

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-83-92>

## Вакцинация как вариант решения проблемы резистентности *S. pneumoniae*

А. П. Рубан<sup>1</sup>, С. В. Струч<sup>\*2</sup>

<sup>1</sup> ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск

<sup>2</sup> ООО «Пфайзер Инновации», Москва

### Резюме

**Актуальность.** В настоящее время проблема роста антимикробной резистентности (АМР) является крайне актуальной для мирового здравоохранения. Значимость проблемы обусловлена широким использованием антибактериальных средств, еще более она актуализирована на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции. Полипрагмазия антибиотиков влечет за собой изменение свойств микробных агентов в сторону снижения их чувствительности и, таким образом, может привести к потере целого ряда возможных рычагов влияния на различных возбудителей инвазивных бактериальных заболеваний. Одной из мер по снижению АМР является вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Повышение осведомленности врачей в данном вопросе также будет способствовать решению задач по снижению АМР. **Цель работы.** Осветить стоящие перед медицинским сообществом основные связанные с АМР задачи и возможные способы их решения. Проанализировать литературные данные о вкладе вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в снижение числа пневмококковых заболеваний и потребности применения антибактериальной терапии. Оценить бремя инвазивных пневмококковых заболеваний в мире и в Республике Беларусь (РБ). Выявить проблемные моменты в осведомленности врачей по вопросам иммунопрофилактики пневмококковой инфекции, ее эффективности и влиянию на АМР. **Выводы.** Специфическая вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции через снижение уровня заболеваемости и потребности в антибактериальной терапии вносит существенный вклад в решение вопроса сдерживания АМР.

**Ключевые слова:** вакцинация, антимикробная резистентность, пневмококк, вакцина, пневмококковая инфекция

Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

**Для цитирования:** Рубан А. П., Струч С. В. Вакцинация как вариант решения вопроса резистентности *S. pneumoniae*. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(2): 83–92. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-83-92>.

### Vaccination as a Solution of the Issue of Resistance *S. pneumoniae*

AP Ruban<sup>1</sup>, SV Struch<sup>\*\*2</sup>

<sup>1</sup> State Educational Establishment «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»

<sup>2</sup> Pfizer Innovation LLC, Moscow, Russia

### Abstract

**Relevance** Antimicrobial resistance (AMR) is a growing acute global health issue. Uncontrolled combined use of antibiotics determines changes in the microbial agents' properties, leading to a decrease of susceptibility to antimicrobial substances and increasing the probability of severe invasive bacterial infections with limited possibilities to treat them. Vaccination against pneumococcal infection as well as improvement of the health care providers awareness can be considered as part of AMR management strategies. A number of epidemiological observations have been published indicating a change in antimicrobial resistance to *Streptococcus pneumoniae* following the implementation of the national infant immunization program against pneumococcal infection. **Aim.** To analyze the literature data on the pneumococcal vaccination contribution to the reduction of the number of pneumococcal diseases and the need for antibacterial therapy and to assess the burden of invasive pneumococcal diseases globally and in the Republic of Belarus (RB) and to identify gaps in the awareness of practicing physicians on pneumococcal infection immunoprophylaxis, its' effectiveness and impact on AMR. **Conclusions.** WHO considers and promote vaccination as an AMR containment measure. There are a lot of publications with the examples of countries with pneumococcal infection pediatric national immunization programs (NIP) and epidemiological data on changes in the *S.pneumoniae* sensitivity to antibacterial drugs after the start of the NIP. During the period of the mass PCV7 immunization and the subsequent drift of strains the sensitivity to antimicrobials may return. In Israel 88% and 93% reduction of otitis media cases caused by resistant to penicillin and macrolides vaccine types of *S.pneumoniae* after the phased introduction of PCV7 and PCV13 to the infant NIP, comparing to the period before vaccination introduction. A decrease in the frequency of bacteremia

\* Для переписки: Струч Светлана Васильевна, к. м. н., старший медицинский менеджер, ООО «Пфайзер Инновации», 123112, г. Москва, Пресненская наб., 10, блок С. +7 (916) 215-26-67, Svetlana.Struch@pfizer.com. ©Рубан А. П. и др.

\*\* For correspondence: Struch Svetlana V., Cand. Sci. (Med.), Senior Medical Manager Pfizer Innovation LLC, 10, block C, Presnenskaya emb., Moscow, 123112, Russia. +7 (916) 215-26-67, Svetlana.Struch@pfizer.com. ©Ruban AP et al.

in combination with a sharp decrease in the proportion of penicillin-resistant pneumococcal isolates (from 50.9% to 5.3%) is also described. In France the proportion of *S.pneumoniae* strains with reduced susceptibility or resistance to penicillin declined from 47.1% to 39% after the start of PCV13 NIP; researchers also noted a decrease in antibiotic-resistant isolates of *S.pneumoniae* in children with otitis media: by 26, 31, 55, 29 and 57%, respectively, to penicillin, amoxicillin, cefotaxime, erythromycin and co-trimoxazole to in 2011. A study in Germany revealed a decrease in macrolide-resistant IPD strains after the start of PCV13 use of (in children 8.2%; in adults 8.8%) compared with the period after the introduction of PCV7 (17.3% and 13.0%) and especially in the cohort of children compared with the period before the use of PCV7 (24.8% and 13.3%). In Scotland, there was a decrease in the number of penicillin-resistant strains isolated from the blood of patients with IPD after the introduction of PCV13 into the NIP. The publication of the results of three parallel studies in Finland evaluated the effectiveness of PCV10 in reducing the number of IPD caused by vaccine-specific serotypes of PCV10 by 93%, 98% and 100%, respectively. At the same time, the effectiveness against «related» PCV10 serotypes was equal to 46%, 51% and 78%, respectively, and the estimated effectiveness against unrelated PCV10 serotypes was negative. Composition and resistance profile of the lower respiratory tract microflora isolated from sputum pneumococcal strains in children in 2016–2018, demonstrated up to 72.4% resistance to macrolides, 31.3% resistance to cefotaxime and 8.3% – to ceftriaxone. *Spn* serotypes structure in under 5 years of age children with meningitis was characterized by relatively high uniformity. Majority (92%) of multi-resistant meningial strains are covered by current PCVs. An anonymous questionnaire showed pediatricians' insufficient awareness about current approaches to pneumococcal infection prevention, underestimation of IPD risks and complications, and the impact of vaccination on reducing AMR. Additional education is required to increase the level of knowledge and understanding of the PCVs role in AMR reduction. PCV NIP introduction will provide additional opportunities to reduce AMR in the Republic of Belarus.

**Keywords:** vaccination, antimicrobial resistance, pneumococcus, vaccine, pneumococcal infection

The publication was prepared with financial support by Pfizer. The article expresses the position of the authors, which may differ from the position of the Pfizer company.

**For citation:** Ruban AP, Struch SV. Vaccination as a solution of the issue of resistance *S.pneumoniae*. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(2): 83–92 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-83-92>.

В последние годы остро стоит вопрос роста антимикробной резистентности (АМР). Медицинская общественность, в том числе Всемирная организация здравоохранения, озвучена перспективой того, что здравоохранение может оказаться безоружным перед армией бактерий, наращивающих устойчивость к действию антибиотиков. По оценкам экспертов, в 2014 г. резистентность к антибиотикам становится причиной 700 000 случаев смерти в год, и к 2050 г. это число может достичь 10 млн [1]. Экономические издержки также велики: по прогнозам, если не предпринимать никаких мер, ожидаемое увеличение смертности из-за АМР приведет к снижению мирового валового внутреннего продукта на 0,5% в 2020 г., на 1,4% – к 2030 г., а к 2050 г. он может сократиться на 2–3,5% [1].

Обеспокоенная вопросом АМР, ВОЗ в мае 2015 г. приняла глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к антибиотикам [2], в котором выдвинуто пять основных целей: повышать осведомленность в вопросах АМР посредством эффективной коммуникации, образования и профессиональной подготовки; накапливать знания и информацию об АМР путем проведения научных исследований и совершенствования системы эпиднадзора; снизить бремя инфекционных заболеваний путем улучшения санитарно-гигиенических условий и принятия эффективных мер по профилактике инфекций; оптимизировать использование антибиотиков в медицинских и ветеринарных целях; подготовить экономическое обоснование планомерных инвестиций с учетом потребностей

всех стран и увеличить инвестиции в разработку новых лекарственных средств, методов диагностики и вакцин.

