

Пневмококковые полисахаридные конъюгированные вакцины и проблема смены циркулирующих серотипов пневмококка

Н. Н. Костюкова*, В. А. Бехало

ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России

Резюме

Актуальность. В 2007 г. ВОЗ рекомендовала пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ) ввести в национальные календари прививок для маленьких детей. К 2020 г. ПКВ применяли 145 стран, в том числе и Россия. **Цель.** Выявить вакцины с высокой эпидемиологической и иммунологической эффективностью против различных форм пневмококковой инфекции, в т.ч. бактерионосительства. **Выводы.** Показано, что ПКВ обладают высокой эпидемиологической и иммунологической эффективностью против различных форм пневмококковой инфекции, в т.ч. бактерионосительства. Выявлено, что массовое применение ПКВ, приводящее к элиминации «вакцинных» серотипов, одновременно сопровождается распространением случаев инфекции за счет серотипов, не входящих в вакцины, что существенно снижает положительный эффект вакцинации. Это требует частой замены серотиповых полисахаридов в вакцине в соответствии с серотипами циркулирующих штаммов. Альтернативой ПКВ могут быть вакцины на основе пневмолизина, поверхностных пневмококковых белков, цельноклеточные и живые аттенуированные, субъединичные вакцины на основе белка, прочие варианты вакцин.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, пневмококк, серотипы, пневмококковые вакцины, эффективность, коллективный иммунитет, бактерионосительство

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Пневмококковые полисахаридные конъюгированные вакцины и проблема смены циркулирующих серотипов пневмококка. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(5):110–120. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-5-110-120>

Pneumococcal Polysaccharide Conjugated Vaccines and the Problem of Changing Circulating Serotypes of Pneumococcus

NN Kostyukova**, VA Bekhalo

N. F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. In 2007, WHO recommended pneumococcal conjugate vaccines (PCV) be included in national immunization schedules for young children. By 2020, 145 countries, including Russia, were using PCV.

Aims. To identify vaccines with high epidemiological and immunological efficacy against various forms of pneumococcal infection, including carriage. **Conclusions.** It has been shown that PCV has high epidemiological and immunological efficacy against various forms of pneumococcal infection, including carriage. It was revealed that the mass use of PCV, leading to the elimination of "vaccine" serotypes, is simultaneously accompanied by the spread of cases of infection due to serotypes not included in vaccines, which significantly reduces the positive effect of vaccination. This requires frequent replacement of serotype polysaccharides in the vaccine in accordance with the serotypes of circulating strains. An alternative to PCV can be vaccines based on pneumolysin, surface pneumococcal proteins, whole – cell and live attenuated, protein-based subunit vaccines, etc. vaccine variants.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcus, serotypes, pneumococcal vaccines, efficacy collective immunity, bacterial carrier

No conflict of interest to declare.

For citation: Kostyukova NN, Bekhalo VA. *Pneumococcal Polysaccharide Conjugated Vaccines and the Problem of Changing Circulating Serotypes of Pneumococcus*. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(5):110–120 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-5-110-120>

* Для переписки: Костюкова Наталья Николаевна, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.ru. ©Костюкова Н. Н. и др.

** For correspondence: Kostyukova Natalya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology N. F. Gamalei. +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.ru. © Kostyukova NN, et al.

Современные пневмококковые конъюгированные полисахаридные вакцины используются в различных странах с начала XXI века. Неконъюгированная полисахаридная 23-типовая пневмококковая вакцина, применявшаяся с 80-х годов прошлого века, высокоспецифична, но входящие в ее состав высокомолекулярные капсульные типовые полисахариды являются тимус-независимыми антигенами. Это значит, что они не формируют иммунологической памяти, почти не реагируют на ревакцинации и практически не вызывают иммунного ответа у детей первых двух лет жизни – основной группы риска тяжелых форм пневмококковой инфекции. В настоящее время пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ), содержащая антигены наиболее распространенных 23 серотипов (из более 100 известных) применяется для иммунизации взрослых (новобранцев, лиц, страдающих хроническими легочными заболеваниями или входящих в декретированные группы, и др.) и детей старше двух лет.

Современные пневмококковые серотиповые вакцины представляют собой конъюгаты нескольких типовых капсульных полисахаридов с белками, обычно – дифтерийным или столбнячным анатоксинами или детоксицированным дифтерийным токсином CRM 197. В настоящее время выпускаются и лицензированы в большинстве стран 7-, 10- и 13-валентные конъюгированные вакцины. Прошли последние клинические испытания еще 15- и 20-валентные конъюгированные вакцины (табл. 1). В 2007 г. ВОЗ рекомендовала пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ) ввести в национальные календари прививок для маленьких детей. К 2020 г. ПКВ применяли 145 стран, в том числе и Россия [1].

Однозначно судить об эффективности пневмококковых вакцин не представляется возможным. Это связано с разнообразием клинических проявлений пневмококковой инфекции (ПИ) – генерализованные (или инвазивные) формы, пневмонии разной степени тяжести, отиты, гаймориты, а также здоровое носительство. Можно добавить и сложности этиологической диагностики ПИ, так как *Streptococcus pneumoniae* относится к трудно культивируемым микроорганизмам. До недавнего времени для серотипирования пневмококка использовали реакцию Нойфельда «набухания капсул» – микроскопическое исследование в капле живой культуры пневмококка при его взаимодействии с типоспецифическими сыворотками – процедура небезопасная и требующая определенного навыка. На основе этих сывороток были разработаны латексные препараты, упрощающие постановку реакции и учет ее результатов. При этом стандартные типовые пневмококковые сыворотки, производимые в Копенгагенском Серум-Институте, очень дороги. Однако во второй декаде XXI века для серотипирования пневмококка начали с успехом применять молекулярно-

биологические методы, что сильно упростило задачу. В настоящее время предложено множество вариантов этих методов вплоть до полного геномного секвенирования выделенных культур [2]. В обзоре, посвященном сравнению методов молекулярно-генетического серотипирования пневмококка [3] рекомендуется в условиях практики использовать ПЦР в режиме реального времени, а культуры, давшие отрицательный результат, направлять для дальнейшей идентификации в специализированные центры для их изучения путем полногеномного секвенирования.

