничеством в 2006 г., были сделаны выводы о том, что имеющиеся данные недостаточны для подтверждения предположения, что проведение вакцинации PPV23 во время беременности может снизить число пневмококковых заболеваний среди детей грудного возраста, в котором иммунизация PCV7 еще не проводится⁴⁰. Однако целесообразность иммунизации женщин в периоде беременности и грудного вскармливания для защиты детей в первые месяцы жизни требует дальнейшего изучения.

Позиция ВОЗ относительно применения PPV23

В последние годы получены дополнительные результаты исследований и мета-анализов относительно действенности и эффективности вакцины PPV23. Кроме того, растущая озабоченность в отношении пандемии гриппа подняла вопрос о потенциальной роли пневмококковых вакцин в профилактике вторичных бактериальных пневмоний и связанных с ними осложнений при заболевании гриппом. Более того, во многих индустриально

³⁴ McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clinical Microbiology Reviews*, 2006, 19(3):571–582.

³⁵ Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infectious Diseases*, 2006, 6(5):303–312

³⁶ Lehman D et al. Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the highlands of Papua New Guinea. *Vaccine*, 2002, 20:1837–1845.

³⁷ Lehmann D et al. Studies of maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in Papua New Guinea. *Vaccine*, 2003, 21:3446–3450.

³⁸ Quiambao BP et al. Immunogenicity and reactogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among pregnant Filipino women and placental transfer of antibodies. *Vaccine*, 2007, 25:4470–4477.

³⁹ Shann F. Giving pneumococcal vaccine to mothers. *Vaccine*, 2007, 25:6147.

⁴⁰ Chaitongwongwatthana S et al. Pneumococcal vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, (1):CD004903.

развитых странах вакцина PCV7 включена в календари плановой иммунизации детей, что, в свою очередь, оказывает влияние на эпидемиологию пневмококковой инфекции непосредственно и косвенно (коллективный иммунитет)^{7, 41}. В связи с этим в 2003 г. позиция ВОЗ в отношении применения вакцины PPV23 была пересмотрена. В ходе пересмотра уровень качества научных доказательств (КНД), положенных в основу ключевых рекомендаций, был разделен по степеням - высокой, средней, низкой или очень низкой, используя систему GRADE⁴². Результатам рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) была присвоена более высокая научная значимость при подготовке выводов, чем результатам обсервационных исследований. Ссылка на перечень результатов оценки приведена в начале этого документа. Учитывая высокое бремя пневмококковой инфекции среди детей и взрослых, ВОЗ считает, что ее профилактика является приоритетной задачей как в развивающихся, так и в индустриально развитых странах.

Данные о действенности и эффективности вакцины PPV23 противоречивы; для них характерны различия в отношении целевых групп населения и результатов, а на них отражается различное качество приводимых отдельных исследований¹². В целом, результаты РКИ и мета-анализов таких испытаний подтверждают защитный эффект вакцины PPV23 против ИПЗ и пневмоний, вызываемых другими возбудителями, среди практически здоровых молодых взрослых и, в меньшей степени, среди лиц в возрасте 65 лет и старше^{43, 44}. Результаты РКИ не продемонстрировали действенность вакцины PPV23 против ИПЗ и пневмоний, вызываемых другими возбудителями, среди лиц с ослабленным иммунитетом независимо от возраста. Большинство обсервационных исследований свидетельствует об эффективности этой вакцины в пределах 50-80% в отношении ИПЗ среди здоровых взрослых и показывает аналогичные результаты в отношении некоторых групп высокого риска⁴⁵.

Во многих индустриально развитых странах вакцина PPV23 рекомендована к применению для иммунизации лиц пожилого возраста и некоторых других групп высокого риска^{26, 27}. Что касается стран с ограниченными ресурсами, перед которыми стоит много других приоритетных задач в области охраны здоровья населения, имеющиеся данные не подтверждают целесообразность проведения плановой иммунизации лиц пожилого возраста и групп высокого риска этой вакциной. Поэтому, учитывая значительный коллективный иммунитет среди взрослых в результате плановой иммунизации детей грудного возраста вакциной PCV7, высокая приоритетность должна быть дана внедрению и поддержанию высокого охвата

⁴¹ Flannery B et al. Changes in invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Annals of Internal Medicine*, 2006, 144(1):1-9.

⁴² Atkins D et al; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Services Research*, 2004, 4(1):38.

⁴³ Оценка качества научных доказательств (далее – КНД): средний уровень КНД, подтверждающий эффективность вакцины PPV23 против ИПЗ у практически здоровых взрослых лиц.

⁴⁴ КНД: средний уровень КНД, подтверждающий эффективность вакцины PPV23 против ИПЗ у лиц пожилого возраста.

⁴⁵ КНД: низкий уровень КНД, свидетельствующий о недостаточной эффективности вакцины PPV23 против ИПЗ среди лиц групп высокого риска и подтверждающий вариабельность групп высокого риска и эффективность вакцины в этих группах.

прививками вакциной PCV7 детей грудного возраста. Странам, которые рассматривают внедрение вакцины PPV23 для иммунизации лиц пожилого возраста и других групп высокого риска, необходимо разработать стратегии по обеспечению ее доступности для этих целевых групп населения.

