

Иммунологическая эффективность и безопасность новой пневмококковой полисахаридной конъюгированной тринадцативалентной вакцины при иммунизации взрослых и детей (результаты клинических исследований в Российской Федерации)

И. В. Фельдблюм^{*1}, М. Х. Алыева¹, А. В. Бикмиева¹, В. В. Романенко², О. А. Рычкова³, А. Н. Галустян⁴

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

²МАУ «Детская городская клиническая больница № 11», г. Екатеринбург

³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

⁴ООО «Медицинские технологии», Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Необходимость создания отечественной пневмококковой поливалентной вакцины является одним из основных направлений «Стратегии развития вакцинопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года». **Цель.** Оценка иммунологической эффективности и безопасности Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной при иммунизации взрослых и детей в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Иммунологическая эффективность и безопасность Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной (ПКВ13) были изучены в проспективном сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах у взрослых добровольцев в возрасте от 18 до 65 лет и многоцентровом открытом сравнительном исследовании в параллельных группах у детей раннего возраста. В рамках клинического исследования взрослых 60 добровольцев были рандомизированы в две группы по схеме 1:1 (группа I, n = 30; группа II, n = 30). Клиническое исследование ревакцинации у детей включало 119 участников в возрасте 15 месяцев, которые были распределены по схеме 1:1:1 (группа I, n = 39; группа II, n = 40; группа III, n = 40). Референтная вакцина в обоих исследованиях – Превенар®13 (Пфайзер Инк., США). **Результаты исследования.** Клиническое исследование у взрослых показало отсутствие статистически значимой разницы между исследуемыми группами по результатам первичных (доле добровольцев с концентрацией серотип-специфических IgG к каждому из 13 серотипов пневмококка равной или превышающей уровень 0,35 мкг/мл ($p > 0,039$) до вакцинации и через 4 недели после вакцинации) и вторичных критериев оценки эффективности. Таким образом, доказана сопоставимость иммуногенности ПКВ13 с препаратом сравнения Превенар®13 при однократном внутримышечном введении здоровым добровольцам в возрасте 18–65 лет. Безопасность в обеих группах была также сопоставима, зарегистрировано 15 местных реакций, в том числе 7 НЯ у добровольцев группы I, получивших исследуемый препарат, и 8 НЯ у добровольцев группы сравнения. Статистически значимых различий в частоте зарегистрированных НЯ между группами не выявлено. Аналогичные результаты получены и при иммунизации детей. Для всех 13 серотипов новой ПКВ13 в отношении референтного препарата как первичные, так и вторичные критерии оценки иммуногенности при ревакцинации детей достигнуты (Difference $\leq 10\%$, соотношения СГК и СГТ $\geq 0,5$, соответственно), что доказывает не меньшую эффективность Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной по сравнению с референтной вакциной Превенар®13. В ходе проведения клинического исследования у детей всего было зарегистрировано 27 НЯ, которые имели связь с введением вакцин и были представлены местными и системными реакциями (5 НЯ у участников исследования из группы I (5/39) 12,8%, 18 НЯ у участников исследования из группы II (18/40) 45,0% и 4 НЯ у участников исследования из группы III (4/40) 10%). СНЯ в данном исследовании зарегистрировано не было. **Заключение.** Полученные результаты клинических исследований у детей и взрослых позволяют рекомендовать вакцину ПНЕМОТЕКС® для иммунизации с целью профилактики

* Для переписки: Фельдблюм Ирина Викторовна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, кафедра эпидемиологии. +7(342) 218-16-68, epidperm@mail.ru. ©Фельдблюм И. В. и др.

пневмококковой инфекции, как взрослых, так и детей по схеме 2+1 в рамках Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям Российской Федерации.

Ключевые слова: вакцина пневмококковая конъюгированная, безопасность, иммунологическая эффективность, взрослые, дети

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Фельдблюм И. В., Алыева М. Х., Бикмиева А. В. и др. Иммунологическая эффективность и безопасность новой пневмококковой полисахаридной конъюгированной тринадцативалентной вакцины при иммунизации взрослых и детей (результаты клинических исследований в Российской Федерации). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(5): 64–77. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-64-77>

Immunological Efficacy and Safety of a New Pneumococcal Polysaccharide Conjugated Thirteen-Valent Vaccine in the Immunization of Adults and Children (Results of Clinical Studies in the Russian Federation)

IV Feldblum^{*1}, MH Alyeva¹, AV Bikmieva¹, VV Romanenko², OA Rychkova³, AN Galustyan⁴

¹State Educational Institution of Higher Professional Education Perm State Medical University named after E.A. Wagner Ministry of Health of Russian Federation, Perm, Russia

²Municipal Autonomous Institution «Children's City Clinical Hospital No. 11», Yekaterinburg, Russia

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tyumen State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia

⁴LLC «Medical technologies», St. Petersburg, Russia

Abstract

Relevance. The need to create a domestic pneumococcal polyvalent vaccine is one of the main directions of the «Strategy for the development of vaccine prevention of infectious diseases for the period up to 2035». **Aim.** To evaluate the immunological efficacy and safety of the pneumococcal polysaccharide conjugate adsorbed thirteen-valent (PCV13) vaccine in the immunization of adults and children in the Russian Federation. **Materials and methods.** The immunological efficacy and safety of the pneumococcal polysaccharide conjugated adsorbed thirteen-valent vaccine were studied in a prospective comparative randomized double-blind study in parallel groups in adult volunteers aged 18 to 65 years and a multicenter open comparative study in parallel groups in young children. In a clinical study of adults, 60 volunteers were randomized into two groups according to the 1:1 scheme (group I, n = 30; group II, n = 30). A clinical study in children included 119 volunteers aged 15 months who were divided according to the 1:1:1 scheme (group I, n = 39; group II, n = 40; group III, n = 40). The reference vaccine in both studies is Prevenar® 13 (Pfizer Inc., USA). **Results.** A clinical study in adults showed no statistically significant difference between the study groups according to the results of primary (the proportion of volunteers whose concentration of serotype-specific IgG to each of the 13 pneumococcal serotypes is equal to or exceeds the level of 0.35 mcg/ml ($p > 0.039$) before vaccination and 4 weeks after vaccination) and secondary criteria for evaluating effectiveness. Thus, the results obtained indicate a comparable level of immunogenicity of PCV13 with the comparison drug Prevenar®13 with a single intramuscular injection to healthy volunteers aged 18–65 years. Safety in both groups was comparable, 15 local reactions were registered, including 7 in group I volunteers who received the test drug, and 8 in comparison group volunteers. There were no statistically significant differences in the frequency of registered adverse events between the groups. Similar results were obtained with the immunization of children. For all 13 serotypes of the new PCV13 in relation to the reference drug, both primary and secondary criteria for assessing immunogenicity during immunization of children have been achieved (Difference $\leq 10\%$ and GMC and GMT Ratio ≥ 0.5 , respectively), which proves no less effectiveness of the pneumococcal polysaccharide conjugated adsorbed thirteen-valent vaccine compared with the reference vaccine Prevenar® 13. During the clinical study, a total of 27 adverse events were registered in children, which were associated with the introduction of vaccines and were represented by local and systemic reactions (5 AEs in study participants from group I (5/39) 12.80%, 18 AEs in study participants from group II (18/40) 45.0% and 4 AEs in study participants from group III (4/40) 10%). No SAEs were registered in this study. **Conclusion.** The obtained results of the researches in children and adults allow us to recommend the preparation pneumococcal polysaccharide conjugate adsorbed thirteen-valent vaccine for immunization in order to prevent pneumococcal infection, both adults and children according to the 2+1 scheme within the National vaccination schedule and the calendar of preventive vaccinations according to epidemic indications of the Russian Federation.

Keywords: pneumococcal conjugate vaccine, safety, immunological efficacy, adults, children

No conflict of interest to declare.

For citation: Feldblum IV, Alyeva MH, Bikmieva AV, et al. Immunological efficacy and safety of a new pneumococcal polysaccharide conjugated thirteen-valent vaccine in the immunization of adults and children (results of clinical studies in the Russian Federation). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(5): 64–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-64-77>

* For correspondence: Feldblum Irina V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Hygiene of State Educational Institution of Higher Professional Education Perm State Medical University named after E.A. Wagner Ministry of Health of Russian Federation, 26, Petropavlovskaya st., Perm, 614000, Russia., Department of Epidemiology. +7(342) 218-16-68, epidperm@mail.ru. ©Feldblum IV, et al.

Введение

Инфекционные заболевания, вызываемые пневмококком, являются глобальной проблемой ввиду широкой распространенности и высокого патогенного потенциала *Streptococcus pneumoniae*. Данный микроорганизм присутствует в носоглотке 40–60% детей и 5–30% взрослых [1–3]. В качестве пускового фактора развития пневмококковых заболеваний обычно выступает острая респираторная вирусная инфекция. Поражение вирусом эпителия дыхательных путей способствует интенсивной колонизации и инвазии бактерий, в том числе их аспирации в альвеолы [4]. Распространение *S. pneumoniae* в пределах дыхательных путей приводит к развитию неинвазивных (поверхностных) воспалительных заболеваний – синусита, среднего отита, конъюнктивита, острого бронхита, внебольничной (небактериальной) пневмонии. Инвазивными пневмококковыми заболеваниями являются менингит, пневмония с бактериемией, септицемия, эндокардит, артрит и другие. Инвазивные инфекции отличаются высокой летальностью и большим количеством осложнений [5,6]. В структуре причин инвалидности населения РФ приоритетные ранговые места занимают пневмококковая и менингококковая инфекции [7–9].