К 2007 г. выпускалась лишь 7-валентная ПКВ. Некоторые развитые страны начали применять ее еще раньше (например, США с 2000 г., Соединенное Королевство – с 2006 г.) [4]. Об эффективности вакцинации против ПИ можно судить только по тем публикациям, в которых заболеваемость привитых и непривитых оценивалась в зависимости от серотипов пневмококка. Это возможно лишь там, где хорошо поставлена бактериологическая диагностика ПИ и серотипирование изолятов пневмококка. Наиболее четкие результаты по эффективности пневмококковых вакцин удалось получить при изучении заболеваемости инвазивными (генерализованными) формами пневмококковой инфекции (ИПИ), так как пациенты в этом случае, как правило, госпитализируются и более тщательно обследуются с целью выявления этиологического агента. Есть удачные попытки оценки эффективности новых вакцин при внебольничной пневмонии (ВП), при неинвазивных формах инфекции (острый средний отит – ОСО) и при здоровом носительстве пневмококка.

Первые впечатления от массовой вакцинации маленьких детей (до 5 лет) были очень благоприятными. Так, в Великобритании (Англии и Уэльсе) через два года и позднее (до 2010 г.) при высокой степени охвата иммунизацией заболеваемость ИПИ среди младенцев снизилась на 98% за счет серотипов, входящих в вакцину [5]. Однако у 20,5% привитых все-таки возникли случаи ИПИ, преимущественно вызванные серотипами 6В и 19 F, входящими в вакцину. Более того, участились случаи ИПИ за счет серотипов, не входящих в вакцину. Тем не менее общая заболеваемость ИПИ снизилась на 34%, (в т.ч. на 56% среди детей до двух лет). В Англии и Уэльсе также был проведен анализ эффективности применения ПКВ-7 и ПКВ-13 в отношении одной из форм ИПИ – пневмококковых менингитов (ПМ) [4]. Применение ПКВ-7 практически не сказалось на заболеваемости ПМ по причине быстрой смены вакцинных серотипов у невакцинированных. Введение 13-валентной вакцины в 2010 г. привело все-таки к снижению заболеваемости в 2015–2016 гг. на 48%. Авторы подсчитали, что, несмотря на частичную замену серотипов не входящими в вакцину, вакцинация за 10 лет предотвратила 702 случая пневмококкового менингита.

Не имея возможности останавливаться на отдельных публикациях из разных стран об эффек-

Таблица 1. Сравнительная характеристика состава пневмококковых вакцин

Вакцина	Белковый носитель (конъюгат)	Серотипы пневмококков *
7-валентная конъюгированная вакцина	Нетоксичный вариант дифтерийного токсина – белок CRM197	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F;
10-валентная конъюгированная вакцина	D-белок <i>H. influenzae</i> , дифтерийный и столбнячный анатоксины **	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F; 1, 5, 7F
13-валентная конъюгированная вакцина	Нетоксичный вариант дифтерийного токсина – белок CRM197 ***	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A;
15-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина	Нетоксичный вариант дифтерийного токсина – белок CRM197	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F; 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A, 22F, 33F;
16-валентная конъюгированная вакцина	Нетоксичный вариант дифтерийного токсина – белок CRM197	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F; 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A, 15A, 12F, 22F;
20-валентная конъюгированная вакцина	Нетоксичный вариант дифтерийного токсина – белок CRM197	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F; 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A, 22A, 33F; 8, 10A, 11A, 15BC
23-валентная полисахаридная вакцина	Нет	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F

Примечание: *жирным шрифтом выделены серотипы, новые по отношению к предшествующему варианту вакцины.

конъюгированные с D-протеином нетипируемой *Haemophilus influenzae* (серотипы 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F), а также со столбнячным (серотип 18C) и дифтерийным (серотип 19F) анатоксинами в качестве белков-носителей, адсорбированные на фосфате алюминия. *13 серотипов пневмококка, индивидуально конъюгированных с белком-носителем CRM197, адсорбированные на фосфате алюминия. Белковый конъюгат является генномодифицированной нетоксичной формой дифтерийного токсина.

Table 1. Comparative characteristics of the composition of pneumococcal vaccines

Vaccine	Protein carrier (conjugate)	Serotypes of pneumococci *
7-valent conjugated vaccine	Non-toxic variant of diphtheria toxin – CRM197 protein	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F;
10-valent conjugated vaccine	D-protein <i>H. influenzae</i> , diphtheria and tetanus toxoids **	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F; 1, 5, 7F
13-valent conjugated vaccine	Non-toxic variant of diphtheria toxin – CRM197 protein ***	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A;
15-valent pneumococcal conjugated vaccine	Non-toxic variant of diphtheria toxin – CRM197 protein	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F; 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A, 22F, 33F;
16-valent conjugated vaccine	Non-toxic variant of diphtheria toxin – CRM197 protein	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F; 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A, 15A, 12F, 22F;
20-valent conjugated vaccine	Non-toxic variant of diphtheria toxin – CRM197 protein	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F; 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A, 22A, 33F; 8, 10A, 11A, 15BC
23-valent polysaccharide vaccine	No	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F

Note: *serotypes that are new in relation to the previous version of the vaccine are highlighted in bold. **conjugated with D-protein of untyped *Haemophilus influenzae* (serotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F), as well as with tetanus (serotype 18C) and diphtheria (serotype 19F) anatoxins as carrier proteins adsorbed on aluminum phosphate. ***13 pneumococcal serotypes, individually conjugated with the carrier protein CRM197, adsorbed on aluminum phosphate. Protein conjugate is a genetically modified non-toxic form of diphtheria toxin.