Для достижения 2-й цели плана действий по борьбе с АМР под эгидой ВОЗ в 2016 г. была создана глобальная система по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS). Ее основной задачей стал сбор информации о состоянии систем эпиднадзора за АМР стран, вошедших в эту систему (на октябрь 2019 г. – 86 стран [3]), а также публикация официальных национальных данных об АМР отдельных инфекционных агентов. GLASS поддерживает стандартизированный подход к сбору и анализу с помощью программы WHONET информации об АМР, а также ее распространение по всему миру посредством публикации отчетов. Первый отчет представлен медицинской общественности в 2018 г.

Для достижения цели оптимизации применения антибиотиков ВОЗ и территориальные структуры/органы здравоохранения предпринимают следующее: создание международных/локальных руководств по ведению пациентов с различными нозологическими формами бактериально-воспалительных заболеваний; строгое соблюдение национальных протоколов лечения; обязательное соблюдение критериев назначения антибактериальных препаратов (АБП). Примером может выступать проведение экспресс-диагностики или применение оценочных шкал при фарингите для подтверждения его бактериальной природы; введение обязательности рецептурной выписки для приобретения антибиотиков как меры по ограничению

доступности АБП; ограничение применения АБП в животноводстве и т.д. Уже достигнуты определенные успехи в этом направлении, однако вышеуказанные методы эффективны лишь при комплексном подходе, в том числе при снижении бремени инфекционных заболеваний, что в свою очередь может быть достигнуто путем улучшения санитарно-гигиенических условий и принятия эффективных мер по профилактике инфекций.

В разделе профилактических мер ВОЗ делает акцент на вакцинацию [4], способствующую снижению АМР тремя путями. Во-первых, существующие вакцины могут непосредственно предотвращать инфекционные заболевания, лечение которых требует применения антибиотиков. Во-вторых, за счет прямого эффекта вакцин происходит снижение числа циркулирующих в популяции резистентных штаммов (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* тип b и др.), и при этом уменьшается распространенность вакцинопредотвратимых вирусных инфекций, которые часто ошибочно лечат антибиотиками и/или которые могут приводить к развитию вторичных бактериальных инфекций, требующих назначения антибактериальной терапии. Так, противогриппозная вакцина, предупреждая вирусное поражение респираторного тракта, снижает необоснованное назначение антибиотиков и предупреждает возможные бактериальные осложнения со стороны дыхательных путей и ЛОР-органов, что также способствует уменьшению потребления АБП [5]. Третий путь – целенаправленная разработка и применение вакцин, способных предотвращать распространение заболеваний, вызванных инфекционными агентами, уже обладающими высокой АМР и, вследствие этого, являющимися трудноизлечимыми либо неизлечимыми.

Особый интерес представляет прямой и косвенный (популяционный) эффект вакцин в снижении распространенности инфекционных заболеваний и соответственно АМР. При этом необходимо отметить большую и более быстро развивающуюся резистентность бактериальных агентов к антибактериальным препаратам, чем к иммунной защите, формирующейся в результате вакцинации. Kennedy D.A. с соавт. показали, как реализуются законы популяционной генетики и эволюционной экологии: лекарственные препараты нацелены на терапевтический эффект, который, как правило, обусловлен воздействием на минимальное количество мишеней возбудителей, а действие вакцин основано на профилактическом эффекте через индукцию иммунного ответа на множество мишеней возбудителя [4]. В связи с этим популяции микроорганизмов обладают меньшей генетической изменчивостью для формирования резистентности к индуцированной вакцинацией иммунной защите, чем для резистентности к АБП. Соответственно, по закону эволюционной экологии, в случае применения вакцин возможность воздействия на процесс генетической изменчивости возбудителей

меньше, что увеличивает срок сохранности специфического профилактического эффекта.

Также можно предположить, что за период действия иммунной защиты, вызванной вакцинацией, и последующего дрейфа штаммов может произойти возврат чувствительности микроорганизмов к тем АБП, которые были уже «отложены» на полки истории из-за высокой резистентности [8].

Тем не менее, бактериальная экологическая адаптация при сохранении неконтролируемого или плохо контролируемого применения АБП с течением времени способна сделать некоторые вакцины менее эффективными [7]. Данный феномен не связан с приспособлением бактерий к вакцине, а является результатом селекционного давления: при уменьшении числа циркулирующих в популяции вирулентных (включая устойчивые к АБП) вакцин-специфичных бактериальных возбудителей создаются условия для активации невакцинных штаммов (серотипов), которые заполняют исходную «экологическую нишу». Примером могут служить вакцины против *S. pneumoniae*: применение пневмококковых вакцин (7- и 10-валентных), защищавших от наиболее актуальных серотипов *S. pneumoniae*, в т.ч. устойчивых к пенициллинам и/или макролидным антибиотикам, привело к росту невакцинных штаммов, часть из которых показала способность к развитию устойчивости к АБП. Как результат, с течением времени потребовалось обновление состава противопневмококковых вакцин. Пневмококковая 13-валентная вакцина с более широким спектром покрытия серотипов была разработана для защиты населения от инфекций, вызванных, в том числе, актуализировавшимися антибиотикоустойчивыми штаммами (серотипами) пневмококка.

Безусловно, в этом ключе важное значение приобретает система эпиднадзора, и особенно актуальным видится проведение мониторинга частоты встречаемости, а также резистентности тех или иных бактериальных агентов с помощью системы GLASS и ее инструмента, программы WHONET.

Система по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам GLASS акцентирует внимание на следующих 8 инфекционных агентах: *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Kl. pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *S. aureus* и *S. pneumoniae*. Среди перечисленных микроорганизмов следует отметить *S. pneumoniae*, единственного из перечня, для которого в настоящий момент доступна и проводится специфическая профилактика, т.е. вакцинация.

Актуальность *S. pneumoniae* обусловлена тяжестью инвазивных пневмококковых заболеваний (ИПЗ), особенно у детей раннего возраста, пожилых людей и пациентов с недостаточной эффективностью функций иммунной системы, а также страдающих хроническими, онкологическими болезнями [9]. Спектр клинических проявлений пневмококковой инфекции (инвазивной и неинвазивной)

варьируется от инфекций верхних дыхательных путей и среднего уха до пневмонии, бактериемии (сепсиса) и менингита [10]. В детской практике пневмококк является возбудителем до 53% случаев гнойных отитов [11].

Особой тяжестью среди ИПЗ отличается пневмококковый менингит, частота которого среди бактериальных менингитов достигает 22%, в 60% случаев он приводит к инвалидизации, а летальность при нем среди детей первого года жизни составляет до 29% [11]. Показатель летальности при ИПЗ может быть от 20% – при септицемии до 50% – при менингите [12]. Ведущим возбудителем скрытой бактериемии у детей в возрасте до 3 лет также является пневмококк, его доля может достигать 80% [13]. Популяционные исследования показали, что в этиологической структуре бактериемий среди детей первых пяти лет жизни пневмококки занимают до 90%, среди школьников, подростков и взрослых – около 50%. Следует отметить, что распространение пневмококковых пневмоний вновь возрастает среди пожилых и лиц старше 75 лет [12,14]. Так, в рамках микробиологического исследования (г. Смоленск, 2019 г.) проведена идентификация возбудителей внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов старше 45 лет с ранее выявленной хронической сердечной недостаточностью. По результатам данного исследования, *S. pneumoniae* оказался наиболее частым этиологическим фактором пневмонии, составив 69,7% выявленных микроорганизмов [15].

Как демонстрирует один из обзоров по АМР, ожидаемый потенциальный эффект массового охвата вакцинацией пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ) может заключаться в предотвращении 11,4 млн дней использования антибиотиков в год у детей младше пяти лет, что примерно на 47% снизит количество антибиотиков, используемых для лечения пневмонии, вызванной *S. pneumoniae* [7]. В связи с этим многие страны проводят плановую иммунизацию детей ПКВ<sup>1</sup> для реализации 3-й цели глобального плана ВОЗ по борьбе с АМР (снижение бремени инфекционных заболеваний с помощью специфической профилактики инфекций как субстрата для назначения АБП).