К наиболее распространенным формам пневмококковой инфекции относятся пневмония, менингит и острый средний отит [6,10].

Заболеваемость внебольничной пневмонией в РФ в последнее десятилетие сохраняет тенденцию к росту и является одной из основных причин, определяющих летальность при инфекционных заболеваниях: 50,4% у взрослых и 35% у детей [8].

Заболеваемость пневмококковым менингитом в РФ также характеризуется тенденцией к росту. По данным Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами, пневмококковый менингит составляет 27% от числа гнойных бактериальных менингитов. В возрастной структуре заболевших преобладают дети до 5 лет. Летальность колеблется от 22% до 32%. Наибольшее число летальных исходов отмечается среди лиц старше 65 лет [7,11].

Пневмококк играет лидирующую роль и в этиологии острого среднего отита, вызывая от 30 до 50% случаев данного заболевания [12]. Более половины заболевших – дети в возрасте до 5 лет, у которых довольно часто наблюдается хронизация инфекционного процесса с последующим снижением и/или потерей слуха [13,14].

Таким образом, высокая распространенность пневмококковой инфекции среди населения, многообразие клинических форм, высокий уровень инвалидизации и летальности в сочетании с отсутствием возможности эффективного воздействия на источник возбудителя инфекции в силу широкого распространения носительства, а также неконтролируемость путей передачи обусловили

значимость вакцинопрофилактики в борьбе с этой инфекцией.

В настоящее время к применению разрешены два типа пневмококковых вакцин (ПКВ): полисахаридные и конъюгированные [15]. Данные препараты характеризуются высоким профилем безопасности и иммуногенности [16]. ПКВ эффективна и безопасна при использовании среди людей различных возрастных групп, а также широкого круга пациентов, страдающих различными хроническими заболеваниями. Для специфической профилактики пневмококковой инфекции у детей используются конъюгированные вакцины, которые обладают рядом важных преимуществ перед полисахаридными: иммуногенность при вакцинации детей раннего возраста (до двух лет), выработка Т-клеточного иммунного ответа, элиминация носительства, формирование эффекта популяционного иммунитета среди невакцинированных лиц [17,6,15]. Иммунопрофилактика взрослым проводится как конъюгированными, так и полисахаридными вакцинами [17,15].

В современных условиях специфическая профилактика пневмококковой инфекции рассматривается не только как средство снижения заболеваемости и смертности, но и как элемент стратегии по снижению резистентности пневмококка к антибактериальным препаратам [18–22].

Плановая вакцинация детей и вакцинация взрослых из групп риска против пневмококковой инфекции в нашей стране началась в 2014 г. с применением ПКВ13 [6,23,24]. До этого в отдельных регионах проводилась селективная иммунизация детей и взрослых с применением ПКВ13, ПКВ7 и ППСВ23. Эффективность пневмококковой вакцинации многократно доказана на примере разных стран и наиболее выражена в снижении показателей заболеваемости инвазивными инфекциями – менингитом и септициемией – вакцинированных [25–27]. Также среди привитого населения снижается заболеваемость средним отитом, пневмонией, уменьшается распространенность носительства *S. pneumoniae* [28–29]. Так, по данным проекта по оценке смены и распространения серотипов возбудителя пневмококковой инфекции (PSERENADE), на основании эпидемиологического надзора на 44 территориях по всему миру установлено, что плановая иммунизация младенцев конъюгированной ПКВ привела к снижению заболеваемости инвазивной пневмококковой инфекцией на 85% среди детей и взрослых всех возрастов через 6 лет после внедрения [30].

В свете вышеизложенного и в соответствии с основными направлениями принятой в Российской Федерации «Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года» наличие отечественной пневмококковой вакцины, производимой на территории страны, стратегически важно для бесперебойного

обеспечения доступности населения иммунобиологическими лекарственными препаратами.

Российская биофармацевтическая компания Нанолек совместно с компанией SK bioscience (Южная Корея) осуществляют проект производства конъюгированной пневмококковой вакцины, который будет реализован на биомедицинском комплексе (БМК) Нанолек, расположенном в Кировской области, полностью сертифицированном по международным стандартам GMP (Надлежащая производственная практика) и ISO (Международная Организация по Стандартизации). В 2022 г. завершен процесс проработки технологии производства пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной вакцины (ПКВ13) на БМК Нанолек. Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная тринадцативалентная зарегистрирована в РФ под торговым наименованием ПНЕМОТЕКС® (РУ ЛП-007205).

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная тринадцативалентная прошла полный объем необходимых исследований, включающих доклинические исследования (ДКИ) и клинические исследования (КИ) I–III фазы. Двойное слепое исследование III фазы по оценке иммуногенности и безопасности вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной у взрослых 50 лет и старше, ранее не получавших пневмококковую вакцину, проходило в 2014 г., включало 750 добровольцев из 14 исследовательских центров Южной Кореи. По результатам исследования была доказана сопоставимость эффективности Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной тринадцативалентной с вакциной ППВ23 (Вакцина пневмококковая, поливалентная, Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) – референтная вакцина, при соизмеримой частоте нежелательных явлений между группами.

Далее вакцина в 2015 г. изучалась в детской популяции. Было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование фазы III по оценке иммуногенности и безопасности вакцины на базе 16 исследовательских центров Южной Кореи и трёх – на Филиппинах. В исследование было включено 534 ребенка в возрасте от 1,5 до 12 месяцев, которых прививали по схеме 3+1. В качестве референтного препарата использовалась вакцина Превенар®13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная, Пфайзер Инк, США). В результате доказана не меньшая эффективность ПКВ13 по сравнению с вакциной Превенар®13 с сопоставимой иммуногенностью и активностью в отношении формирования функциональных антител, при этом по параметрам безопасности вакцины были сходными [31,32].

Цель настоящего исследования – оценка иммунологической эффективности и безопасности Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной при иммунизации взрослых и детей в Российской Федерации.

Материалы и методы

Иммунологическая эффективность и безопасность Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной были изучены в проспективном сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах у взрослых добровольцев в возрасте от 18 до 65 лет и многоцентровом открытом сравнительном исследовании в параллельных группах детей раннего возраста.

Исследуемая Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная тринадцативалентная (исследуемый препарат, ИП) представляет собой гомогенную суспензию для внутримышечного введения, содержащую капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM197 и адсорбированные на алюминия фосфате. Референтная вакцина (препарат сравнения, ПС) в обоих исследованиях – Превенар®13 (Пфайзер Инк., США).

Клинические исследования с участием взрослых и детей проводились в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации (2013 г.), трёхсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике и регламентировались действующим законодательством РФ. Все субъекты исследования были застрахованы в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Клиническое исследование с участием взрослых проводилось на базе ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России и включало 60 добровольцев в возрасте от 18 до 65 лет, соответствовавших требованию протокола по критериям включения и исключения, которые в соотношении 1:1 были распределены на две группы. Добровольцам из группы I была введена ПКВ13 однократно, внутримышечно в объеме 0,5 мл; добровольцам из группы II – вакцина Превенар®13, однократно, внутримышечно в объеме 0,5 мл.

С целью оценки эффективности (иммуногенности) ПКВ13 определяли уровень специфических антител в сыворотках крови добровольцев до и на 28-й день после вакцинации.

Концентрацию серотип-специфических IgG определяли методом серотип специфического ИФА (PnPs ELISA) для антигенов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F. Величину титра серотип-специфических функциональных антител в опсонофагоцитарной реакции устанавливали методом МОРА (Мультиплексный анализ

опсонизации – Multiplexed opsonization assay). Уровни специфических антитоксических антител к дифтерийному анатоксину определяли методом ИФА с использованием стандартизованных тест-систем.

Иммуногенность устанавливали по первичному критерию оценки иммуногенности – доли добровольцев, у которых концентрация серотип-специфических IgG к 13 капсулярным антигенам пневмококка равна или превышает уровень в 0,35 мкг/мл через 4 недели после вакцинации и вторичным критериям – по среднему геометрическому значению концентрации серотип-специфических иммуноглобулинов класса G (СГК IgG) к 13 капсулярным антигенам пневмококка через 4 недели после вакцинации; по среднему геометрическому значению титров (СГТ) серотип-специфических функциональных антител к 13 капсулярным антигенам пневмококка в опсонофагоцитарной реакции (ОФР) через 4 недели после вакцинации; по доле добровольцев, у которых титр серотип-специфических функциональных антител в ОФР равен или превышает уровень 1:8 через 4 недели после вакцинации; по уровню специфических антитоксических антител к дифтерийному анатоксину через 4 недели после вакцинации.

Изучение иммуногенности в отношении дифтерии в данном клиническом исследовании обусловлено тем, что в качестве белка-носителя для полисахаридов в вакцинах используется белок CRM197, антитела к которому, возможно, обеспечивают гуморальный иммунитет против дифтерии. Белок CRM197, подобно дифтерийному токсину, представляет собой одну полипептидную цепь из 535 аминокислот (58,4 кДа), состоящую из двух субъединиц (связанных дисульфидными мостиками). CRM197 является нетоксичным производным дифтерийного токсина и характеризуется одной мутацией, а именно, заменой глицина на глутаминовую кислоту в положении 52. Имеются данные, что по сравнению с анатоксином столбняка подавление иммунного ответа, вызванное носителями, меньше, особенно когда существует много отдельных полисахаридов, связанных с одним и тем же белком-носителем. Учитывая, что этот белок является иммуногеном, а также потенциальный положительный эффект иммунизации указанным белком в ходе вакцинации пневмококковыми вакцинами (включая бустер-эффект у лиц, предварительно вакцинированных против дифтерии), в ходе исследования была проведена оценка возможного влияния вакцинации исследуемым препаратом и препаратом сравнения Превенар®13 на уровень антител к дифтерийному анатоксину, хотя не ожидалось, что увеличение концентрации антител окажется достаточным для того, чтобы заменить вакцинации/ревакцинации противодифтерийной вакциной.