тивности конъюгированных пневмококковых вакцин при отдельных формах ПИ, ограничимся анализом наиболее полных обзоров последних лет, посвященных этим вопросам.

Результаты проекта «Оценка смены и распространения серотипов пневмококка» (PCERENADE), полученные при анализе данных эпиднадзора за ПИ на 44 территориях мира, показали, что плановая иммунизация младенцев пневмококковыми конъюгированными вакцинами привела через 6 лет к снижению ИПИ у детей и взрослых на 85% (цит по [6]).

В одном из обзоров по эффективности конъюгированных вакцин при ИПИ [7] в 38 странах мира всех континентов указывается, что конъюгированные пневмококковые вакцины к 2008 г. снизили число смертей от ИПИ в мире с 800 тыс. до 541 тыс. в год. Однако к 2015 г. 42,2% случаев ИПИ возникают за счет невакцинных серотипов. До введения ПКВ-7 семь серотипов, в нее входящих, обуславливали $48 \pm 8,2\%$ всех ИПИ у детей, а после введения 7-валентной вакцины – $11 \pm 19\%$, что говорит о несомненной эпидемиологической эффективности этой вакцины в отношении входящих в нее серотипов. Что касается 10- и 13-валентных вакцин, которые тоже стали использоваться к 2015 г., то 42,2% случаев ИПИ в странах с массовой вакцинацией детей были вызваны серотипами, не входящими в эти вакцины. Этот показатель различался по разным континентам и странам: 25,5% – в Северной Америке, 46,4% – в Европе, 13,8% – в странах Западного Тихого океана, что связано с разными сроками введения вакцин с увеличивающимся числом серотиповых антигенов.

В научных публикациях о влиянии ПКВ в разных странах на заболеваемость ИПИ и на серотиповой состав вызывающих ее пневмококков сделан вывод, что общее снижение числа случаев ИПИ за 6 лет составило 50%, несмотря на частичную смену вакцинных серотипов на невакцинные [8]. Авторы ссылаются на работы, указывающие на более низкую инвазивность серотипов пневмококка, не входящих в вакцину.

В обзоре по эффективности конъюгированных вакцин в 10 странах Европы [9] (Великобритания, Франция, Финляндия и др.) отмечается, что через 5 лет со времени введения 10-, а потом и 13-валентной ПКВ младенцам, произошло снижение заболеваемости ИПИ у детей до 5 лет на 42%, у более старших и взрослых – на 32%, а у пожилых ≥ 65 лет – на 7%. Это снижение явилось результатом не только прямого (прививочный иммунитет), но и непрямого (среди непривитых) действия вакцины за счет коллективного иммунитета. Однако же с 2015 г. наблюдался рост заболеваемости ИПИ во всех возрастах за счет серотипов, не входящих в вакцину. Так, в 2018 г. у детей до 5 лет отмечен рост на 111%, у более старших детей и взрослых – на 63% и у пожилых ≥ 60 лет – на 84%. В 2015 г. се-

ротипы, входящие в ПКВ-10 и ПКВ-13, выделялись лишь в 32–53% и 20–29% случаев соответственно по разным странам [10], заболеваемость ИПИ практически не снизилась.

Сходные данные получены группой авторов, изучавших эпидемиологическую эффективность конъюгированных вакцин среди детей моложе 5 лет и пожилых в 11 странах Европы и Северной Америки [11]. Были отобраны 11 стран с населением не менее 1 млн чел. за 2 года до и через 3 года после внедрения ПКВ в рамках национальных программ иммунизации. Заболеваемость ИПИ в странах была крайне различной, причем в США и Канаде в целом выше, чем в странах Европы. Тем не менее удалось отметить, что снижение заболеваемости наступило уже после введения ПКВ-7, после ПКВ-10 и ПКВ-13 снижение за счет вакцинных серотипов было выражено в меньшей степени. Заболеваемость ИПИ у детей до вакцинации держалась на уровне от 17,1 до 94,7 на 100 тыс. детей. Уже после введения ПКВ-7 отмечен спад до 9,6–33,0 за счет серотипов, включенных в вакцину и он продолжался по мере введения 10- и 13-валентных ПКВ до 6,9–18,8 на 100 тыс., но в ряде стран замечен рост случаев ИПИ за счет невакцинных серотипов – с 1,6–7,2 до вакцинации до 3,8–12,4 на 100 тыс. – после. В конце периода наблюдения (2016 г.) невакцинные серотипы составляли в разных странах 20,0–96,0% всех изолятов при ИПИ. Наибольший вклад невакцинные серотипы вносили в заболеваемость ИПИ у пожилых. И все-таки авторы отмечают снижение заболеваемости ИПИ во всех возрастных группах после введения вакцин, несмотря на рост ИПИ, обусловленных серотипами, не входящими в вакцины [11].