В ряде стран вакцинируют также взрослых пациентов из групп риска (пожилых, иммунокомпрометированных, с хронической патологией) с применением ПКВ13 и/или полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ23).

Решающее значение имеет постоянный долгосрочный мониторинг АМР для выявления

невакцированных антибиотикорезистентных серотипов с целью отбора серотипов-кандидатов для обновления, данные CDC демонстрируют снижение в США у привитых детей в возрасте до 5 лет заболеваемости ИПЗ в 11 раз (со 100 на 100 тыс. контингента в 1998 г. до 9 в 2015 г.); а числа ИПЗ, вызванных шестью дополнительными серотипами, включенными в ПКВ13, – в 45,5 раза (с 91 на 100 тыс. в 1998 г. до 2 – в 2015 г.) [16]. По данным другой публикации, с 2009 г. по 2013 г. заболеваемость ИПЗ, вызываемых антибиотикорезистентными штаммами, которые вошли в ПКВ13, снизилась с 6,5 до 0,5 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет и с 4,4 до 1,4 на 100 тыс. взрослых в возрасте старше 65 лет [17]. Детализируя данные, авторы указывают на снижение среди детей в возрасте до 5 лет ежегодной частоты ИПЗ, вызываемых пневмококками с антибиотикорезистентностью к макролидам, цефалоспорином, тетрациклином и пенициллином, на 63, 81, 81 и 83% соответственно [17]. Как показано в работе Ron Dagan с соавт., в США широкое применение ПКВ7 для вакцинации детей привело к снижению у них носительства резистентных штаммов *S. pneumoniae*, а также обеспечило развитие популяционного эффекта – среди невакцинированных взрослых значительно уменьшились заболеваемость ИПЗ и носительство резистентных штаммов пневмококка, соответствующим серотипам ПКВ7 [18].

Результаты исследования бразильских ученых свидетельствуют о том, что в стране после введения ПКВ10 произошло значительное снижение частоты госпитализаций детей (с 20 до 5 на 10 тыс. госпитализаций), в частности на 30% в отделения интенсивной терапии, а также сократилось число летальных исходов (с 6,6 до 2,0 на 10 тыс. госпитализаций) [19]. Случаи болезней, вызываемых серотипами, входящими в ПКВ10, уменьшились с 73,2 до 33,8%, при этом частота инфекций, вызванных серотипами, отсутствующими в ПКВ10, но присутствующими в ПКВ13 (3, 6А, 19А), возросла с 7 до 21%, и с 10,6 до 29% увеличилась частота инфекций, возбудителями которых были серотипы, не включенные ни в одну ПКВ. Только встречаемость серотипа 19А, обычно обладающего множественной лекарственной устойчивостью и клинически значимого во всем мире, увеличилась с 1,0% (до вакцинации) до 9,5% (после вакцинации) [19].

Колумбийские ученые отметили такой же факт – увеличение распространенности ИПЗ, ассоциированных с серотипом 19А, с 4,4% в довакцинальный период до 32,4% в период массовой вакцинации ПКВ10 (2014–2017 гг.) [20]. Штаммы пневмококка в неменингеальных изолятах (наиболее частой нозологической формой выступала пневмония – 80,4%) в 39,6% были определены как резистентные к группе пенициллинов. Авторы исследования делают вывод о необходимости изменений в графике вакцинации и применения вакцины с прямой защитой от этого серотипа [20].

<sup>1</sup> Пневмококковая 7-валентная конъюгированная вакцина (ПКВ7), содержащая серотипы 4, 6В, 9В, 14, 18С, 19F и 23F, была зарегистрирована для использования у детей младше 5 лет в 2000 г. С 2010 г. в практику массовой вакцинации детей младше 5 лет начали внедряться конъюгированные пневмококковые вакцины с расширенным составом серотипов: 10-валентная (ПКВ10) (дополнительные серотипы 1, 5, 7F) и 13-валентная (ПКВ13) (дополнительные серотипы 1, 3, 5, 6А, 7F, 19А).

Публикации израильских исследователей продемонстрировали практически полное отсутствие случаев среднего отита, вызываемого вакцин-специфическими серотипами, вскоре после поэтапного введения ПКВ7 и ПКВ13 в программу иммунизации детей первых лет жизни. Так, по сравнению с периодом до внедрения ПКВ, доля отитов, вызванных серотипами, включенными в ПКВ7 и ПКВ13, снизилась соответственно на 96 и 85% [21]. Авторы указывают на снижение на фоне применения ПКВ7 на 88 и 93% устойчивости к пенициллинам и макролидам соответственно, и на 91% – сочетанной устойчивости к пенициллинам и/макролидам после внедрения ПКВ13 (2013–2014 гг.) [22]. Сделан еще один важный вывод: внедрение ПКВ7/ПКВ13 привело к значительному снижению как количества пневмоний, так и числа проведенных рентгенографических исследований среди детей в возрасте до 5 лет, поскольку ежегодно предотвращалось около 15 тыс. посещений врачей на 100 тыс. рентгенологических обследований [23].

Результаты исследования, проведенного в Израиле, показали значительное снижение пневмококковой бактериемии, вызванной вакцин-специфическими серотипами, входящими в ПКВ13, после включения этой вакцины в Национальный календарь Израиля [24]. Так, частота случаев бактериемии снизилась с 1,59 до 0,6 на 1000 госпитализированных пациентов в сочетании с резким снижением доли резистентных к пенициллинам пневмококковых изолятов (с 50,9 до 5,3%).

Во Франции доля штаммов *S. pneumoniae* со сниженной или полной устойчивостью к пенициллинам значительно уменьшилась после начала использования ПКВ13 в рамках национальной программы иммунизации по сравнению с довакцинальным периодом (до 2010 г.) – с 47,1% до 39% [25]. Еще одна публикация французских коллег свидетельствует о существенном снижении к 2011 г. вклада устойчивых к антибиотикам изолятов *S. pneumoniae* в развитие среднего отита у детей: на 26, 31, 55, 29 и 57% соответственно к пенициллинам, амоксициллину, цефотаксиму, эритромицину и ко-тримаксазолу [26]. Другой французский автор констатирует значительное снижение после внедрения в 2010 г. ПКВ13 частоты резистентности изолятов, выделенных у детей раннего возраста, с ИПЗ к ряду протестированных противомикробных препаратов (до 56%), за исключением хлорамфеникола (на 17%) [27]. По данным проспективного многоцентрового исследования, также проводившегося во Франции, внедрение ПКВ13 в 2010 г. способствовало значимому снижению частоты внебольничных пневмоний (с 6,3 до 3,5 на 1000 детей) [28]. Особенно это касалось осложненных пневмоний с плевральным выпотом, высоким содержанием биомаркеров воспаления и требующих госпитализации. При этом авторы подчеркивают, что серотипы, не перекрываемые

ПКВ13, в меньшей степени являются причиной пневмоний с осложненным течением, несмотря на относительное увеличение их доли в популяции пневмококков.

Итальянские исследователи также продемонстрировали, что плановая вакцинация с применением ПКВ13 статистически значимо снижает бремя плевральных осложнений у детей с внебольничными пневмониями (показатель заболеваемости уменьшился с 2,82 до 0,66 на 1000 детей) [29]. В дополнение авторы констатируют, что не произошло роста частоты плевральных осложнений, вызванного другими бактериями, и перераспределения серотипов пневмококка.

Исследование, проведенное в Германии, выявило существенное снижение макролидрезистентных штаммов, вызывающих ИПЗ, после старта применения ПКВ13 (среди детей – на 8,2%, среди взрослых – на 8,8%) по сравнению с периодом после введения ПКВ7 (17,3% и 13,0%) и особенно в когорте детей по сравнению с периодом до применения ПКВ7 (24,8% и 13,3%) [30].