Безопасность вакцин оценивалась по частоте и выраженности местных и системных реакций,

зафиксированных субъективно (данные дневников самонаблюдения, жалобы добровольцев) и объективно (физикальное обследование врачом-исследователем). Учитывались частота и выраженность нежелательных явлений/серьёзных нежелательных явлений (НЯ/СНЯ), проводился анализ клинически значимых отклонений от референсных значений показателей лабораторных и инструментальных исследований, жизненно-важных показателей и данных физикального обследования.

Клиническое исследование с участием детей было мультицентровым и проводилось на базе ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь; ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, г. Тюмень; ООО «Медицинские технологии», Санкт-Петербург; МАУ «Детская городская клиническая больница № 11», г. Екатеринбург и состояло из двух этапов: первичная двукратная вакцинация детей в возрасте 2 и 4,5 месяца и ревакцинация в возрасте 15 месяцев.

Критерии включения детей в исследование: здоровые (согласно рассмотрению медицинского анамнеза и данным физикального обследования) дети мужского или женского пола в возрасте 15 месяцев, привитые двукратно в рамках первичной вакцинации (2 и 4,5 мес.) вакциной для профилактики пневмококковых инфекций; не имеющие противопоказаний к проведению вакцинации; при наличии добровольно и собственноручно подписанной родителем/усыновителем ребёнка до выполнения любой из процедур исследования формы информированного согласия на участие в исследовании и способности родителей/усыновителей ребёнка выполнять требования протокола (посещение всех запланированных визитов, заполнение дневника наблюдения за ребёнком, возможность участия ребёнка в исследовании на всем его протяжении и т.п.).

В рамках данного исследования участники могли получать любые назначенные врачом препараты для лечения сопутствующих заболеваний, а также профилактические препараты, за исключением тех, которые могли затруднить интерпретацию полученных в ходе исследования данных.

Сопутствующая терапия (кроме запрещённых по Протоколу препаратов) по поводу острых заболеваний могла быть назначена и/или продолжена в соответствии с показаниями. Было разрешено использовать жаропонижающее средство (парацетамол, ибупрофен) при повышении температуры тела после вакцинации.

В ходе первого этапа исследования дети, не имеющие противопоказаний к проведению вакцинации согласно возрасту в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок (НКПП) РФ, могли быть привиты профилактическими прививками против дифтерии, коклюша (бесклеточный коклюшный компонент), столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции

(допускалось использовать для вакцинации комбинированные лекарственные препараты – Пентаксим®, Инфанрикс Гекса®). Введение инактивированных вакцин НКПП могло назначаться в один день с введением ИП/ПС различными шприцами в разные участки тела.

В многоцентровом открытом сравнительном исследовании ревакцинации детей раннего возраста принимало участие 119 детей, которые были разделены на три параллельные группы: группа I, n = 39; группа II, n = 40; группа III, n = 40. В группу I были включены дети, привитые в рамках первичной вакцинации первого этапа исследования двукратно в 2 и 4,5 месяца Вакциной пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной. Детям первой группы был введён ИП однократно внутримышечно в верхне-наружную поверхность средней трети бедра в объёме 0,5 мл (1 доза). В группу II – дети, привитые двукратно в рамках первичной иммунизации первого этапа исследования в 2 и 4,5 мес. препаратом Превенар®13. Детям второй группы был введён ПС однократно внутримышечно в верхне-наружную поверхность средней трети бедра в объёме 0,5 мл (1 доза). В группу III – дети, привитые двукратно в рамках первичной вакцинации в 2 и 4,5 мес. вакциной Превенар®13 в рамках рутинной практики. Детям третьей группы был введён ИП однократно внутримышечно в верхне-наружную поверхность средней трети бедра в объёме 0,5 мл (1 доза) (рис. 1).

В соответствии с планом статистического анализа для целей настоящего исследования оценивали

порог не меньшей иммуногенности (non-inferiority margin).

По первичному критерию оценки иммуногенности:

1. Различия $\leq 10\%$ – различия в долях участников, достигших концентрации антител не менее 0,35 мкг/мл для каждого серотипа через 30 дней после ревакцинации не более 10% при оценке по нижнему пределу 95% ДИ.

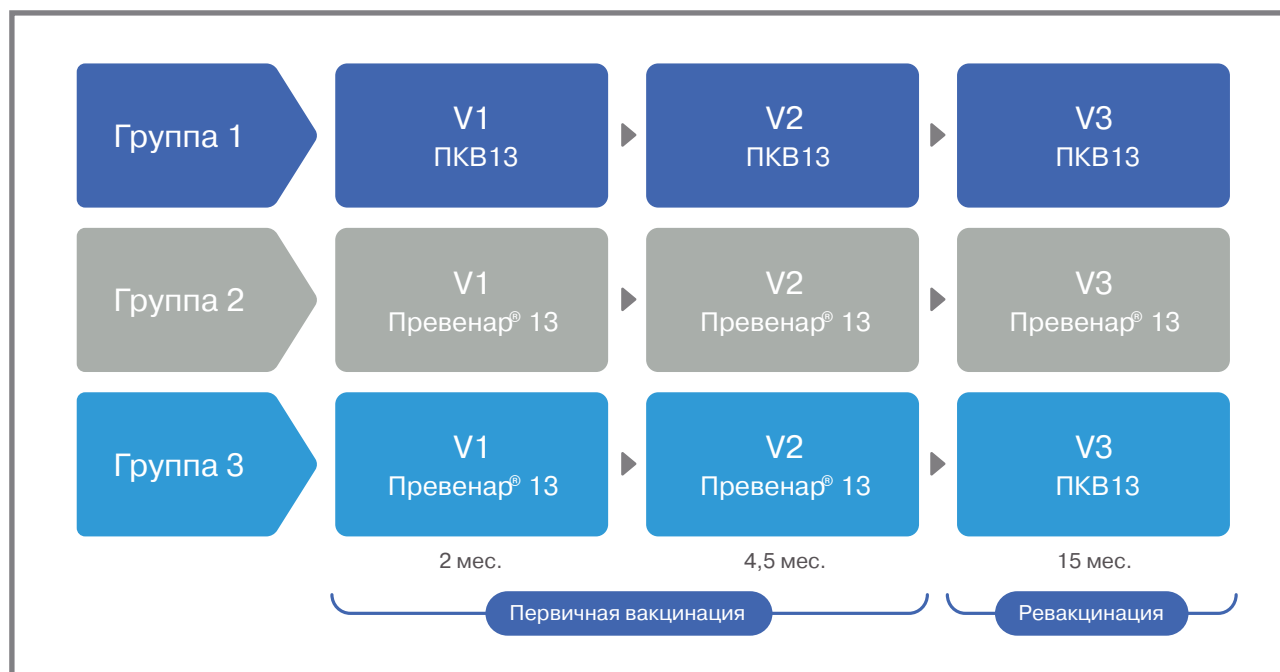
По вторичному критерию оценки иммуногенности:

1. Соотношение СГК $\geq 0,5$ – соотношение величин СГК IgG в сыворотках крови привитых ИП/ПС к 13 капсулярным антигенам пневмококка, определенных методом PnPs ELISA, через 30 дней после ревакцинации не менее 0,5 при оценке по нижней границе 95% ДИ.
2. Соотношение СГТ $\geq 0,5$ – соотношение величин СГТ серотип-специфических функциональных антител в сыворотках крови привитых ИП/ПС к 13 капсулярным антигенам пневмококка, определенных методом МОРА, через 30 дней после ревакцинации не менее 0,5 при оценке по нижней границе 95% ДИ.

Безопасность вакцин оценивалась по частоте и выраженности местных и системных реакций, зарегистрированных по субъективным (данные дневников наблюдения за ребёнком, зарегистрированные жалобы родителей/усыновителей ребёнка) и объективным (осмотр врачом-исследователем) данным в течение 7 дней после введения ИП/ПС; частоте и выраженности НЯ в течение 30 дней после введения каждой из вакцин;

Рисунок 1. Дизайн многоцентрового проспективного сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности вакцины для профилактики пневмококковых инфекций при проведении ревакцинации с участием здоровых детей

Figure 1. Design of a multicenter prospective comparative clinical study of the efficacy and safety of the vaccine for the prevention of pneumococcal infections during revaccination with healthy children



Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

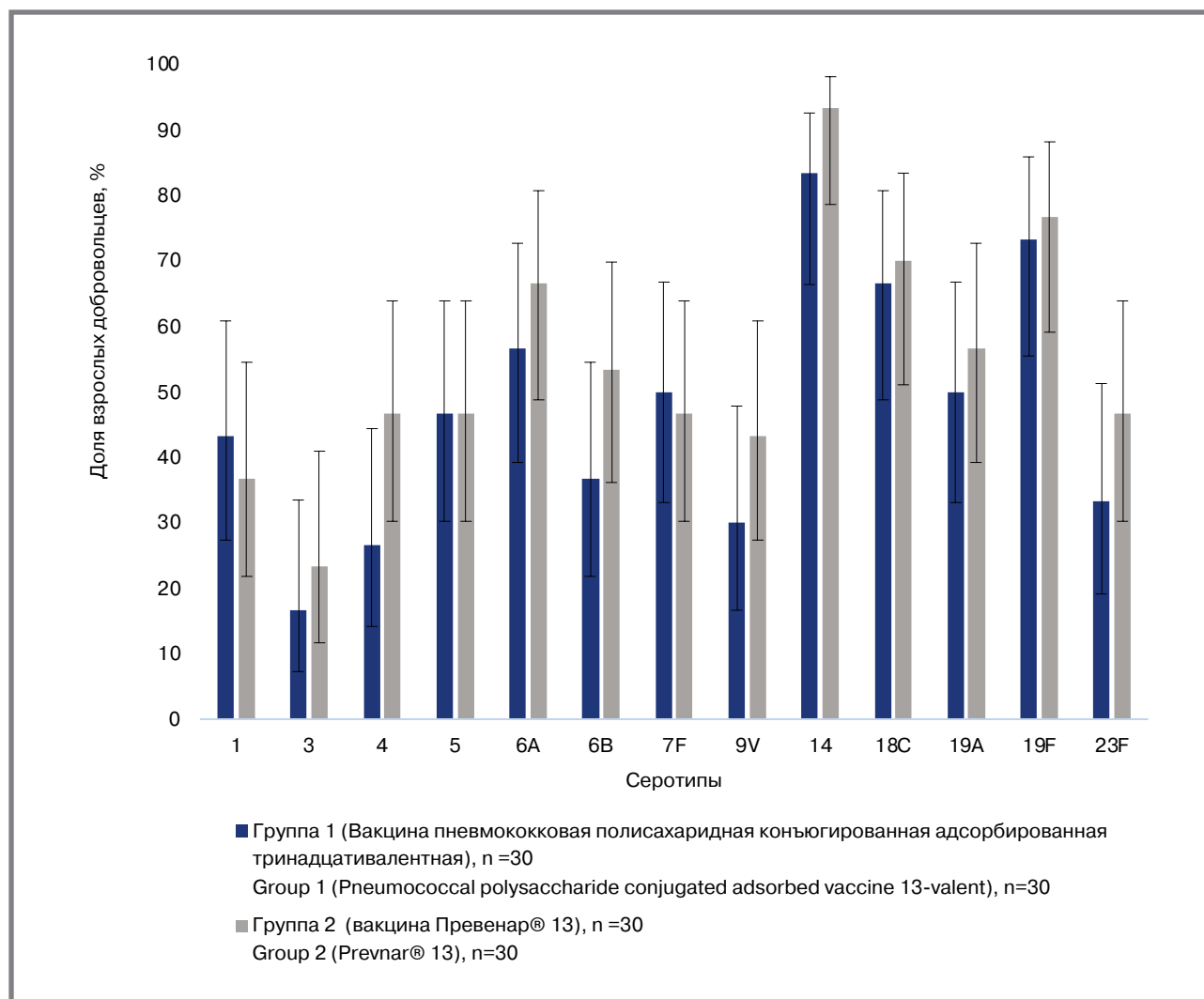
частоте СНЯ, связанных с применением препарата в каждой группе; доли участников с НЯ отдельно в каждой группе ревакцинации; доли участников, применявших в ходе исследования жаропонижающие препараты, и длительности применения жаропонижающих препаратов; частоте клинически значимых отклонений лабораторных показателей в обеих группах.

Статистическую обработку и оформление результатов исследования проводили с помощью пакета статистических программ MS EXCEL 2013 и NCSS 2021 Statistical Software. Демографические данные и клиничко-лабораторные характеристики оценивали у всех детей, включённых в исследование. Частоту развития местных и системных реакций, НЯ/СНЯ и других признаков в группах (частотный анализ) сравнивали с помощью критерия χ^2 с поправкой на правдоподобие. Для интерпретации основных лабораторных показателей, данных антропометрии и параметров оценки жизненно-важных показателей, полученных в ходе

исследования, использовали описательную статистику. Величины подобных показателей представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения, стандартной ошибки среднего, верхнего и нижнего пределов доверительных интервалов, медианы, минимального и максимального значений. Сравнение показателей лабораторных исследований, показателей антропометрии и параметров оценки жизненно-важных показателей между группами проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) или критерия Н-Краскела-Уоллиса в зависимости от типа распределения данных, оцененных с помощью критерия Шапиро-Уилка. При выявлении различий использовали уточняющие критерии Тьюки-Крамера и Z-тест Данна. Для анализа параметров оценки клинической значимости использовали точный критерий Фишера. При внутригрупповых исследованиях лабораторных показателей и показателей антропометрии использовали Т-критерий для зависимых выборок или критерий Вилкоксона,

Рисунок 2. Доля взрослых добровольцев, у которых концентрация серотип-специфических IgG к 13 капсульным антигенам пневмококка $\geq 0,35$ мкг/мл до вакцинации, % (95% ДИ)

Figure 2. Proportion of adult volunteers with serotype-specific IgG to 13 pneumococcal capsular antigens ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ before vaccination, % (95% CI)



в зависимости от типа распределения данных, оцененных с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для анализа параметров оценки клинической значимости использовали точный критерий Q-Кохрена. Сравнение параметров оценки жизненно-важных показателей внутри групп проводили с помощью критерия Q-Фридмана. Для анализа параметров оценки клинической значимости использовали точный критерий Q-Кохрена. Для сравнения исходных данных концентраций и титров серотип-специфических антител IgG использовали логарифмическое преобразование.

Результаты и обсуждение

Иммунизация взрослых

Для анализа первичного критерия иммуногенности (эффективности) вакцин проведена межгрупповая сравнительная оценка доли добровольцев, у которых концентрация серотип-специфических IgG к 13 капсулярным антигенам пневмококка $\geq 0,35$ мкг/мл через 4 недели после вакцинации (рис. 2, 3). После введения Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной

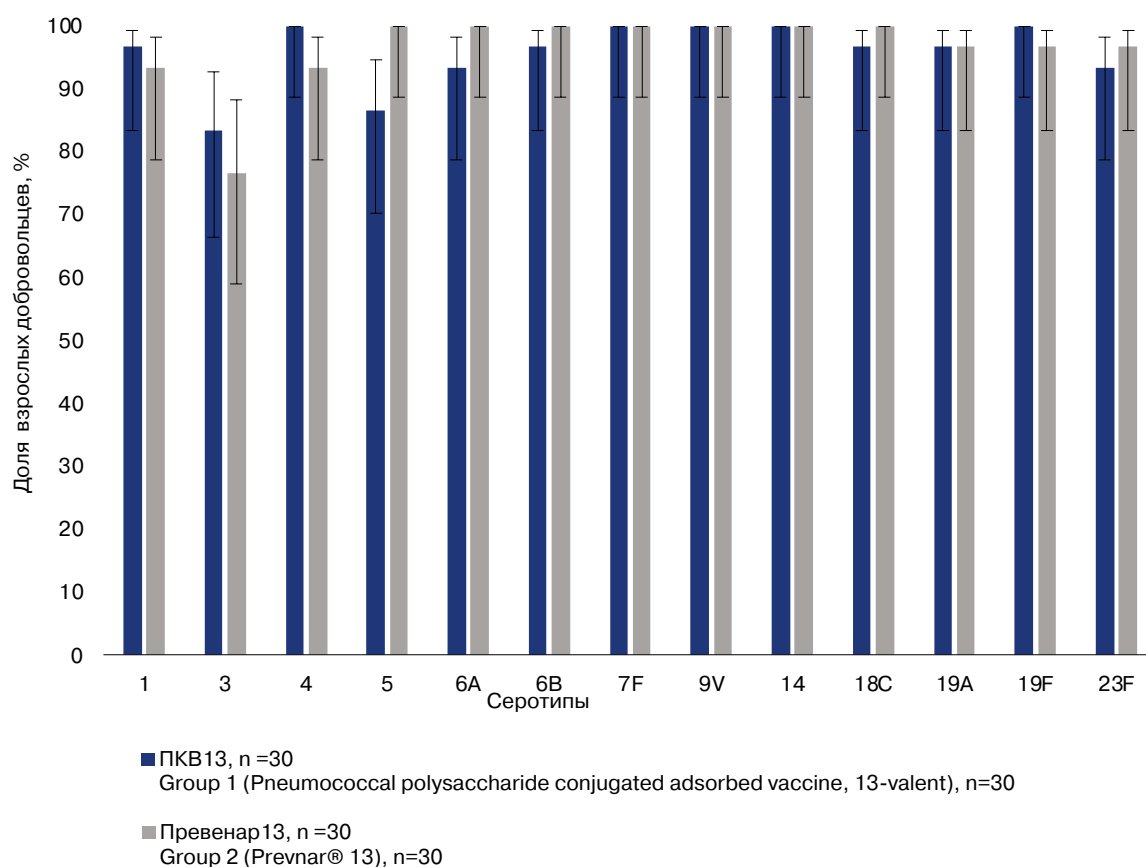
уровень серопротекции достигал 100% для серотипов 4, 7F, 9V, 14, 19F, для остальных серотипов – не менее 83%. Установлено отсутствие статистически значимых различий в уровне серопротекции между группами добровольцев. Концентрация серотип-специфических IgG к каждому из 13 серотипов пневмококка была равна или превышала 0,35 мкг/мл ($p > 0,039$) до вакцинации и через 4 недели после вакцинации.

В отношении вторичных критериев иммуногенности (титры серотип-специфических функциональных антител к каждому из 13 капсулярных антигенов пневмококка $\geq 1:8$ через 4 недели после вакцинации) выявлено отсутствие статистически значимых различий между группами I и II.