В обзоре, посвященном одной из важнейших клинических форм ИПИ – пневмококковым менингитам (ПМ) [12], показано, что применение ПКВ-10 или ПКВ-13 в 58 странах привело к снижению случаев ПМ, вызваны вакцинными серотипами с 49,0% (2014 г.) до 27,8% (2019 г.) [12]. Однако в 2019 г. уже 52,9% выделенных изолятов пневмококка по серотипам не соответствовали составу вакцин (до начала вакцинации такие изоляты встречались в 22,2% случаев).

В обстоятельном обзоре Du QQ, et al показано, что после снижения числа ИПИ на 62% и, в частности, ПМ на 40%, в результате вакцинации к 2012–2013 гг. сокращение шло преимущественно среди маленьких детей и не превышали 26% [13]. Так, в Гамбии заболеваемость ИПИ, вызванная 13 вакцинными серотипами, снизилась среди детей с 78,0 до 14,0 на 100 тыс., но одновременно возросла за счет невакцинных серотипов среди детей до двух лет на 48%, детей 2–4 лет – на 27%. В Тайване серотипы, входящие в ПКВ-13, в начале массовой вакцинации (2013 г.) составляли 83% изолятов, а в 2014–2015 гг. – уже 44%, в то время как доля невакцинных серотипов возросла с 17% до 54%. При этом изначально в разных

странах циркулирующие серотипы пневмококка отличались. Эти же авторы отмечают, что выявляемые невакцинные штаммы отличались повышенной инвазивностью (что не совпадает с мнением Hausdorff [8]) [13]. Серотипы 1, 7F и 12F имеют наибольший инвазивный потенциал для всех возрастов в отношении ИПИ, а серотипы 1, 9V и 18C более агрессивны для маленьких детей, чем для взрослых. Некоторые серотипы – 6C, 15A, 15BC, 16F и 23B имели инвазивный потенциал ниже эталонного штамма 19A.

Некоторые исследования, хотя и проведенные на небольших, негусто населенных территориях, тем не менее, собрали четкую информацию. Так, в Каталонии (провинция Испании) было изучено 2303 изолята пневмококка от больных ИПИ из всех возрастных групп с 2013 г. по 2019 г. С середины 2016 г. в провинции применяется ПКВ-13 среди детей до одного года (2, 4 и 11 мес.). Заболеваемость ИПИ с 2017 г. по 2019 г. существенно снизилась среди привитых и непривитых (старшие возрастные группы) за счет серотипов, входящих в состав ПКВ-13, но возросла за счет иных серотипов [14].

Что касается эффективности ПКВ в отношении других нозоформ ПИ, то данные по ним менее четкие, так как это связано с трудностями их этиологической диагностики. Материалы, касающиеся эпидемиологической эффективности вакцин против локализованных форм ПИ, менее конкретны, но также изобилуют данными о смене вакцинных серотипов на невакцинные.

В обзоре показано, что хотя после введения детям ПКВ-7 наблюдалось снижение числа случаев ОСО у привитых на 57% за счет серотипов, входящих в вакцину, одновременно наступил рост заболеваемости на 33% за счет невакцинных серотипов [8]. Снижение числа случаев ОСО уже после введения ПКВ-7 и, тем более, после ПКВ-13, на 57–67% отмечено в Южной Корее, однако только в отношении серотипов, входящих в вакцину. В работе, посвященной этому вопросу, показано, что ПКВ-7 обеспечивает некоторую защиту от ОСО, но прочие факторы также играют роль, имеется в виду, прежде всего, замена вакцинных серотипов невакцинными [15].

Финские исследователи при изучении возбудителя ОСО с помощью тимпаноцентеза (практически исключая занос посторонней флоры) показали, что после вакцинации ПКВ-7 число вакцинных серотипов в отделяемом снизилось на 56%, а не входящих в вакцину возросло на 33% [8]. В Швейцарии на основании исследования почти 620 проб от больных с ОСО до и на фоне применения ПКВ с 2008 г. по 2015 г. отмечено постепенное снижение вакцинных серотипов в этиологии этих заболеваний, особенно после внедрения ПКВ-13, хотя степень снижения разных серотипов была неодинаковой [16] (см. ниже).

В отношении внебольничных пневмоний (ВП) в литературе имеются также только отрывочные

корректные сведения. Судить об эффективности вакцинации в отношении ВП можно, например, по изменению числа госпитализации лиц с этим диагнозом. В упоминавшемся обзоре указывается, что в Австралии снижение госпитализаций с ВП отмечено уже после введения ПКВ-7 [13]. В Великобритании (напомним, что младенцев там стали прививать ПКВ-7 с 2004 г., а ПКВ-13 – с 2010 г.) начиная с 2008 г. отмечено снижение заболеваемости ВП взрослых в последующие 5 лет. При этом доля вакцинных штаммов в этиологии заболеваний ВП у непривитых взрослых снизилась после введения ПКВ-7 на 88%, а после введения ПКВ-13 – еще на 30%. Это свидетельствует о типоспецифической эффективности вакцин и вызываемом ими коллективном иммунитете у непривитых за счет резкого снижения числа источников инфекции (не только больных, но и носителей), а также об одновременной смене серотипов, не входящих в вакцины [17]. В приведенном выше обзоре по применению ПКВ в 10 странах Европы авторы пришли к выводу, что сведения об эффективности ПКВ вакцин при ВП противоречивы [9].

Уже упоминалось, что применение ПКВ привело к опосредованному снижению носительства пневмококка среди непривитых контингентов благодаря коллективному иммунитету. Речь идет о существенном снижении носительства (и заболеваемости) у непривитых в результате резкого уменьшения источников инфекции из-за привитых контингентов – при пневмококковой инфекции это маленькие дети. На этот феномен указывается в работах [5–7, 9–11], а также в специальных исследованиях по влиянию прививок на носительство пневмококка. В обзоре показано, что применение ПКВ не изменяет распространенности носительства пневмококка, так как вакцинные штаммы, хотя и исчезают из циркуляции, но быстро заменяются не входящими в вакцину [8].