Австрийские ученые результатами своего исследования подтвердили прямой и косвенный защитный эффект программы вакцинации детей с применением вакцины ПКВ10 в виде снижения заболеваемости ИПЗ, вызванных вакцин-специфическими серотипами, среди детей до 5 лет на 58% и лиц старше 60 лет – на 71% [31]. При этом произошло смещение этиологии ИПЗ в виде актуализации серотипа 19А среди детей младше 5 лет и взрослых старше 50 лет с 0,42 и 0,34 в довакцинальный период до 1,87 и 1,63 в поздний поствакцинальный период соответственно, что объясняется эффектом замещения серотипов.

На Британских островах зафиксирована аналогичная ситуация. В Шотландии наблюдалось снижение количества пенициллинрезистентных штаммов, выделенных из крови пациентов с ИПЗ после введения ПКВ13 в национальную программу иммунизации [32]. Английские ученые в своем наблюдательном когортном исследовании констатировали снижение на 56% общей заболеваемости ИПЗ после 8-летнего применения ПКВ [33]. Вместе с тем авторы отмечают закономерное повышение распространенности ИПЗ, вызванных не включенными в ПКВ13 серотипами, в особенности среди детей младше 5 лет.

Результаты общенационального финского исследования показали преимущество долгосрочного эффекта от использования ПКВ10 в предотвращении пневмоний в течение первых шести лет после ее включения в национальную программу вакцинации [34]. Так, по расчету авторов, использование ПКВ10 по схеме 2 + 1 предотвратило более 4000 госпитализаций по поводу пневмоний в течение 2010–2016 гг. в целевой группе вакцинированных. В последующих публикациях результаты трех параллельных исследований финские авторы оценили эффективность 10-валентной ПКВ

в снижении числа ИПЗ, вызванных вакцин-специфическими серотипами ПКВ10, на 93, 98 и 100% соответственно.

Последние данные обзора Ron Dagan с соавт. (2019) показали различия распространенности ИПЗ, вызванных серотипом 19A, в странах, где в программах массовой иммунизации детей применялись разные ПКВ. Так, применение ПКВ13 в Израиле, США и Англии привело к значимому снижению циркуляции этого серотипа как среди детей младше 5 лет, так и среди взрослых старше 65 лет. Использование ПКВ10 в Финляндии, Бразилии, Чили способствовало росту ИПЗ, вызванных этим серотипом, среди детей младше 5 лет и пациентов старше 65 лет [36].

Бремя пневмококковой инфекции в РБ, так же, как и в других странах, обусловлено следующими основными нозологиями: пневмония, менингит, сепсис и отит. Пневмококк является причиной от 46 до 70% случаев бактериальной пневмонии в различных возрастных группах. В 2017 г. в РБ, по официальным данным, заболеваемость первичной пневмонией среди детей составила 1383,8 на 100 тыс. контингента (в абсолютных цифрах 25 713) и 647,7 на 100 тыс. взрослых (в абсолютных цифрах 49 480), что подтверждает значимую роль пневмококка [37]. Особый акцент делается и на фармакоэкономической составляющей данного вопроса, для оценки которой ГУ «РНПЦ медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения» (РНПЦ МТ) проведены исследования (НИР) по технико-экономическому обоснованию бремени пневмококковой инфекции в РБ [37].

В работе белорусских исследователей, проведенной в г. Минске в 2008–2012 гг., представлены данные о доле пневмококка в структуре внебольничных пневмоний у детей – она составила 33,3% [38]. Из 8 выявленных серотипов *S. pneumoniae* преобладали 19F и серогруппа 6, остальные изоляты также соответствовали вакцинным штаммам. По результатам мониторинга состава и резистентности микрофлоры нижних отделов дыхательных путей у детей, в 2016–2018 гг. среди грамположительных бактерий доля пневмококка составила среди детей моложе пяти и старше соответственно 7,39 и 7,50%. Доля выделенных из мокроты штаммов пневмококка, резистентных к макролидам, варьировала от 31,7 до 72,4%, а его резистентность к цефотаксиму и цефтриаксону – соответственно 31,3 и 8,3%. По результатам НИР «Бремя пневмококковой инфекции в Республике Беларусь с позиции здравоохранения и общественного здоровья», прямые медицинские расходы в ценах 2017 г. для лечения пневмоний, вызванных *S. pneumoniae* (J13), у взрослых в стационарных условиях составили в среднем 626,79 белорусских рублей (BYN) (от 344,41 до 972,44 BYN) при эффективности стартовой терапии в случае легкого течения [37]. При лечении детей с типичной/

атипичной пневмонией без уточнения возбудителя в стационарных условиях на областном уровне прямые медицинские расходы в среднем достигали 896,57 BYN (от 215,10 до 3400,13 BYN). В случае осложненного течения пневмонии (гнойный плеврит или абсцесс легкого) лечение обходилось в 1153,31 BYN (диапазоном от 246,36 до 4064,59 BYN) [39].

В РБ с 2008 г. по 2017 г. удельный вес *S. pneumoniae*-ассоциированных менингитов среди бактериальных менингитов составил 18,5% (10,3% – среди детей и 25% – среди взрослых) [40]. Частота пневмококкового менингита на 100 тыс. населения в 2017 г. была определена как 0,1266, в 2018 г. – 0,0423. В другом исследовании, проведенном в РБ в 2013–2015 гг. для изучения чувствительности штаммов *S. pneumoniae*, выделенных от пациентов с менингитом, было показано, что доля пневмококков в этиологии менингитов составила 44,2%, причем подавляющее большинство из них были мульти- (63,2%) и панрезистентными (31,6%) [41]. Половина пациентов (50%) были дети до 5 лет, пневмококк выявлялся у 23% из них. У взрослых, составивших 32,5% всех респондентов, пневмококк выделялся у 61,5%. Серотиповая структура пневмококков, выделенных у детей с менингитом в возрасте до 5 лет, характеризовалась относительно высокой однородностью и преимущественно была представлена серотипами 14, 19F, 9V/9A, 6A/6B и 1, что на 80–87% соответствует спектру серотипов конъюгированных вакцин. Авторы делают вывод, что большинство (92%) мультирезистентных менингиальных штаммов относилось к вакцинным серотипам, соответственно их формированию могла бы помешать вакцинация.

Данные, полученные ГУ «РНПЦ МТ», свидетельствуют, что только прямые медицинские расходы (в ценах 2017 г.) на оказание помощи на стационарном этапе ребенку с бактериальным менингитом массой тела 30 кг и длительностью госпитализации 5–10 суток оценивались в 1380,13 BYN (345,49–4670,41 BYN) [37]. Аналогичные расходы для оказания помощи взрослому пациенту составляли 855,62 BYN (305,78–1922,40 BYN) в случае госпитализации на 7–10 дней.

Затраты на лечение в ценах 2017 г. в стационарных условиях такого грозного состояния, как сепсис (также по расчетам ГУ «РНПЦ МТ»), обходились для детей в среднем в 3595,41 BYN (77,73 – 8673,19 BYN), для взрослых – в среднем 4685,07 BYN (128,37–11429,18 BYN) [37].

В исследовании, посвященном изучению ИПЗ лор-органов у детей РБ [42], частота выявления пневмококка с множественной АМР составила 71%, с панрезистентной АМР – 38%, при этом выделенные штаммы в 100% соответствовали вакцинным серотипам ПКВ13 и ППВ23, но не полностью перекрывались ПКВ10. Заболеваемость острым средним отитом детского населения, по результатам мониторинга в нескольких городских

детских поликлиниках г. Минска в 2008–2017 гг., выросла (темп прироста 2,1%), составив в 2017 г. 9059,6 на 100 тыс. населения. При этом прямые медицинские расходы для стационарного лечения острого гнойного среднего отита в среднем достигала 482,80 BYN (197,35–1229,04 BYN) в ценах 2017 г. [37].

Возвращаясь к теории популяционной генетики и эволюционной экологии, следует отметить, что в последние годы в РБ проводятся научные исследования фундаментального характера, направленные на изучение генетической составляющей видовой изменчивости микроорганизмов, лежащей в основе формирования АМР [4]. Так, Давыдов А. В. с соавт. выявили связь генотипической резистентности к антибиотикам штаммов *S. pneumoniae*, выделенных от пациентов с различными формами пневмококковой инфекции и бактерионосителей, а также ее взаимосвязь с фенотипической резистентностью к антибиотикам и с клинико-эпидемиологическими характеристиками штаммов (серотипами и формами вызываемой инфекции) [43].