Также не было статистически значимых различий в значении СГК серотип-специфических иммуноглобулинов класса G и СГТ серотип-специфических функциональных антител для серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 23F. Для серотипа 19F значение СГК серотип-специфических иммуноглобулинов класса G в группе II превышало таковое значение в группе I и составило 15,52 и 8,39 мкг/мл соответственно. Также в группе II

Рисунок 3. Доля добровольцев, у которых концентрация серотип-специфических IgG к 13 капсулярным антигенам пневмококка $\geq 0,35$ мкг/мл через 4 недели после вакцинации, % (95%-й ДИ)

Figure 3. Proportion of volunteers with serotype-specific IgG to 13 pneumococcal capsular antigens ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$, 4 weeks after vaccination, % (95% CI)



для указанного серотипа было значимо выше значение СГТ серотип-специфических функциональных антител по сравнению с группой I. Значение СГТ серотип-специфических функциональных антител для серотипа 19F в группе I составило 1805,08, в группе II – 3430,12. Следует отметить, что, несмотря на указанные выше различия между группой I и II, количество добровольцев, имевших концентрацию серотип-специфических IgG $\geq 0,35$ мкг/мл было сопоставимо в исследуемых группах. В группе I доля серопозитивных по серотипу 19F добровольцев через 4 недели после вакцинации составила 100% (95% ДИ 88,65–100,00), в группе II – 96,67% (95% ДИ 83,33–99,41).

Различий между группами добровольцев по уровню специфических антитоксических антител к дифтерийному анатоксину через 4 недели после вакцинации не выявлено ($p = 0,82$). Различий в кратности увеличения уровня антител через 4 недели после вакцинации между исследуемыми группами также не выявлено ($p = 0,43$). Полученные в исследовании данные позволяют сделать вывод об отсутствии негативного влияния на уровень антител к дифтерийному анатоксину как у Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной, так и у вакцины Превенар®13.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о сопоставимом уровне иммуногенности (эффективности) Вакцины пневмококковой

полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной с препаратом сравнения Превенар®13 при однократном внутримышечном введении здоровым добровольцам в возрасте 18–65 лет.

По критериям безопасности вакцины также были сопоставимы. В ранний период поствакцинального наблюдения (в течение 2 часов после иммунизации) объективно, при нахождении добровольцев под наблюдением в поликлинике, а также через 6 часов после иммунизации (по результатам телефонных разговоров врачей-исследователей с добровольцами) нежелательных явлений на введение препаратов выявлено не было. Добровольцы чувствовали себя хорошо, жалоб не предъявляли.

Всего за весь период поствакцинального наблюдения объективно на основании осмотров врачами-исследователями, а также субъективно, на основании анализа дневников самонаблюдения зарегистрировано 19 НЯ у 16 добровольцев, которые были расценены врачами-исследователями как поствакцинальные реакции разной степени выраженности. У добровольцев, которым вводился исследуемый препарат, зарегистрировано 9 НЯ (у 8 человек), у добровольцев, которым вводился Превенар®13 – 10 НЯ (у 8 человек). Суммарные данные о количестве добровольцев, у которых были зарегистрированы местные и системные НЯ и степень их выраженности, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Количество взрослых добровольцев, у которых были зарегистрированы местные и системные НЯ в течение первых 7 суток наблюдения после вакцинации

Table 1. Number of adult volunteers who had local and systemic AEs during the first 7 days of observation after vaccination

Характер НЯ Characteristic of AE	Степень выраженности Intensity	Количество добровольцев, у которых были зарегистрированы НЯ Number of volunteers with reported AEs				χ^2
		Группа 1 Group 1 (n=30)		Группа 2 Group 2 (n=30)		
		Абс. Abs.	%±m	Абс. Abs.	%±m	
Местные Реакции Local reactions	Отсутствует Absence	23	76.7±7.72	22	73.3± 8.07	0.08 p=0.76
	Слабая Mild	7	23.3±7.72	8	26.7±8.07	
	Средняя Moderate	0	0.0	0	0.0	-
	Сильная Severe	0	0.0	0	0.0	-
Системные реакции Systemic reactions	Отсутствует Absence	28	93.3±4.56	28	93.3±4.56	-
	Слабая Mild	0	0.0	0	0.0	-
	Средняя Moderate	2	6.7±4.56	1	3.3±3.28	-
	Сильная Severe	0	0.0	1	3.3±3.28	-

Всего зарегистрировано 15 местных реакций (болезненность, отёк, гиперемия в месте введения препарата), в том числе 7 НЯ у добровольцев группы I и 8 НЯ у добровольцев группы II. Все местные поствакцинальные реакции характеризовались слабой степенью выраженности, прошли самостоятельно без применения корригирующей терапии.

Зарегистрированы 4 системных НЯ, проявлявшихся повышением температуры тела: 2 НЯ средней степени выраженности у добровольцев группы I и 2 НЯ (средней и сильной степени выраженности) у добровольцев группы II. Добровольцу группы II, имевшему сильную системную реакцию (повышение температуры тела до 38,7 °C), потребовалось применение корригирующей терапии для нормализации температуры тела (приём парацетамола внутрь двукратно в разовой дозе 500 мг).

Остальные системные поствакцинальные реакции прошли самостоятельно без применения корригирующей терапии.

Статистически значимых различий в частоте зарегистрированных поствакцинальных реакций между группами не выявлено.

Анализ влияния введения вакцины на показатели клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи показал, что лабораторные показатели, регистрируемые в динамике наблюдения, колебались в пределах физиологической нормы, существенного отклонения от фоновых значений не отмечено.

Аллергизирующих свойств у ПКВ13 не выявлено – показатели сывороточного IgE не претерпевали значительных изменений в динамике наблюдения.

Результаты проведённых лабораторных исследований подтвердили, что введение исследуемой вакцины не оказывает негативного влияния на основные показатели клинического и биохимического анализов крови и общего анализа мочи.

Отрицательной динамики показателей жизненно-важных функций и ЭКГ в течение 28 дней наблюдения после вакцинации, как в группе назначения исследуемой вакцины, так и в группе препарата сравнения не выявлено.

Таким образом, по результатам исследования Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной при однократном внутримышечном введении здоровым добровольцам в возрасте 18–65 лет можно сделать вывод о ее сопоставимости по параметрам иммуногенности и безопасности с вакциной Превенар®13.

Иммунизация детей

В ходе оценки иммуногенности Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной и референтной вакцины установлено, что исходные концентрации серотип-специфических IgG к каждому

из 13 серотипов пневмококка в исследуемых группах были сопоставимы ($p > 0,05$).

Для групп сравнения I и II достигнут порог не меньшей иммуногенности в 10% при оценке первичной конечной точки – доли участников с концентрацией антител не менее 0,35 мкг/мл для каждого серотипа через 30 дней после ревакцинации ИП/ПС по нижнему пределу 95% ДИ. По серотипам 5, 9V, 14, 19A доли участников с концентрацией антигенов равной или превышающей 0,35 мкг/мл в группе I превосходили таковые в группе II более чем на 10%. Для групп сравнения III и II (ИП/ПС) также достигнут порог не меньшей иммуногенности в 10% по первичной конечной точке. По серотипам 1, 3, 4, 9V, 14, 19A, 19F доли участников исследования с концентрацией антигенов равной или превышающей 0,35 мкг/мл в группе III были выше таковых, чем в группе II, более чем на 10% (рис. 4).

В ходе клинического многоцентрового открытого сравнительного исследования доказано, что проведение иммунизации детей пневмококковыми вакцинами по регламентированной НКПП РФ схеме 2+1 позволяет достичь необходимого иммунного ответа и обеспечивает не меньшую эффективность для всех 13 серотипов Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной в отношении референтного препарата Превенар® 13 по первичному критерию оценки иммуногенности.