Ниже приводим наиболее детально выполненные исследования по прямому влиянию ПКВ на распространение носительства пневмококка среди привитых. В Португалии было изучено влияние ПКВ на носительство пневмококка в разные периоды: 2007–2010 гг. (т.е. до начала применения ПКВ), в 2011–2012 гг., и в 2015–2016 гг., т.е. во время применения ПКВ-13 среди детей 0–6 лет [18]. Изучено 4232 носоглоточных пробы. Распространенность носительства оставалась стабильной во все периоды – 62,1%, 62,4% и 61,6% среди детей в городах и 59,8%, 62,8% и 59,35 – в сельской местности. Распространенность серотипов, входящих в ПКВ, изначально была невысока, причем применение ПКВ-7 ничего не изменило. Однако после введения ПКВ-13 отмечено снижение доли шести серотипов, добавленных в эту вакцину, – в городе их доля снизилась с 16,4% (до вакцинации) до 7,3% и 1,6% в последующие 2 периода, а в сельской местности – с 13,3% до 7,8% и 1,9% соответственно. При этом резко возросло число не входя-

щих в вакцину серотипов, вначале – у привитых, а к концу наблюдения – и среди непривитых.

Изучение прямого воздействия прививок ПКВ-10 на носительство пневмококка проведено в Пакистане, где вакцинация младенцев на национальном уровне начата в 2013 г. На протяжении 2014–2018 гг. проведены еженедельные обследования каждый раз новых групп по 15 детей моложе двух лет на носительство пневмококка в носоглотке. Обследовано 2370 детей, из которых 379 были трехкратно привиты. Отмечено существенное снижение носительства серотипов, входящих в вакцину, (с 16,1% до 9,0%) и отсутствие снижения невакцинных серотипов. Одновременно среди привитых чаще, чем среди непривитых, были распространены серотипы, не входящие в вакцину. Степень активности снижения носительства вакцинных серотипов зависела прямо от числа полученных прививок [19]. В Мозамбике с апреля 2018 г. была введена трехкратная иммунизация детей ПКВ-10. Прививали младенцев в 8, 12 и 16 недель. Среди участников наблюдения были ВИЧ-инфицированные [20]. Проведено 2 массовых перекрестных обследования на носительство пневмококка у детей с 6 нед. до 5 лет: до введения вакцинации (октябрь 2012 г. – март 2013 г.) и после ее введения (октябрь 2014 г. – март 2015 г.) в двух городах и одном сельском районе. Распространенность вакцинных серотипов снизилась с 35,9% до 20,7%, причем в равной степени как у здоровых, так и у ВИЧ-инфицированных детей. Одновременно отмечено увеличение распространения носительства серотипов пневмококка, не включенных в вакцину, с 12,4% до 20,7% (за 2 года). Прививки не влияли на «густоту» колонизации пневмококками слизистой оболочки носоглотки. В Бразилии в марте 2010 г. была введена ПКВ-10 в рутинную иммунизацию детей 2-го года жизни (в виде четырех инъекций) с последующим «вылавливанием» ускользнувших от прививки. При обследовании на носительство пневмококка детей привитых возрастов оказалось, что прививки не повлияли на его распространение – до прививок в 2010 г. доля носителей составляла 40,3%, в 2013 – 48,8%. Однако резко изменился серотиповый состав циркулирующих пневмококков – до прививок вакцинные серотипы составляли 19,8%, в 2013 г. – только 1,8% (снижение на 97,3%), но наблюдался рост частоты невакцинных серотипов с 10,8% до 21,0% [21]. В Швейцарии [16] также отмечен рост доли невакцинных серотипов пневмококка у носителей с 26,4% в 2004 г. (т.е. до внедрения вакцины) до 85,2% к 2015 г., (после внедрения ПКВ-7 и ПКВ-13).

Приведенные материалы свидетельствуют о несомненной эффективности ПКВ против пневмококкового носительства серотипов, входящих в вакцины, но и о быстром замещении в циркуляции «вакцинных» серотипов «невакцинными», что существенно снижает (а порой и нивелирует) положительное действие вакцин. При этом