В более ранних работах определено, что механизм устойчивости к группе пенициллинов у *S. pneumoniae* обусловлен изменениями в пенициллинсвязывающих белках PBP (penicillin-binding proteins), которые могут приводить к снижению сродства к пенициллину G и изменчивому спектру других бета-лактамов [44]. Приобретение мозаичного PBP приводит к различным степеням резистентности – от низкой до панрезистентности. Если отсутствует менингит, ИПЗ, вызванные изолятами с промежуточной чувствительностью, часто успешно лечат высокими дозами бензилпенициллина или аминопенициллина. Устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам в основном обусловлена приобретением либо гена рибосомального метилирования эритромицина, либо гена системы оттока макролидов.

Как демонстрирует один из обзоров по АМР, в мире наблюдаются различия в чувствительности *S. pneumoniae* [44]. Так, в разных странах резистентность к пенициллинам может варьировать от 0,2 до 45,5%, а невосприимчивость к макролидам – от 3,6 до 36,8%. Резистентность к макролидам была в большинстве стран выше, чем к пенициллинам. Комбинированная невосприимчивость к пенициллинам и макролидам встречалась реже: в большинстве стран она выявлялась менее чем для 10% протестированных изолятов.

Что касается серотипового пейзажа штаммов пневмококка, выделенных в РБ, то следует отметить его высокую однородность и преимущественное распространение вакцин-специфичных серотипов [45], что обеспечивает высокий уровень соответствия спектру, перекрываемому пневмококковыми вакцинами: на 60,0–72,5% ПКВ10, на 82% ПКВ13 и на 78,3–89,9% ППВ23. Инвазивные изоляты, не чувствительные к бензилпенициллину и цефтриаксону, также соответствовали

вакцин-специфичным серотипам: до 90,9% для ПКВ10 и до 100% для ПКВ13 и ППВ23. Эти данные позволяют говорить о высоком потенциале программы массовой иммунизации детей против пневмококковой инфекции в РБ.

В РБ иммунизация против пневмококка стартовала в 2012 г., тогда начали вакцинировать детей первого года жизни с наличием определенных фоновых заболеваний, при этом в г. Минске прививали всех детей [46]. С 2014 г. показания расширились – рекомендовали прививать лиц из групп риска всех возрастов и старше 65 лет [47]. Последняя редакция Национального календаря профилактических прививок Республики Беларусь 2018 г. ознаменовалась значительным расширением перечня заболеваний для групп риска [48]. Очередной вехой должно стать внесение в Календарь обязательной вакцинации против пневмококка всех детей первого года жизни. Указанный тренд на увеличение спектра показаний и контингентов лиц для вакцинации от пневмококковой инфекции вносит конструктивный характер в профилактику ИПЗ в РБ.

Несомненно, важнейшей задачей в вопросе АМР является повышение уровня профессиональной компетенции специалистов в виде предоставления медицинской общественности актуальной информации, основанной на данных доказательной медицины и позволяющей посредством внедрения в практику новых знаний осуществлять меры, способствующие снижению АМР. С акцентом на 1-ю цель глобального плана ВОЗ по борьбе с АМР – повышение осведомленности в вопросах АМР посредством коммуникаций, образования и профессиональной подготовки и для объективной оценки отношения педиатров РБ к иммунопрофилактике пневмококковой инфекции, ее эффективности и влияния на АМР проведено анонимное анкетирование 143 педиатров. Опрос включал сбор информации по следующим разделам: мнение о необходимости вакцинации против пневмококка младенцев и престарелых лиц, а также ее влияния на АМР.

Как выяснилось, только 43,3% респондентов рекомендовали вакцинацию против пневмококка всем детям первого года жизни, 49,6% полагали, что иммунизация против пневмококка необходима лишь детям, относящимся к группам риска, а 6,3% специалистов вовсе не задумывались об этой проблеме. О необходимости вакцинации взрослых против пневмококка заявили 45% опрошенных, решительно отвергли потребность в таковой 35,7%, затруднились с ответом – 19,3% врачей. Как оказалось, лишь 21,1% педиатров считают, что применение пневмококковых вакцин способствует снижению АМР. По мнению же большей части участвовавших в опросе респондентов (55,6%), вакцинация против пневмококка не оказывает влияния на АМР, 3,5% специалистов считали, что АМР повышается вследствие применения

вакцин, и 19,7% – затруднялись с выбором ответа на данный вопрос. Резюмируя полученные данные, можно констатировать недостаточную осведомленность педиатров о специфической профилактике пневмококковой инфекции, в т. ч. недооценку рисков развития ИПЗ и их осложнений у пациентов различных возрастов и влияния вакцинации на снижение АМР.

### Заключение

Таким образом, бремя ИПЗ в мире и в РФ чрезвычайно велико, как с точки зрения распространенности, так и с учетом экономических потерь.

Вакцинопрофилактика обладает высоким потенциалом в достижении контроля АМР через непосредственное предотвращение инфекционных заболеваний, требующих назначения АБП; через профилактику острых респираторных вирусных

инфекций, при наличии которых также могут применяться АБП (ошибочно либо объективно, при развитии бактериальных осложнений); целенаправленное предотвращение распространения заболеваний, заведомо вызванных патогенами с высокой АМР.

Сложность решения вопроса АМР связана с гетерогенностью механизмов устойчивости *S. pneumoniae* к АБП.

Существует проблема в осведомленности педиатров в вопросах иммунопрофилактики пневмококковой инфекции и ее влияния на АМР.

Решение задачи снижения АМР *S. pneumoniae* может быть успешно обеспечено посредством широкого внедрения программ массовой иммунизации детей первых лет жизни и взрослых из групп риска с использованием современных конъюгированных и полисахаридной пневмококковых вакцин.