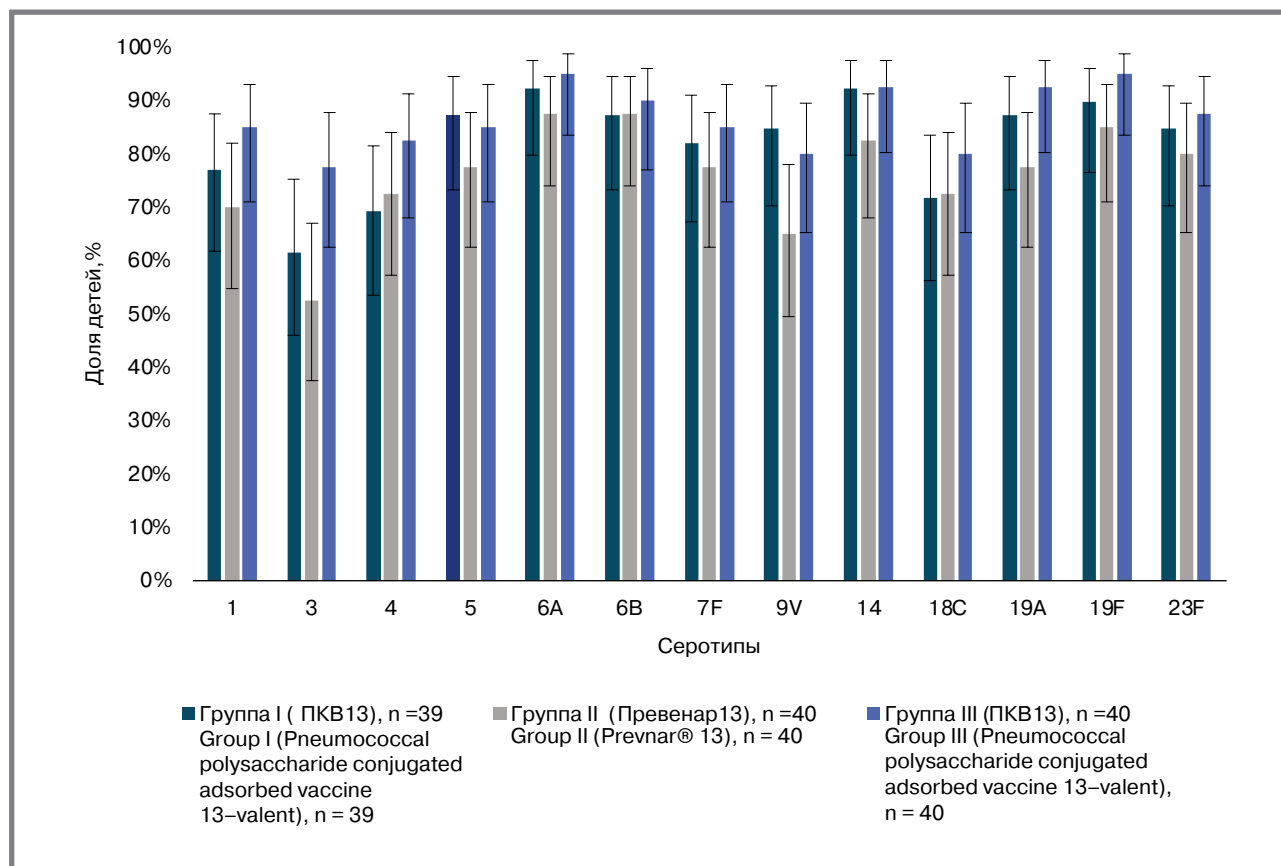
Анализ данных по соотношению СГК IgG в сыворотках крови к 13 капсулярным антигенам пневмококка через 30 дней после бустерной вакцинации при оценке по нижней границе 95% ДИ показал, что соотношение СГК IgG между группами I и II по всем серотипам находилось выше границы не меньшей эффективности (0,5), заданной протоколом настоящего исследования, и укладывалось в диапазон от 0,832 (для серотипа 19F) до 1,746 (для серотипа 14).

Соотношение СГК IgG между группами III и II (ИП/ПС) по всем серотипам также находилось выше границы не меньшей эффективности (0,5), заданной протоколом настоящего исследования, и было в диапазоне от 1,011 (для серотипа 19F) до 1,997 (для серотипа 14).

Анализ данных по соотношению СГТ серотип-специфических функциональных антител в сыворотках крови к 13 капсулярным антигенам пневмококка через 30 дней после бустерной вакцинации при оценке по нижней границе 95% ДИ показал, что соотношение СГТ IgG между группами I и II по всем серотипам находилось выше границы не меньшей эффективности (0,5), заданной протоколом настоящего исследования и было в диапазоне от 0,600 (для серотипа 23F) до 1,460 (для серотипа 5).

Соотношение СГТ IgG в сыворотках крови к 13 капсулярным антигенам пневмококка через 30 дней после бустерной вакцинации при оценке

Рисунок 4. Доля детей с концентрацией IgG $\geq 0,35$ мкг/мл, % (95% ДИ) через 4 недели после вакцинации
Figure 4. Proportion of children with IgG concentration ≥ 0.35 μ g/mL, % (95% CI), 4 weeks after vaccination



по нижней границе 95% ДИ показал, что соотношение между группами III и II (ИП/ПС) по всем серотипам также находилось выше границы не меньшей эффективности (0,5), заданной протоколом настоящего исследования и было в диапазоне от 0,790 (для серотипа 9V) до 2,150 (для серотипа 6A).

Таким образом, для всех 13 серотипов ПКВ13 в отношении референтного препарата вторичные критерии оценки иммуногенности достигнуты (Соотношение СГК $\geq 0,5$ и Соотношение СГТ $\geq 0,5$).

Оценка других показателей иммунного ответа методами PnPs ELISA и МОРА до и через 30 дней после ревакцинации доказала иммуностимулирующее сопоставимое действие ИП/ПС. Прирост серотип-специфических иммуноглобулинов класса G и серотип-специфических функциональных антител наблюдали для всех 13 серотипов во всех изученных группах привитых, что свидетельствует о высокой иммуногенности препаратов и их потенциальной эффективности в отношении пневмококковой инфекции (рис. 5).

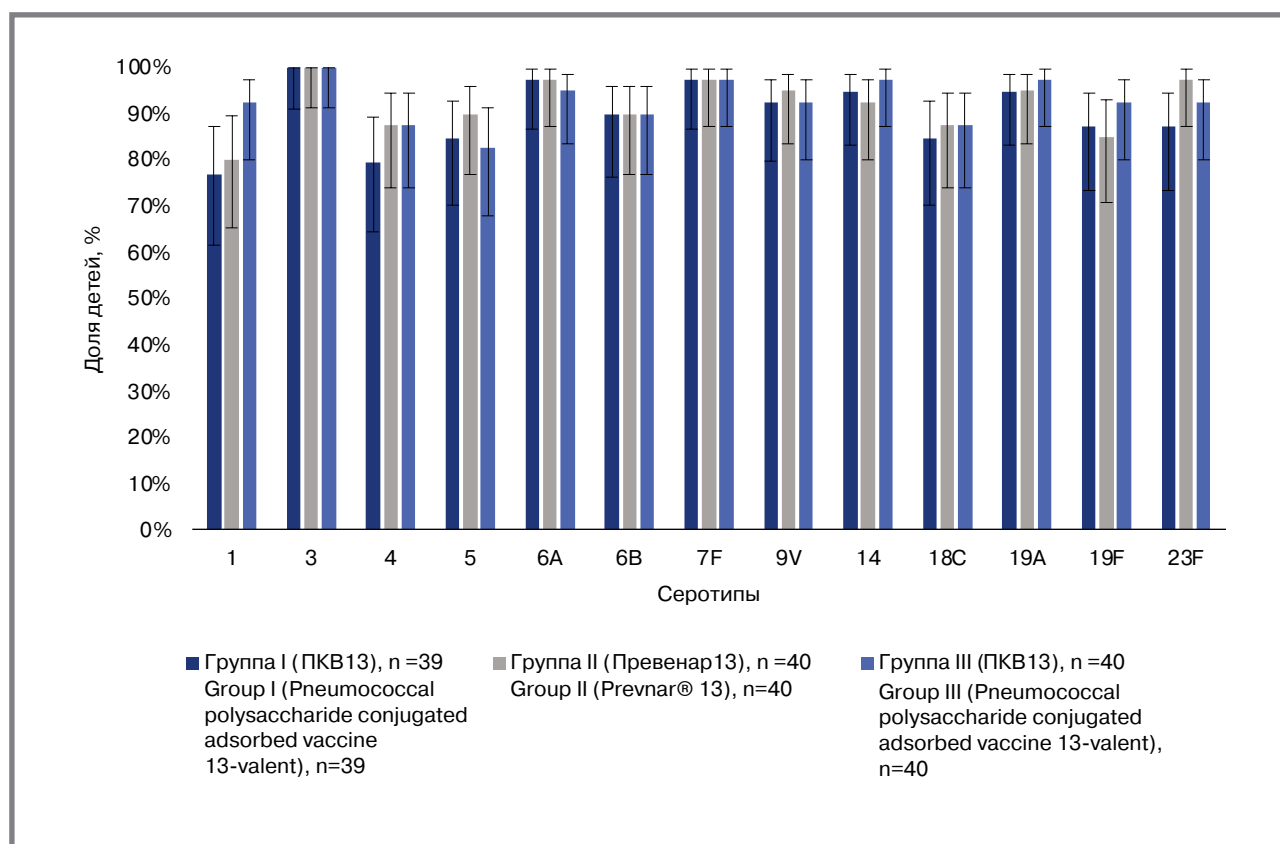
Результаты исследования в отношении вторичных критериев оценки эффективности свидетельствуют о не меньшей эффективности исследуемого препарата в отношении референтного препарата после проведения бустерной вакцинации по схеме 2+1 для обеспечения наиболее полноценного

и выраженного иммунного ответа в отношении каждого из серотипов, входящих в состав пневмококковых вакцин.

В ходе исследования всего было зарегистрировано 56 нежелательных явлений (НЯ) у 26 участников. Связь с введением ИП/ПС имели 27 НЯ, представленные местными и системными реакциями (5 НЯ в группе I – 5/39 (12,8%), 18 НЯ в группе II – 18/40 (45,0%) и 4 НЯ в группе III – 4/40 (10%).

В течение 30 дней поствакцинального периода частота и выраженность НЯ в группе I отмечена у 25,64% детей (10/39), включая 8 НЯ легкой степени тяжести (8/39 – 10,52%) и 2 НЯ средней степени тяжести (2/39 – 5,12%); соответственно в группе II – у 87,50% детей (35/40), включая 25 НЯ легкой степени тяжести (25/40 – 62,50%) и 9 НЯ средней степени тяжести (9/40 – 22,50%); в группе III – у 27,50% детей (11/40), включая 11 НЯ легкой степени тяжести (11/40 – 27,50%).