смена серотипов не всегда является результатом вытеснения вакцинных серотипов и заменой их невакцинными. Исследователи обратили внимание на феномен генетического «переключения» капсул при полном сохранении остальных антигенных компонентов бактериальной клетки. В исследованиях, проведенных в Пакистане, показано, что в 44 случаях изменения капсулы сиквенс-тип изолята не менялся, что свидетельствует о «переключении» только капсул. Процесс этот отмечен не только у изолятов, выделенных от привитых, и не только у вакцинных, но и у не входящих в вакцины серотипов [22]. Более того, изменения серотипового состава циркулирующих штаммов пневмококка возможны в результате предполагаемого горизонтального переноса генов, ответственных за метаболизм и вирулентность, с последующим отбором серотипов, не входящих в вакцину [22]. Примеры генетических изменений серотиповых (полисахаридных) и прочих антигенов пневмококка при применении ПКВ приведены в обзоре [13]. Но замена серотипов после вакцинации происходит не всегда. Так, в работе [13] приводится пример из исследования, проведенного в Мадриде, где вакцинация ПКВ детей до 15 лет с 2007 г. по 2015 г. не повлияла на состав циркулирующих серотипов пневмококка. Преобладание невакцинных серотипов отмечено и в ряде стран, где не применяли (или очень редко применяли) вакцинацию. В части стран доля невакцинных серотипов была высока еще до применения вакцин, например, в некоторых провинциях Китая [13]. Оказалось, что разные вакцинные серотипы ведут себя неодинаково среди привитого контингента. В исследованиях изменения циркуляции отдельных серотипов пневмококка после внедрения ПКВ, показано, что распространение разных серотипов происходило по-разному. Несмотря на различный серотиповый пейзаж пневмококка в разных странах, почти все исследователи отмечают отсутствие снижения распространения серотипа 3 [8,14,16,18,23,24], входящего в ПКВ-13, и иногда даже увеличение его циркуляции. В работе [11] указывается, что ИПИ, обусловленные серотипом 3, встречались до вакцинации с частотой 2,2–3,7 на 100 тыс. населения, а после введения ПКВ-13 – 1,6–6,3 на 100 тыс. населения. В Республике Малави после введения иммунизации маленьких детей ПКВ–13 распространение этого серотипа не изменилось [19]. В Саутхемптоне (Великобритания), напротив, отмечено снижение носительства этого серотипа с 1,67 до 1,27 на 100 тыс. населения [25]. Устойчивость серотипа 3 к поствакцинальному иммунитету частично объясняют способностью этого серотипа к выработке очень большого количества капсульного полисахарида, что делает клетку физически недоступной к действию специфических антител и фагоцитов. Действительно, большие капсулы отчетливо заметны при микроскопии культуры пневмококка серотипа 3, при макроскопическом

исследовании – отмечается рост необычных для пневмококка влажных слизистых колоний размерами до 1,0–1,5 мм на кровяном питательном агаре, в то время как культуры других серотипов в этих же условиях формируют суховатые, почти точечные колонии. В отношении прочих серотипов сведения об их изменении после вакцинации не столь сходны и конкретны. Серотип 19А (входящий с ПКВ-13) стал реже встречаться в США после прививок, но в некоторых странах Европы частота его выделения не снизилась [7]. В 11 странах Европы [11] после введения ПКВ-13 распространение серотипа 19А при ИПИ снизилось, особенно среди пожилых, а серотип 6А практически исчез. В Португалии встречаемость серотипа 19А в городах и селах снизилась с 14,1–11,1% до вакцинации ПКВ-13 до 11,1–0,8% после [18]. В Бразилии отмечено особо резкое снижение распространения вакцинного серотипа 19F после массовых прививок детей [21]. В Малави проведено изучение распространения некоторых серотипов после введения ПКВ-10 и показано, что эпидемиологическая эффективность вакцины за 5 лет в отношении носительства составила для серотипов 9 V/A – 65,5%, а для серотипа 19F – 55,3% [19]. Неодинаковая степень иммуногенности различных серотиповых антигенов также осложняет проблему использования серотиповых пневмококковых вакцин.

Сведения по России об эффективности серотиповых пневмококковых вакцин не столь четки, как в некоторых приведенных зарубежных работах. Это связано с недавним (с 2014 г.) введением ПКВ в Национальный календарь профилактических прививок нашей страны, с медленным ее внедрением по огромной территории, а также с недостатками (отсутствием) серотипирования циркулирующих штаммов пневмококка на местах. В России лицензированы ПКВ-13 (Prevenar) в 2011 г. и ПКВ-7 (Sinflorix) – в 2012 г. Но ПКВ-7 применялась на территории России еще до 2012 г. в рамках региональных программ иммунизации. Более того, готовы к внедрению отечественные ПКВ-16 [1] и ПКВ-13 «Пневмотекс» (совместно с Кореей) [6]. Полисахаридная вакцина ППВ-23 зарегистрирована в США в 1983 г., в России – в 1998 г. В 2014 г. в Национальный календарь профилактических прививок нашей страны введена иммунизация младенцев в возрасте двух и 4,5 месяцев с ревакцинацией в 15 месяцев. ППВ-23 применяется по эпидемиологическим показаниям, преимущественно для вакцинации взрослых (например, новобранцев, лиц из групп повышенного риска, медицинских работников и т.п.).

Вакцинация маленьких детей происходит медленнее, чем предполагалось. К 2019 г., по данным Н. И. Брико и соавт., охват прививками составил в среднем 64,9%, но был не одинаков на разных территориях страны, хотя есть регионы с 95% охватом декретированного контингента [26]. Дети до 5 лет, не привитые в положенные сроки,

подлежат «догоняющей» вакцинации. Недостаточно используется ППВ-23 среди взрослых. В стране еще высока заболеваемость ПИ и смертность от нее, особенно среди маленьких детей и пожилых, что требует дальнейшего усиления эпидемиологического надзора за этой инфекцией [26]. По данным [1], к 2021 г. в России было привито ПКВ более 80% детей, охват одной прививкой составил 49%.

Исследования эффективности ПКВ и распространения серотипов пневмококка в РФ пока еще не носят систематического характера, хотя имеются сведения по многим территориям страны [1]. Исследования, проведенные до 2014 г. (т.е. до введения ПКВ в календарь прививок), показали, что выделяющиеся в стране при инвазивных и неинвазивных формах ПИ штаммы пневмококка преимущественно соответствовали серотипам, входящим в ПКВ-13 [1,27,28].

Изучение распространенности серотипов пневмококка в отдельных регионах России среди лиц старше 18 лет при разных формах ПИ и носительстве к 2019 г. показало, что ПКВ-13 примерно на 75%, а ППВ-23 – еще больше соответствовали серотиповому составу циркулирующих серотипов, что говорит о возможности успешного применения этих вакцин среди взрослого населения [29].