### Литература

- O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. 2014. Доступно на: [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf)
- ВОЗ. Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Доступно на: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254884/9789244509760-rus.pdf?sequence=1>.
- WHO. GLASS country enrollment status, as of 16 October 2019. Доступно на: <https://www.who.int/glass/country-participation/map-participation-AMR-20191016.jpg>
- The role of vaccination in reducing antimicrobial resistance (AMR). Доступно на: <http://www.vaccinesurope.eu/wp-content/uploads/2016/11/VE-policy-paper-on-the-role-of-vaccines-in-reducing-AMR-2016-FIN.pdf>. Accessed: 26 Dec 2020.
- Таточенко В. К., Озерецковский Н. А. Иммунопрофилактика-2018: справочник, 13-е изд., расширенное. М: Боргес; 2018. 272 с.
- Kennedy DA, Read AF. 2017 Why does drug resistance readily evolve but vaccine resistance does not? Proc. R. Soc. B284: 20162562. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2016.2562>
- O'Neill J. The review on antimicrobial resistance [Internet]. Vaccines and alternative approaches: reducing our dependence on antimicrobials. February 2016. Доступно на: [https://amr-review.org/sites/default/files/Vaccines%20and%20alternatives\\_v4\\_LR.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/Vaccines%20and%20alternatives_v4_LR.pdf) Accessed: 26 Dec 2020.
- Claire Janoir, Agnès Lepoutre, et al. Insight Into Resistance Phenotypes of Emergent Non 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Type Pneumococci Isolated From Invasive Disease After 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in France. Open Forum Infect Dis. 2016 Feb 2;3(1) <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw020>
- ECDC. Invasive pneumococcal disease. Annual Epidemiological Report for 2018 Доступно на: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2018\\_IPD.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2018_IPD.pdf) Accessed: 26 Dec 2020.
- ECDC [Internet]. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Annual report of the EARS-Net. Available at: <http://www.belriem.by/images/docs/problemtitov/EARS-NET2017.pdf>. Accessed: 26 Dec 2020.
- Намазова-Баранова Л.С., Федосеев М.В., Вишнёва Е.А. и др. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (1): 58–74. doi: 10.15690/pf.v15i1.1844.
- Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019; 29 (1): 19–34. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
- Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика-2020: справочник. М: ПедиатрЪ, 2020.
- Fein A.M. Pneumonia in the elderly: overview of diagnostic and therapeutic approaches. Clin Infect Dis. 1999; 28(4):726–729 <https://doi.org/10.1086/515218>.
- Бобылев А. А., Рачина С. А., Авдеев С. Н. и др. Этиология внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью. Пульмонология. 2019;29(3):293–301. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-293-301.
- CDC. Active Bacterial Core surveillance (ABCs). Доступно на: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu-types.html>. Accessed: 26 Dec 2020.
- Tomczyk S., Lynfield R., Schaffner W., et al. Prevention of Antibiotic-Non-susceptible Invasive Pneumococcal Disease With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. Clin Infect Dis. 2016;62(9):1119–1125. doi: 10.1093/cid/ciw067.
- Dagan R., Klugman K. Impact of Conjugate Pneumococcal Vaccines on Antibiotic Resistance, Lancet Infect Dis. 2008 Dec;8(12):785–95. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70281-0.
- Berezin E.N., Jarovsky D., Cardoso M.R., et al. Invasive pneumococcal disease among hospitalized children in Brazil before and after the introduction of a pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine. 38 (2020) 1740–1745. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.038>.
- Moreno G.C., Imbachi L.F., Leal A.L., et al. (2020) Emergence of Streptococcus pneumoniae serotype 19A (Spn19A) in the pediatric population in Bogotá, Colombia as the main cause of invasive pneumococcal disease after the introduction of PCV10, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 16:9, 2300–2306, DOI: 10.1080/21645515.2019.1710411.
- Shalom Ben-Shimol, Noga Givon-Lavi, Eugene Leibovitz, et al. Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media, Clinical Infectious Diseases, Volume 63, Issue 5, 1 September 2016, Pages 611–618, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw347>.
- Ben-Shimol S, et al. Presented at: 33rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); May 12–16, 2015; Leipzig, Germany. Abstract 0225.
- Dagan R., Avital D., Givon-Lavi N., et al. Rates dynamics of chest radiography examination (CRE) as a marker of pneumococcal conjugate vaccine (PCV) impact on pediatric lower respiratory tract infections. Presented at: 36rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); May 28 – June, 2015; Malmo; Sweden. May Abstract 0266.
- Geller D., Almog R., Geffen Y., et al. The pneumococcal vaccine effect on the epidemiology of community acquired bacteremia (CAB) among children in Israel during the years 2004–2016. Presented at: 36rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); May 28 – June, 2015; Malmo; Sweden. May Abstract 0449.
- Angoulvant F, Cohen R., Doitet C., et al. Trends in antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae isolated from nasopharyngeal flora in children with acute otitis media in France before and after 13 valent pneumococcal conjugate vaccine introduction. BMC Infect Dis. 2015;15:236. DOI 10.1186/s12879-015-0978-9.
- Kempf M., Varon E., Lepoutre A., et al. Decline in antibiotic resistance and changes in the serotype distribution of Streptococcus pneumoniae isolates from children with acute otitis media; a 2001–2011 survey by the French Pneumococcal Netw.ork. Clin Microbiol Infect. 2015;21(1):35–42. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.08.009>
- Janoir C, Lepoutre A., Gutmann L., et al. Insight into resistance phenotypes of emergent non-PCV13 type pneumococci isolated from invasive disease after PCV13 implementation in France. Open Forum Infect Dis. 2016;3(1): ofw020. DOI: 10.1093/ofid/ofw020
- Ouldali N., Levy C., Minodier P., et al. Long-term association of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation with rates of community-acquired pneumonia in children. JAMA Pediatr. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.5273.
- Azzari C., Serranti D., Nieddu F., et al. Significant impact of pneumococcal conjugate vaccination on pediatric parapneumonic effusion: Italy 2006–2018. Vaccine 37 (2019) 2704–2711 DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.04.012.
- Imohl M, Reinert R.R., van der Linden M., et al. Antibiotic susceptibility rates of invasive pneumococci before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in Germany. Int J Med Microbiol. 2015;305(7):776–783. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2015.08.031>.
- Richter L., Schmid D., Kanitz E.E., et al. Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immunization program. PLoS ONE 14(1): e0210081. DOI: 10.1371/journal.pone.0210081.
- Smith AJ, et al. Presented at: 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Disease (ISPPD); June 28, 2016; Glasgow, Scotland. Poster 285.

33. Waight P.A., Andrews N.J., Ladhani S.N., et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 535–43. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)70044-7.
34. Palmu A., Rinta-Kokko H., Hohnyeh H. Long-term impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) on pneumonia among vaccine-eligible children in Finland. Presented at: 36rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); May 28 – June, 2015; Malmo; Sweden. May Abstract 0405.
35. Rinta-Kokko H., Auranen K., Toropainen M., et al. Effectiveness of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine estimated with three parallel study designs among vaccine-eligible children in Finland. *Vaccine* 38 (2020) 1559–1564 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.049>.
36. Dagan R. Relationship between immune response to pneumococcal conjugate vaccines in infants and indirect protection after vaccine implementation. *Expert Review of Vaccines*, 18:6, 641–661, DOI: 10.1080/14760584.2019.1627207.
37. Отчет НИР «Бремя пневмококковой инфекции в Республике Беларусь с позиции здравоохранения и общественного здоровья» № госрегистрации 20181898, 2019 г. С. 527, подготовлен ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения» МЗРБ при финансовой поддержке компании Пфайзер.
38. Горбич О. А., Чистенко Г. Н., Дашкевич А. М. и др. Эпидемиологическая характеристика инфекционных агентов, ассоциируемых с внебольничными пневмониями. *Мед. Журн.* 2017. №4. С. 42–46.
39. Л. П. Титов, А. Н. Хархаль, В. А. Горбунов и др. Микрофлора нижних отделов дыхательных путей и резистентность к антибиотикам у детей: результаты мониторинга 2016–2017 гг. *Здравоохранение.* 2020. №5. С. 5–16.
40. Титов Л. П., Давыдов А. В., Хархаль А. Н. Молекулярно-генетический мониторинг и резистентность к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae* в республике Беларусь. Материалы 3-го Евро-Азиатского саммита специалистов по пневмококковой инфекции 24–25 августа 2019. Доступно на: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/pnevtokokki/19/prez/11.pdf> Ссылка активна на 26 декабря 2020.
41. Давыдов А. В., Титов Л. П., Хархаль А. Н. и др. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от пациентов с менингитом в Беларуси. *Здравоохранение.* 2018;1:22–32.
42. Давыдов А. В., Титов Л. П. Чувствительность к антибиотикам и связь с серотипами штаммов *Streptococcus pneumoniae* у детей с острым средним отитом и острым синуситом в Беларуси. *КМАХ.* 2018. Т. 20, №3. С. 206–2015.
43. Давыдов А. В., Титов Л. П., Хархаль А. Н. и др. Связь механизмов генотипической резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам с фенотипической резистентностью и серотипами. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* 2019;16(4):454-467. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-454-467>
44. ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)
45. Титов Л. П., Давыдов А. В., Хархаль А. Н. Молекулярно-генетический мониторинг и резистентность к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae* в республике Беларусь. Материалы 3-го Евро-Азиатского саммита специалистов по пневмококковой инфекции 24–25 августа 2019. Доступно на: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/pnevtokokki/19/prez/11.pdf>. Ссылка активна на 26 декабря 2020.
46. Постановление МЗ Республики Беларусь от 18 июля 2012 г. № 106 «Об установлении Национального календаря профилактических прививок, перечня профилактических прививок по эпидемическим показаниям, порядка и сроков их проведения и признании утратившими силу постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь» от 29 сентября 2006 г. Доступно на: [https://pravo.by/upload/docs/op/W21226238\\_1344546000.pdf](https://pravo.by/upload/docs/op/W21226238_1344546000.pdf). Ссылка активна на 26 декабря 2020.
47. Приказ МЗ Республики Беларусь от 27 февраля 2014 г. №191 «Об утверждении Инструкции по тактике проведения профилактических прививок среди населения в Республике Беларусь». Доступно на: <https://normativka.by/lib/document/48859>. Ссылка активна на 26 декабря 2020.
48. Постановление МЗ Республики Беларусь, 17 мая 2018 г. №42. «О профилактических прививках». Доступно на: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/Нацкалендарь.pdf>. Ссылка активна на 26 декабря 2020.