При статистической обработке данных с использованием критерия χ^2 с поправкой на правдоподобность установлены статистически значимые различия между группами II и I, III по частоте развития НЯ, связанных с введением ИП/ПС, – НЯ легкой ($\chi^2 = 8,662$, $p = 0,013$) и средней степеней тяжести ($\chi^2 = 6,176$, $p = 0,046$), а также не связанных с введением ИП/ПС НЯ средней степени тяжести ($\chi^2 = 8,098$, $p = 0,017$). Выявлены также статистически значимые различия между группами

Рисунок 5. Доля детей с титром серотип-специфических функциональных антител $\geq 1:8$ в % через 4 недели после вакцинации**Figure 5. Proportion of children with a serotype-specific functional antibody titer $\geq 1:8$ in %, 4 weeks after vaccination**

II и I, III по общему количеству НЯ, связанных с ИП/ПС ($\chi^2 = 16,518$, $p = 0,000$) и не связанных с ИП/ПС ($\chi^2 = 10,645$, $p = 0,005$), а также по суммарной оценке степени тяжести НЯ ($\chi^2 = 42,959$, $p = 0,000$).

Серьёзных нежелательных явлений в данном исследовании зарегистрировано не было.

В группе I доля участников с НЯ составила 12,8% (5 детей с 10 НЯ из 39 участников), в группе II – 40% (16 детей с 35 НЯ из 40 участников), в группе III – 12,5% (5 детей с 11 НЯ из 40 участников). Доля участников с НЯ в группах I и III, привитых Вакциной пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной, была достоверно меньше, чем в группе II, вакцинированных Превенар® 13 ($\chi^2 = 11,093$, $p = 0,004$).

На основании проведённого анализа продемонстрирована сопоставимость реактогенности вакцин по показателям: боль в месте инъекции при пальпации, гиперемия, отёчность. По параметру «инфильтрат» отмечено статистически значимое отличие. Данная местная нежелательная реакция возникала у 10% детей в группе II, что статистически значимо больше, чем показатели в группах I (2,56%) и III (0%), ($\chi^2 = 6,176$, $p = 0,046$), таким образом, отмечен благоприятный профиль безопасности по параметру «реактогенность» у Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной в сравнении с Превенар®13.

В группе I один из 39 участников нуждался в назначении жаропонижающего препарата, в группе II – 7 из 40 участников (17,5%), в группе III не отмечено назначение жаропонижающего препарата.

Оценка безопасности исследуемых препаратов по результатам лабораторных исследований крови и мочи выявила сопоставимость динамики лабораторных показателей и отсутствие патологических изменений, связанных с вакцинацией.

По данным физикального осмотра выявлено два клинически значимых отклонения при осмотре кожных покровов в группе II. По остальным органам и системам отклонений не зарегистрировано. Межгрупповой и внутригрупповой анализ продемонстрировал отсутствие значимых различий в частоте и динамике отклонений. Полученные в исследовании данные позволяют сделать вывод о сопоставимости влияния ИП/ПС на основные органы и системы организма.

В ходе исследования клинически значимых отклонений в показателях антропометрии не выявлено.

Результаты оценки безопасности настоящего клинического исследования ревакцинации детей свидетельствуют о сопоставимости Вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной тринадцативалентной и препарата сравнения Превенар®13 по заявленным параметрам.

Таким образом, в ходе клинического исследования III фазы бустерной вакцинации у детей в возрасте 15 месяцев, которые получили две дозы первичной вакцинации, была доказана эффективность и безопасность ПКВ13 для профилактики пневмококковых инфекционных заболеваний.

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная тринадцативалентная может быть использована для профилактики пневмококковой инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae* CDC. Доступно на: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/streptococcus--pneumoniae.html> (accession: 08.07.2021).

может применяться не только в рамках первичной вакцинации и ревакцинации, но и для завершения курса прививок, начатого другой пневмококковой вакциной, в частности в рамках сочетанного применения с препаратом Превенар®13.

Полученные результаты клинических исследований у детей и взрослых позволяют рекомендовать вакцину ПНЕМОТЕКС® для иммунизации с целью профилактики пневмококковой инфекции как у взрослых, так и у детей по схеме 2+1 в рамках Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям Российской Федерации.

Литература

- Regev-Yochay G., Raz M., Dagan R., et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis*. 2004;– Vol. 38 (5). P. 632–639. DOI: 10.1086/381547
- Kelly M. S., Surette M. G., Smieja M., et al. Pneumococcal colonization and the nasopharyngeal microbiota of children in Botswana. *Pediatr Infect Dis J*. 2018. Vol. 37 (11). P. 1176–1183. DOI: 10.1097/INF.0000000000002174
- Streptococcus pneumoniae*. CDC. Доступно на: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/streptococcus--pneumoniae.html> (accession: 08.07.2021).
- File, T. M. Jr. *Streptococcus pneumoniae* and community – acquired pneumonia: a cause for concern. *Am J Med*. 2004. Vol. 117, suppl 3A (3). P. 39S–50S. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.07.007
- Брико Н. И., Фельдблюм И. В., Бикмиева А. В. и др. Вакцинопрофилактика взрослого населения против пневмококковой инфекции. *Антибиотики и химиотерапия*. – 2019. Т. 64 (1–2). С. 37–43. DOI: 10.24411/0235W2990W2019W10007
- Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Брико Н. И. и др. Клинические рекомендации по профилактике пневмококковой инфекции у детей. Доступно на: [https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=download&md=341dee5ca0aaa123004b1790413d655e&cid=11&oid=197422](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=download&md=341dee5ca0aaa123004b1790413d655e&cid=11&oid=197422) (дата обращения: 08.07.2021).
- Белошицкий Г. В., Королева И. С., Королева М. А. Эпидемиологическая характеристика пневмококкового менингита в российской Федерации в 2019 году, Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика: материалы Российской научно-практической онлайн конференции (3–4 февраля, 2021 г.). Журнал инфектологии. 2021. Т. 13 (1), прил. 1. С. 16.
- Брико Н. И., Коршунов В. А., Ломоносов К. С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. – // Вестник РАМН. – 2021. – Т. 76 (1). – С. 28–42. DOI: 10.15690/vrnam1404
- Королева М. А., Грицай М. И., Королева И. С. Уровень и структура летальности при менингококковой инфекции в Российской Федерации. Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика: материалы Российской научно-практической онлайн конференции (3–4 февраля, 2021 г.). Журнал инфектологии. 2021. Т. 13 (1), прил. 1. С. 68.
- Backhaus E., Berg S., Andersson R., et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2016;16:367. DOI:10.1186/s12879-016-1648-2
- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) results. Washington: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2018. Доступно на: <http://ghdx.healthdata.org/gbdresults-tool> (accessed November 2020).
- Bergenfels, C., Hakansson A. P. *Streptococcus pneumoniae* otitis media pathogenesis and how it informs our understanding of vaccine strategies. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2017; Vol. 5 (2). – P. 115–124. DOI: 10.1007/s40136-017-0152-6
- Monasta L., Ronfani L., Marchetti F., et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One*. 2012;7(4): e36226. DOI: 10.1371/journal.pone.0036226
- Mustafa G., Al Aidaroos A. Y., Al Abaidani I. S., et al. Incidence and economic burden of acute otitis media in children aged up to 5 years in three Middle Eastern countries and Pakistan: A multinational, retrospective, observational study. *Epidemiol Glob Health*. 2017;7(2):123–130. DOI: 10.1016/j.jegh.2016.12.004
- Feldman, C., Anderson, R. Recent advances in the epidemiology and prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections. 2020. Vol. 9. P. F1000 Faculty Rev–338. DOI: 10.12688/f1000research//F1000Res
- Oosterhuis-Kafeja, F., Beutels, P. Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998–2006). *Vaccine*. 2007. Vol. 25 (12). P. 2194–212. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.11.032
- Чучалин А. Г., Брико Н. И., Авдеев С. Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019. Т. 29. № 1. С. 19–34.
- Majumder M., Rahman S., Cohall D., et al. Antimicrobial stewardship: fighting antimicrobial resistance and protecting global public health. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4713–4738. DOI: 10.2147/IDR.S290835.
- Buchy P., Asciglu S., Buissou Y., et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis*. 2020;90:188–96. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.10.005.
- Loo J.D., Conklin L., Knoll M. D., et al. Methods for a systematic review of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(suppl 2):S182–S187. DOI: 10.1097/INF.0000000000000085.
- Klugman K. P., Black S. Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance: Primary and secondary effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(51):12896–12901.
- Национальный календарь профилактических прививок [с изменениями и дополнениями от 16 июня 2016 г., 13 апреля 2017 г., 24 апреля 2019 г., 14 сентября 2020 г.]. Приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н. – Доступно на: <https://base.garant.ru/70647158/53f89421bbda741eb2d1ecc4ddb4c33/> (дата обращения: 10.07.2021).
- Костинов М. П., Елачина Н. Н., Филатов Н. Н. и др. Ожидаемые эпидемиологический и клинический эффекты вакцинации против пневмококковой инфекции в России. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7 (2). – С. 107–114. DOI: 10.24411/2305-3496-2018-12013
- Palma A. A., Jokinen J., Borys D., et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013;381 (9862):214–222. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61854-6
- Tregnaghi M. W., Sáez-Llorens X., López P., et al. Efficacy of pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2014;11(6):e1001657. DOI:10.1371/journal.pmed.1001657
- Conklin L., Loo J.D., Kirk J., et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type invasive pneumococcal disease among young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(suppl 2):S109–118. DOI: 10.1097/INF.0000000000000078
- Løvlie A., Vestreim D. F., Aaberge I. S., Steens A. Changes in pneumococcal carriage prevalence and factors associated with carriage in Norwegian children, four years after introduction of PCV13. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):29. DOI: 10.1186/s12879-019-4754-0
- Cohen O., Knoll M., O'Brien K., et al. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) product assessment. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health [website]. USA, 2017. Доступно на: <https://www.jhsph.edu/ivac/wp-content/uploads/2018/05/pcv-product-assessment-april-25-2017.pdf> (accession: 10.07.2021).
- Feikin D. R., Kagucia E. W., Loo J. D., et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001517. DOI:10.1371/journal.pmed.1001517
- Пневмококковые вакцины: Документ по позиции ВОЗ в отношении их использования в условиях вспышки. Доступно на: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341200/WER96013-05-110-rus.pdf>.
- Отчет по клиническому исследованию NBP606_PCVT_III_2013
- Отчет по клиническому исследованию NBP606_PCVA_III_2013