К числу немногих исследований в масштабах страны можно назвать работу посвященную эпидемиологии и этиологии гнойных менингитов, в том числе пневмококковых [30]. На материале семи федеральных округов РФ показано, что такая важная форма ПИ, как пневмококковый менингит (ПМ), претерпела некоторые эпидемиологические и этиологические изменения на фоне массовой вакцинации. Так, в 2006–2013 гг. (т.е. до введения прививок) 93% выделенных при ПМ культур пневмококка соответствовали серотипам ПКВ-13, в 2014–2017 гг. – до 63%, а в 2018–2021 гг. – до 50%. Снижение заболеваемости произошло среди маленьких детей, общая заболеваемость ПМ не снизилась.

В исследовании, включавшем 6 крупных городов России (в том числе Москву), установлена причинно-следственная связь между применением ПКВ и частотой ПИ у детей раннего возраста и показана высокая профилактическая активность вакцин как при инвазивных, так и прочих формах этой инфекции [31]. Охват вакцинацией в период наблюдения (2015–2016 гг., то есть через 2 года после проведения вакцинации) составлял 51% (возрастная группа с 2 мес. до 1 года) и 40% – на втором году жизни. Авторы обращают внимание на высокую частоту отказов родителей (54,2%) от прививки ПКВ. После введения ПКВ в календарь прививок РФ (в 2014 г.) заболеваемость ВП в 2015 г. по сравнению с 2013 г. среди детей в возрасте до одного года снизилась на 9,3%, среди детей 1–2 лет – на 7,9% [32]. В одном из городов Среднего Урала в 2011–2016 гг. удалось

определить коэффициент эпидемиологической эффективности ПКВ-13 у детей в возрасте до 6 лет в отношении ВП неустановленной этиологии, равный 48,7%, у детей до 1 года – 54,8%. Серотипы пневмококков, выделенных при ВП, соответствовали серотипам ПКВ-13 в 76,3% [33].

Выявлена эффективность применения ПКВ в отношении носительства пневмококка. Так, еще до массового внедрения прививок, а только на региональном уровне (Красноярский край) показано, что при охвате 9,6% детей в возрасте до 5 лет (2009–2012 гг.) прививкой ПКВ-7 носительство среди них снизилось через 2 года с 51,4% до 31,6% [34]. Недавно отечественные исследователи показали, что вакцинация привела к снижению носительства пневмококка у детей в возрасте до 5 лет с 41,5% до 19,7% на протяжении 2011–2019 гг., однако снижение произошло только за счет серотипов, входящих в вакцину; носительство невакцинных серотипов возросло [35].

Опыт применения ПКВ на отдельных территориях страны, среди разных контингентов подтверждает полученные ранее данные зарубежных авторов не только о высокой типоспецифической эпидемиологической эффективности этих вакцин, но и о быстрой смене вакцинных серотипов на невакцинные после введения массовой вакцинации. В Москве до введения массовой вакцинации против ПИ (2014 г.) 77,3% изолятов пневмококка, выделенных в педиатрических центрах, соответствовали серотипам ПКВ-13. В 2017 г. эта доля существенно снизилась до 58,5%. При этом возросла высеваемость невакцинного серотипа 15В/С определенных сиквенс-типов [36]. В Петербурге с использованием оптимизированных методов серотипирования пневмококков показано, что с 2016 г. по 2021 г. существенно снизилось выявление серотипов, входящих в ПКВ-13 с 94,15 до 25,8%. Снижение разных серотипов происходило неодинаково. Серотипы 4, 9АV, 1, 5, 18, 19А практически исчезли. Серогруппа 6 снизилась с 15,4% до 3,4%, серотип 19F – с 34,1% до 10,1%. Зато возросла распространенность невакцинных серотипов и серогрупп – 11АD с 1,1% до 11,4%, 15F – с 2,2% до 12,4%, 15АF – с 2,2 до 13,5% [37]. По данным поликлиник и стационаров г. Астрахани доказаны достоверный уровень клинической эффективности ПКВ-13 в отношении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также снижение числа госпитализаций. Так, зимой 2021–2022 гг. обострения ХОБЛ отсутствовали у 51,1% вакцинированных (в 2020–2021 гг.), и только у 32,4% не получивших вакцину. В условиях распространения COVID-19 35,2% привитых ПКВ больных COVID-19 нуждались в госпитализации, а невакцинированные почти в 2 раза чаще (63,4%). У привитых ПКВ заболевших COVID-19 отмечено более легкое течение основной вирусной инфекции (возможно, за счет неприсоединения пневмококка) [38]. Показано достоверное снижение числа повторных ВП у больных с ХОБЛ

после введения ПКВ-13 и отсутствие такового при применении ППВ-23 [39].

В стране накоплен небольшой опыт по применению неконъюгированной 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины ППВ-23 после введения ПКВ для предотвращения рецидивов и обострений ПИ у взрослых. Применение обеих вакцин с интервалом в один год при сахарном диабете у пожилых ≥ 65 лет, а также у 40-летних, увеличило количество предотвращенных случаев ПИ и летальных исходов [40].

Применение ПКВ-13 оказалось весьма успешным для профилактики ПИ во время чрезвычайной ситуации, например, при наводнении в Амурской области летом 2013 г. Через 2 года после вакцинации детей 2–5 лет с факторами риска ПИ заболеваемость ОРВИ и ВП среди привитых снизилась в 2,5 раза. До начала вспышки среди циркулирующих пневмококков 85% изолятов соответствовали серотипам ПКВ-13. Через год после вакцинации у одной трети детей вообще не выделялись пневмококки из носоглотки, что говорит о несомненной эффективности вакцины. Среди детей дошкольного возраста носительство вакцинных серотипов в целом снизилось, но появились новые, в том числе почти у 40% детей произошло полное замещение серотипового состава [41].