## References

1. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. 2014. Available at: [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf).
2. WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254884/9789244509760-rus.pdf?sequence=1>.
3. WHO. GLASS country enrollment status, as of 16 October 2019. Available at: <https://www.who.int/glass/country-participation/map-participation-AMR-20191016.jpg>
4. Vaccines Europe paper. The role of vaccination in reducing antimicrobial resistance (AMR) Available at: <http://www.vaccineseurope.eu/wp-content/uploads/2016/11/VE-policy-paper-on-the-role-of-vaccines-in-reducing-AMR-2016-FIN.pdf>. Accessed: 26 Dec 2020.
5. Tatchenko V.K., Ozereckovskij N.A. Immunoprofilaktika-2018-spravochnik-13-e-izd-rasshirenoe-M-borges-2018-272-s (In Russ.).
6. Kennedy DA, Read AF. 2017 Why does drug resistance readily evolve but vaccine resistance does not? *Proc. R. Soc. B* 284: 20162562. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2016.2562>
7. O'Neill J. The review on antimicrobial resistance. Vaccines and alternative approaches: reducing our dependence on antimicrobials. February 2016. Available at: [https://amr-review.org/sites/default/files/Vaccines%20and%20alternatives\\_v4\\_LR.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/Vaccines%20and%20alternatives_v4_LR.pdf). - Accessed: 26 Dec 2020.
8. Claire Janoir, Agnès Lepoutre, et al. Insight Into Resistance Phenotypes of Emergent Non 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Type Pneumococci Isolated From Invasive Disease After 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in France. *Open Forum Infect Dis.* 2016 Feb 2;3(1) <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw020>
9. ECDC. Invasive pneumococcal disease. Annual Epidemiological Report for 2018 Available at: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2018\\_IPD.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2018_IPD.pdf). - Accessed: 26 Dec 2020.
10. ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Annual report of the EARS-Net. Available at: <http://www.belriem.by/images/docs/problemtitov/EARS-NET2017.pdf>. Accessed: 26 Dec 2020.
11. Leyla S. Namazova-Baranova, Marina V. Fedoseenko, Elena A. Vishneva, Lilia R. Selimzianova, Daria S. Chemakina. Theoretical Background and Real Results: A Data Review on Vaccine Prevention of Pneumococcal Infection in the World. *Pediatricheskaya farmakologiya – Pediatric pharmacology.* 2018; 15 (1):58–74 (In Russ.). doi: 10.15690/pf.v15i1.1844.
12. Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N., et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal Infections in Adults. *Russian Pulmonology.* 2019; 29 (1): 19–34 (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
13. Tatchenko V.K., Ozereckovskij N.A. Immunoprophylaxis 2020: a guide. Moscow: *Pediatr.* 2020 (In Russ.).
14. Fein A.M. Pneumonia in the elderly: overview of diagnostic and therapeutic approaches. *Clin Infect Dis.* 1999; 28(4):726–729. <https://doi.org/10.1086/515218>
15. Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., et al. Etiology of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure. *Russian Pulmonology.* 2019; 29 (3): 293–301 (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-293-301.
16. CDC. Active Bacterial Core surveillance (ABCS). Available at: <https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surveys/spneu-types.html>. - Accessed: 26 Dec 2020.
17. Tomczyk S., Lynfield R., Schaffner W., et al. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis.* 2016;62(9):1119–1125. doi: 10.1093/cid/ciw067.
18. Dagan R., Klugman K. Impact of Conjugate Pneumococcal Vaccines on Antibiotic Resistance. *Lancet Infect Dis.* 2008 Dec;8(12):785–95. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70281-0.
19. Berezin E.N., Jarovsky D., Cardoso M.R., et al. Invasive pneumococcal disease among hospitalized children in Brazil before and after the introduction of a pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* 38 (2020) 1740–1745. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.038>
20. Moreno G.C., Imbachi L.F., Leal A.L., et al. (2020) Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A (Spn 19A) in the pediatric population in Bogotá, Colombia as the main cause of invasive pneumococcal disease after the introduction of PCV10, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 16:9, 2300–2306, DOI: 10.1080/21645515.2019.1710411.
21. Shalom Ben-Shimol, Noga Givon-Lavi, Eugene Leibovitz, et al. Impact of Widespread Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Pneumococcal and Nonpneumococcal Otitis Media. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 63, Issue 5, 1 September 2016, Pages 611–618, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw347>.
22. Ben-Shimol S, et al. Presented at: 33rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); May 12–16, 2015; Leipzig, Germany. Abstract 0225.
23. Dagan R., Avital D., Givon-Lavi N., et al. Rates dynamics of chest radiography examination (CRE) as a marker of pneumococcal conjugate vaccine (PCV) impact on pediatric lower respiratory tract infections. Presented at: 36rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); May 28 – June, 2015; Malmo; Sweden. May Abstract 0266.
24. Geller D., Almog R., Geffen Y., et al. The pneumococcal vaccine effect on the epidemiology of community acquired bacteremia (CAB) among children in Israel during the years 2004–2016. Presented at: 36rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); May 28 – June, 2015; Malmo; Sweden. May Abstract 0449.
25. Angoulvant F., Cohen R., Doitet C. Trends in antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolated from nasopharyngeal flora in children with acute otitis media in France before and after 13 valent pneumococcal conjugate vaccine introduction. *BMC Infect Dis.* 2015;15:236. DOI 10.1186/s12879-015-0978-9.
26. Kempf M., Varon E., Lepoutre A., et al. Decline in antibiotic resistance and changes in the serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with acute otitis media; a 2001–2011 survey by the French Pneumococcal Network. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(1):35–42. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.08.009>.
27. Janoir C., Lepoutre A., Gutmann L., et al. Insight into resistance phenotypes of emergent non-PCV13 type pneumococci isolated from invasive disease after PCV13 implementation in France. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(1):ofw020. DOI: 10.1093/ofid/ofw020.
28. Ouldali N., Levy C., Minodier P., et al. Long-term association of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation with rates of community-acquired pneumonia in children. *JAMA Pediatr.* doi:10.1001/jamapediatrics.2018.5273.
29. Azzari C., Serranti D., Nieddu F., et al. Significant impact of pneumococcal conjugate vaccination on pediatric parapneumonic effusion: Italy 2006–2018. *Vaccine* 37 (2019) 2704–2711 DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.04.012.