ВИЧ-инфицированные лица подвержены наибольшему риску возникновения у них пневмококковой инфекции. В нескольких странах с высоким и средним уровнем доходов вакцина PPV23 рекомендована для проведения плановых прививок ВИЧ-инфицированных взрослых, а также детей старшего возраста^{25, 26}. Однако только одно РКИ, проведенное в развивающейся стране для оценки клинических результатов применения PPV23 при иммунизации ВИЧ-инфицированных взрослых, продемонстрировало статистически не достоверное значительное повышение числа случаев ИПЗ и статистически значимое повышение частоты пневмоний, вызываемых разными возбудителями, хотя в обоих случаях среди вакцинированных лиц отмечалось снижение летальности. Из-за низкого уровня доказательств о пользе, рутинная иммунизация вакциной PPV23 ВИЧ-инфицированных взрослых не рекомендуется в странах с ограниченными ресурсами⁴⁶. В странах с низким уровнем доходов ВОЗ рекомендует проводить другие мероприятия, прямо или косвенно способствующие профилактике пневмококковой инфекции, например, химиопрофилактику триметоприм-сульфаметоксазолом и антиретровирусную терапию.

Не имеется доказательств о том, что иммунизация вакциной PPV23 снижает риск возникновения ВБП во время сезонного или пандемического гриппа. Однако в странах, в которых используется PPV23, широкое применение этой вакцины в группах риска может способствовать снижению частоты случаев пневмококковой бактериемии во время эпидемий или пандемий гриппа. Тем не менее, в странах, в которых вакцина PPV23 не применяется в плановом порядке для иммунопрофилактики в группах высокого риска, отсутствуют достаточные данные для рекомендации применения этой вакцины для снижения заболеваемости и смертности при пандемии гриппа.

Отсутствие достаточных доказательств не позволяет рекомендовать плановое применение вакцины PPV23 при беременности и грудном вскармливании с целью профилактики пневмококковой инфекции у младенцев в первые месяцы жизни⁴⁷. Ввиду значительного коллективного иммунитета в результате плановой иммунизации детей грудного возраста вакциной PCV7 и косвенной защиты младенцев до возраста, в котором проводится иммунизация конъюгированной пневмококковой вакциной, в национальных программах иммунизации должно уделяться основное внимание

⁴⁶ Низкий уровень качества, указывающий на вредное воздействие данной вакцины. Имеющиеся данные не свидетельствуют о целесообразности иммунизации ВИЧ-положительных лиц в развивающихся странах. Применительно к индустриально развитым странам имеются слабые доказательства эффективности данной вакцины и отсутствуют доказательства, подтверждающие ее вредное воздействие.

⁴⁷ КНД: очень низкий уровень КНД, указывающий на целесообразность иммунизации беременных женщин вакциной PPV23 для профилактики пневмококковой инфекции среди детей грудного возраста в период до их иммунизации вакциной PCV7.

высокому охвату прививками вакциной PCV7 (или эквивалентной конъюгированной пневмококковой вакциной).

В целом, следует воздерживаться от применения пневмококковых вакцин при беременности, в особенности, в течение первого триместра, так как воздействие этих вакцин на плод еще недостаточно изучено. Однако не наблюдалось неблагоприятных проявлений среди новорожденных, матери которых были привиты вакциной PPV23 во время беременности. В странах, в которых в плановом порядке широко применяется вакцина PPV23 для иммунизации лиц с выявленными факторами риска (см. выше), женщины, остро нуждающиеся в этой вакцине, могут быть привиты даже во время беременности.

Первичная иммунизация вакциной PPV23 состоит из одной дозы, вводимой внутримышечно или подкожно. Внутримышечное введение является предпочтительнее ввиду более низкой частоты поствакцинальных реакций в месте введения вакцины. Оптимальное время, частота и клиническая эффективность дополнительных доз вакцины PPV23 недостаточно изучены, поэтому национальные рекомендации в отношении ревакцинации варьируют. Однако, основываясь на данных о продолжительности защиты, индуцированной вакциной, ВОЗ рекомендует проводить однократную ревакцинацию через 5 лет и позднее после первой прививки⁴⁸.

Необходимы дополнительные данные о возможности возникновения гипореактивности после введения повторных доз пневмококковой полисахаридной вакцины. Необходимо также проведение дальнейших исследований в целях подготовки рекомендаций о возможности использования вакцины PPV23 для более широкого охвата серотипов среди лиц, ранее привитых вакциной PCV7⁴⁹.

Имеется потребность в более эффективных конъюгированных вакцинах или других видах вакцин, которые включали бы большинство пневмококковых серотипов, которые вызывают тяжелые заболевания у детей старшего возраста и взрослых и которые часто являются причиной лекарственной устойчивости к широко используемым противомикробным препаратам. ВОЗ оказывает поддержку в разработке таких вакцин.

⁴⁸ КНД: очень низкий уровень КНД, указывающий на положительный эффект ревакцинации.

⁴⁹ КНД: очень низкий уровень КНД, оправдывающий введение бустерной дозы вакцины PPV23 детям, ранее привитым вакциной PCV7. Фактически только одно испытание не указывает на необходимость применения бустерных доз в развивающихся странах.