References

- Regev-Yochay G., Raz M., Dagan R., et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis*. 2004;– Vol. 38 (5). P. 632–639. DOI: 10.1086/381547
- Kelly M. S., Surette M. G., Smieja M., et al. Pneumococcal colonization and the nasopharyngeal microbiota of children in Botswana. *Pediatr Infect Dis J*. 2018. Vol. 37 (11). P. 1176–1183. DOI: 10.1097/INF.0000000000002174
- Streptococcus pneumoniae*. CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/streptococcus--pneumoniae.html> (accession: 08.07.2021).
- File, T. M. Jr. *Streptococcus pneumoniae* and community – acquired pneumonia: a cause for concern. *Am J Med*. 2004;117(suppl 3A):39S–50S. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.07.007

5. Briko N. I., Feldblum I. V., Bikmieva A. V., et al. Vaccination of the adult population against pneumococcal infection. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(1-2):37-43. DOI: 10.2441/1/0235W2990W2019W10007
6. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Briko N. I. et al. Clinical guidelines for the prevention of pneumococcal infection in children. Available at: [https://krasgmu.ru/index.php?page\[common\]=download&md=341dee5ca0aaa123004b1790413d655e&cid=11&oid=197422](https://krasgmu.ru/index.php?page[common]=download&md=341dee5ca0aaa123004b1790413d655e&cid=11&oid=197422) (accessed 07/08/2021).
7. Beloshitsky G. V., Koroleva I. S., Koroleva M. A. Epidemiological characteristics of pneumococcal meningitis in the Russian Federation in 2019, Controlled and other socially significant infections: diagnosis, treatment and prevention: materials of the Russian scientific and practical online conference (February 3-4, 2021). *Journal of Infectology*. 2021;13(1):16.
8. Briko N. I., Korshunov V. A., Lomonosov K. S. Pneumococcal infection in the Russian Federation: the state of the problem. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. – 2021;76(1):S. 28–42. DOI: 10.15690/vramn1404
9. Koroleva, M. A., Gritsay M. I., Koroleva I. S. The level and structure of mortality in meningococcal infection in the Russian Federation. Controlled and other socially significant infections: diagnosis, treatment and prevention: materials of the Russian scientific and practical online conference (February 3-4, 2021). *Journal of Infectology*. 2021;13(1):S. 68.
10. Backhaus E., Berg S., Andersson R., et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2016;16:367. DOI:10.1186/s12879-016-1648-2
11. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) results. Washington: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2018. Available at: <http://ghdx.healthdata.org/gbdresults-tool> (accessed November 2020).
12. Bergenfelz C., Hakansson S. P. Streptococcus pneumoniae otitis media pathogenesis and how it informs our understanding of vaccine strategies. *CurrOtorhinolaryngol Rep*. 2017;5(2):115–124. DOI: 10.1007/s40136-017-0152-6
13. Monasta L., Ronfani L., Marchetti F., et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One*. 2012;7(4):e36226. DOI: 10.1371/journal.pone.0036226
14. Mustafa G., Al Aidaroos A. Y., Al Abaidani I. S., et al. Incidence and economic burden of acute otitis media in children aged up to 5 years in three Middle Eastern countries and Pakistan: A multinational, retrospective, observational study. *Epidemiol Glob Health*. 2017;7(2):123–130. DOI: 10.1016/j.jegh.2016.12.004
15. Feldman, C., Anderson, R. Recent advances in the epidemiology and prevention of Streptococcus pneumoniae infections. 2020;9:F1000 Faculty Rev–338. DOI: 10.12688/f1000research//F1000Res
16. Oosterhuis-Kafeja, F., Beutels, P., Van Damme P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998–2006). *Vaccine*. 2007;25(12):2194–212. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.11.032
17. Chuchalin A. G., Briko N. I., Avdeev S. N. et al. Federal clinical guidelines for the vaccination of pneumococcal infection in adults. *Pulmonology*. 2019;29(1):19–34.
18. Majumder M., Rahman S., Cohall D., et al. Antimicrobial stewardship: fighting antimicrobial resistance and protecting global public health. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4713–4738. DOI: 10.2147/IDR.S290835.
19. Buchy P., Asciglu S., Buisson Y., et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis*. 2020;90:188–96. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.10.005.
20. Loo J. D., Conklin L., Knoll M. D., et al. Methods for a systematic review of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(suppl 2):S182–S187. DOI: 10.1097/INF.0000000000000085.
21. Klugman K. P., Black S. Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance: Primary and secondary effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(51):12896–12901.
22. National schedule of preventive vaccinations [as amended and supplemented on June 16, 2016, April 13, 2017, April 24, 2019, September 14, 2020]. Appendix No. 1 to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 21, 2014 No. 125n. Available at: <https://base.garant.ru/70647158/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> (accessed 10.07.2021).
23. Kostinov M. P., Elagina T. N., Filatov N. N., et al. Expected epidemiological and clinical effects of vaccination against pneumococcal infection in Russia. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2018;7(2):107–114. DOI: 10.2441/1/2305-3496-2018-12013
24. Palmu A. A., Jokinen J., Borys D., et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013;381 (9862):214–222. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61854-6
25. Tregnaghi M. W., Sáez-Llorens X., López P., et al. Efficacy of pneumococcal nontypable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2014;11(6):e1001657. DOI:10.1371/journal.pmed.1001657
26. Conklin L., Loo J. D., Kirk J., et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type invasive pneumococcal disease among young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(suppl 2):S109–118. DOI: 10.1097/INF.0000000000000078
27. Løvlie A., Vestreheim D. F., Aaberge I. S., Steens A. Changes in pneumococcal carriage prevalence and factors associated with carriage in Norwegian children, four years after introduction of PCV13. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):29. DOI: 10.1186/s12879-019-4754-0
28. Cohen O., Knoll M., O'Brien K., et al. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) product assessment. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health [website]. USA, 2017. Доступно на: <https://www.jhsph.edu/ivac/wp-content/uploads/2018/05/pcv-product-assessment-april-25-2017.pdf> (accession: 10.07.2021).
29. Feikin D. R., Kagucia E. W., Loo J. D., et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001517. DOI:10.1371/journal.pmed.1001517
30. Pneumococcal vaccines: WHO position paper on their use in outbreak settings. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341200/WER96013-05-110-eng.pdf>.
31. Report of the Clinical trial NBP606_PCVT_III_2013
32. Report of the Clinical trial NBP606_PCVA_III_2013

Об авторах

- **Ирина Викторовна Фельдблюм** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь. +7 (912) 885-32-36, irinablum@mail.ru. ORCID 0000-0003-4398-5703.
- **Мая Ходжамурадовна Алыева** – к. м. н., ассистент кафедры эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь. +7 (908) 277-26-58, alyeva.mx@mail.ru. ORCID 0000-0002-4467-4707.
- **Алина Валерьевна Бикмиева** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь. +7 (906) 878-51-33, polushckina.a@yandex.ru. ORCID 0000-0002-0517-3424.
- **Виктор Васильевич Романенко** – заслуженный врач России, д. м. н., ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Муниципальное автономное учреждение «Детская городская клиническая больница № 11», г. Екатеринбург. +7 (343) 374-13-79, romanenko.v47@gmail.com. ORCID 0000-0002-9977-8845.
- **Ольга Александровна Рычкова** – д. м. н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава РФ, главный аллерголог-иммунолог ДЗ ТО, г. Тюмень. ORCID 0000-0002-2566-5370.
- **Анна Николаевна Галустян** – к. м. н., доцент, главный врач ООО «Медицинские технологии», Санкт-Петербург; заведующая кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. +7 (921) 953-66-83, dr.galustyan@gmail.com. ORCID 0000-0002-0200-5097.

Поступила: 14.09.2022. Принята к печати: 09.10.2022.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Irina V. Feldblum** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology and Hygiene, Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia. +7 (912) 885 32 36, irinablum@mail.ru. ORCID 0000-0003-4398-5703.
- **Maya H. Alyeva** – Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Epidemiology and Hygiene, Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia. +7 (908) 277-26-58, alyeva.mx@mail.ru. ORCID 0000-0002-4467-4707.
- **Alina V. Bikmieva** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Epidemiology and Hygiene, Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia. +7 (906) 878-51-33, polushckina.a@yandex.ru. ORCID 0000-0002-0517-3424.
- **Viktor V. Romanenko** – Honored Doctor of Russia, Dr. Sci. (Med) Ural State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Municipal Autonomous Institution «Children's City Clinical Hospital No. 11», Yekaterinburg, Russia. +7 (343) 374-13-79, romanenko.v47@gmail.com. ORCID 0000-0002-9977-8845.
- **Olga A. Rychkova** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Allergology and Immunology Tyumen State Medical University, chief allergist-immunologist DH TR, Tyumen, Russia. ORCID 0000-0002-2566-5370.
- **Anna N. Galustyan** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief physician of Medical Technologies LLC; Head chair of Pharmacology with course of clinical pharmacology and Pharmacoeconomics of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. +7 (921) 953-66-83, dr.galustyan@gmail.com. ORCID 0000-0002-0200-5097.

Received: 14.09.2022. Accepted: 09.10.2022.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.