30. Imohl M, Reinert R.R., van der Linden M., et al. Antibiotic susceptibility rates of invasive pneumococci before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in Germany. *Int J Med Microbiol.* 2015;305(7):776–783. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2015.08.031>.
31. Richter L., Schmid D., Kanitz E.E., et al. Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immunization program. *PLoS ONE* 14(1): e0210081. DOI: 10.1371/journal.pone.0210081.
32. Smith AJ, et al. Presented at: 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Disease (ISPPD); June 28, 2016; Glasgow, Scotland. Poster 285
33. Waight P.A., Andrews N.J., Ladhani S.N., et al., Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 535–43. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)70044-7.
34. Palmu A., Rinta-Kokko H., Nohynek H. Long-term impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) on pneumonia among vaccine-eligible children in Finland. Presented at: 36rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); May 28 – June, 2015; Malmo; Sweden. May Abstract 0405.
35. Rinta-Kokko H., Auranen K., Toropainen M., et al. Effectiveness of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine estimated with three parallel study designs among vaccine-eligible children in Finland. *Vaccine* 38 (2020) 1559–1564 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.049>.
36. Dagan R. Relationship between immune response to pneumococcal conjugate vaccines in infants and indirect protection after vaccine implementation. *Expert Review of Vaccines*, 18:6, 641–661, DOI: 10.1080/14760584.2019.1627207.
37. Research report «Burden of pneumococcal infection in the country of Belarus from the standpoint of health and public health» No. of state registration 20181898, prepared by the State Institution «Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Healthcare» of the Ministry of Healthcare of the Republic of Belarus with the financial support of Pfizer. (In Russ.).
38. Gorbich O.A., Chistenko G.N., Dashkevich A.M., et al. Epidemiologicheskaya karakteristika infekcionnyh agentov, associiruyemyh s vnebol'nichnymi pnevmoniyami // *Med. Zhurn.* 2017;4:42–46 (In Russ.).
39. Titov L.P., Kharkhal A.N., Gorbunov V.A., et al. Lower respiratory tract microflora and childish resistance to antibiotics: results of monitoring for 2016–2017. *Healthcare*.2020;5:5-16 (In Russ.).
40. Titov L.P., Davydov A.V., Harhal' A.N. Molekulyarno-geneticheskij monitoring i rezistentnost' k antibiotikam *Streptococcus pneumoniae* v respublike Belarus'. *Materialy 3-go Evro-Aziatskogo sammita specialistov po pnevmokokkovoj infekcii 24–25 avgusta 2019.* Available at: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/pnevmoniki/19/prez/11.pdf>. Accessed: 26 Dec. 2020 (In Russ.).
41. Davydov A.V., Titov L.P., Harhal' A.N., et al. CHuvstvitel'nost' k antibiotikam shtammov *Streptococcus pneumoniae*, vydelennyh ot pacientov s meningitom v Belarusi. *Zdravoohraneniye*.2018.№1.22–32 (In Russ.).
42. Davydov A.V., Titov L.P. CHuvstvitel'nost' k antibiotikam i svyaz' s serotipami shtammov *Streptococcus pneumoniae* u detej s ostrym srednim otitom i ostrym sinusitom v Belarusi. *KMAH*.2018.Tom 20.№3.s. 206–2015 (In Russ.).
43. Davydov A. V., Titov L. P., Kharkhal A. N., et al. Association between molecular mechanisms of antimicrobial resistance, phenotypes and serotypes in *Streptococcus pneumoniae*. *Vestsi Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk. Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 454–467 (in Russ.). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-4-454-467>
44. ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) Available at: <http://www.belriem.by/images/docs/problemnitov/EARS-NET2017.pdf> Accessed: 26 Dec 2020.
45. Titov L.P., Davydov A.V., Harhal' A.N. Molekulyarno-geneticheskij monitoring i rezistentnost' k antibiotikam *Streptococcus pneumoniae* v respublike Belarus'. *Materialy 3-go Evro-Aziatskogo sammita specialistov po pnevmokokkovoj infekcii 24–25 avgusta 2019.* Available at: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/pnevmoniki/19/prez/11.pdf>. Accessed: 26 Dec. 2020 (In Russ.).
46. Postanovlenie MZ Respubliki Belarus' ot 18 iyulya 2012 g. № 106 «Ob ustanovlenii Nacional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok, perechnya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam, poryadka i srokov ih provedeniya i priznanii utrativshimi silu postanovlenij Ministerstva zdravoohraneniya Respubliki Belarus' ot 29 sentyabrya 2006 g. Available at: [https://pravo.by/upload/docs/op/W21226238\\_1344546000.pdf](https://pravo.by/upload/docs/op/W21226238_1344546000.pdf) Accessed: 26 Dec. 2020 (In Russ.).
47. Prikaz MZ Respubliki Belarus' ot 27 fevralya 2014 g. №191 «Ob utverzhenii Instrukcii po taktike provedeniya profilakticheskikh privivok sredi naseleniya v Respublike Belarus'» Available at: <https://normativka.by/lib/document/48859> Accessed: 26 Dec. 2020 (In Russ.).
48. Postanovlenie MZ Respubliki Belarus' 17 maya 2018 g. №42. «O profilakticheskikh privivkah». Available at: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/Nackalendar.pdf>. Accessed: 26 Dec. 2020 (In Russ.).

## Об авторах

- **Анна Петровна Рубан** – к. м. н., доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». ORCID iD: 0000-0002-6231-246X.
- **Светлана Васильевна Струч** – к. м. н., старший медицинский менеджер, ООО «Пфайзер Инновации», г. Москва. 8 (916) 215-26-67; Svetlana.Struch@pfizer.com. <https://orcid.org/0000-0002-9178-9734>.

Поступила: 19.03.2021. Принята к печати: 13.04.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Hanna P. Ruban** – Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of ambulatory pediatrics of BMAPE. ORCID iD: 0000-0002-6231-246X.
- **Svetlana V. Struch** – Cand. Sci. (Med.), Senior Medical Manager Pfizer Innovation LLC, Moscow, Russia. 8 (916) 215-26-67; Svetlana.Struch@pfizer.com. <https://orcid.org/0000-0002-9178-9734>.

Received: 19.03.2021 Accepted: 13.04.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

## ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

### О Всемирном дне борьбы с малярией

Пресс релиз 23.04.2021 г.

В преддверии 25 апреля, Всемирного дня борьбы с малярией, Роспотребнадзор напоминает, что в 2021 г. этот день пройдет под девизом «Нулевая малярия начинается с меня» (Zero malaria starts with me). Малярия является угрожающим жизни заболеванием, которое оказывает негативное воздействие на здоровье людей и способно приводить к летальному исходу.

В 2019 г. общее количество случаев малярии в мире составило 229 млн и около 409 тыс. из них закончились смертью (в 2018 г. – 411000). Как и в прошлые годы, на Африканский регион приходится более 90% общего бремени болезни.

С 2000 по 2019 г. официальную сертификацию ВОЗ по ликвидации малярии получили 10 стран: Объединенные Арабские Эмираты (2007 г.), Марокко (2010 г.), Туркменистан (2010 г.), Армения (2011 г.), Кыргызстан (2016 г.), Шри-Ланка (2016 г.), Узбекистан (2018 г.), Парагвай (2018 г.), Аргентина (2019 г.) и Алжир (2019 г.). В 2019 г. в Китае третий год подряд не зарегистрировано ни одного местного случая малярии; страна недавно поддала заявку на официальную сертификацию ВОЗ по ликвидации малярии. В 2020 году Сальвадор стал первой страной в Центральной Америке, которая поддала заявку на получение сертификата ВОЗ.

В шести странах субрегиона Большого Меконга – Камбодже, Китае (провинция Юньнань), Лаосской Народной Демократической Республике, Мьянме, Таиланде и Вьетнаме – зарегистрированное число случаев малярии снизилось на 90% с 2000 по 2019 г. В 2020 г. в Российской Федерации зарегистрировано 58 случаев завозной малярии. За январь–февраль 2021 г. зафиксировано 4 завозных случая. Случаев малярии с местной передачей не зарегистрировано.

Все случаи завозной малярии, зарегистрированные в 2020 г., завезены из стран дальнего зарубежья. Основной завоз на территорию Российской Федерации произошел из 19 стран Африканского континента: Танзании (12 случаев); Демократической Республики Конго (5 случаев); Гвинеи и Экваториальной Гвинеи (по 4 случая); Камеруна, Нигерии, Южного Судана (3 случая); Конго, Судана, Сьерра-Леоне, Центральной Африканской Республики Эфиопии (по 2 случая); Анголы, Габона, Кот-д'Ивуар, Мали, Уганды, Джибути, Алжира (по 1 случаю). Завоз малярии в РФ произошел также из стран Южной Азии (Индия, Филиппины), Южной Америки (Венесуэла, Колумбия), Океании (Папуа Новая Гвинея).

Завоз малярии происходит как российскими гражданами, в том числе после служебных командировок, туристических поездок, так и жителями эндемичных стран.

Как известно, болезнь легче предупредить, чем лечить, поэтому за неделю до выезда в «тропики» следует начинать регулярный прием противомаларийного препарата, который обеспечит защиту организма. Прием препарата необходимо продолжать весь период пребывания в тропических странах и один месяц после возвращения на родину. Выбор лекарства зависит от страны пребывания, а его доза определяется врачом.

Тропическая малярия способна привести к смерти менее чем за 48 часов после появления первых симптомов, и чем точнее вы будете выполнять правила профилактики малярии, тем меньше вероятность заболеть этой болезнью!

Источник: [https://www.rospotrebнадzor.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=17349](https://www.rospotrebнадzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=17349)