Все исследователи единодушны во мнении, что быстрая смена серотипов после вакцинации на серотипы, не входящие в вакцину, существенно снижает вклад этих вакцин в современную иммунопрофилактику пневмококковой инфекции. Одним из способов преодоления этого недостатка современных ПКВ является расширение их состава за счет новых, наиболее распространенных серотипов. В 2021 г. в Западных странах лицензированы 15- и 20-валентные серотиповые ПКВ (табл. 1.). В США в 2021 г. 20-валентная ПКВ предложена для иммунизации взрослых до 64 лет с сопутствующими заболеваниями или иммунодефицитными состояниями и среди лиц старше 65 лет рекомендовано после применения 15-, 20-валентных вакцин провести ревакцинацию ППВ-23 [42]. В работе [9] показано, что после введения ПКВ-13 серотипы 20-валентной вакцины (не входящие в ПКВ-13) в 2015–2018 гг. обусловили 75% ИПИ у детей до 5 лет и пожилых. По данным Е. В. Никитиной с соавт., в 15- и 20-валентные ПКВ входят 28,1 и 41,6% серотипов пневмококка соответственно, которые выделялись в С.-Петербурге в 2015–2021 гг. у детей до 5 лет с инфекциями верхних дыхательных путей [37]. Безопасность и эффективность 15- и 20-валентных ПКВ подтверждается в ряде исследований, например [9, 43, 44]. По данным Redin, et al., применение ПКВ-20 позволило бы охватить 68,7% циркулирующих серотипов пневмококка, в то время как ПКВ-13 покрывала лишь 28,6% из них через 2 года после массовой вакцинации детей [14]. По результатам 3-й фазы исследований 15-валентная вакцина

V114 видно, что иммуногенность входящих в нее серотипов не ниже, чем у ПКВ-13 и была совместима с введением традиционных «младенческих» вакцин против полиомиелита, гепатита В, и др. [44]. Рассматривается возможность использования синтетических олигосахаридов взамен природных капсульных полисахаридов, так как первые являются более стабильными в процессе изготовления и стандартизации вакцины [45].

На основании приведенных данных о быстрой смене серотипов после внедрения ПКВ специалисты пришли к выводу о необходимости замены всего серотипового состава этих препаратов хотя бы каждые 10 лет или о создании разных по составу вакцин для отдельных регионов, или для разных возрастных групп. В качестве альтернативы ПКВ многие из упоминавшихся выше исследователей предлагают вакцины на основе видоспецифических или менее разнообразных, чем полисахаридные, белковых антигенах пневмококка [11,13,16,23]. Подробно изучаются цельноклеточные пневмококковые вакцины с использованием бескапсульных штаммов, иногда генетически измененных [46]. Предлагаются живые

аттенуированные, мультиантигенные вакцины на основе поверхностных белков пневмококка – факторов патогенности [47], полисахаридные вакцины с разными адъювантами, мукозные вакцины [13]. Исследования по созданию новых вакцин против пневмококковой инфекции продолжаются.

Заключение

Пневмококковые капсульные полисахаридные серотиповые конъюгированные вакцины зарекомендовали себя как высоко иммуногенные, легко переносимые маленькими детьми и создающими несомненную противозидемическую защиту (длительность которой еще окончательно не определена) в отношении всех форм пневмококковой инфекции и бактерионосительства. Однако узкая типовая специфичность капсульных антигенов и быстрая смена циркулирующих серотипов среди населения после прививок существенно снижает эффективность этих препаратов. Наряду с работой по постоянному расширению и обновлению серотипового состава ПКВ, ведется разработка препаратов на основе антигенов более широкого спектра специфичности, чем капсульные полисахариды.

Литература

1. Трухин В. П., Евтушенко А. Е., Селимова Е. Л. и др. Анализ серотипового пейзажа пневмококков для композиционной модели отечественной конъюгированной вакцины. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2022, 23, 2: 124–141
2. Diallo K, Feteih VF, Ibe L, et al. Molecular diagnostic assays for the detection of common bacterial meningitis pathogens: A narrative review. *EBioMedicine*. 2021 Mar; 65:103274. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103274. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33721818; PMCID: PMC7957090.
3. Чазарян А. Н., Иванчик Н. В., Миронов К. О., Муравьев А. Х. Современные методы капсульного титрования *Streptococcus pneumoniae*: возможности и доступность для практической лаборатории. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2022, 24, 61: 65.
4. Oligbu G., Collins S., Djennad A., et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis, England and Wales, July 1, 2000 – June 30, 2010. *Emerg. Infect. Dis.*, 2019, 25, 9: 1708–1718.
5. Ladhani Sh.N., Slack M.P., Andrews N.Y., et al. Invasion pneumococcal disease after routine pneumococcal conjugate vaccine in children, England and Wales. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, 19, 7:61–68.
6. Фельдблюм И. В., Алиева М. Х., Бикмиева А. В. и др. Иммунологическая эффективность новой пневмококковой полисахаридной конъюгированной тринадцативалентной вакцины при иммунизации взрослых и детей (результаты клинического исследования в Российской Федерации). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*, 2022, 21, 5:64–77.
7. Balsells L., Guillot L., Nair H., Kyav M.H. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae*, causing invasive disease in children in post-PCV-era: a systemic review and meta-analysis. *PLoS one*, 2017, 12, 5:e0177113
8. Hausdorff W.R., Hanage W.R. Interim results of an ecological experiment – conjugate vaccination against pneumococcus and serotype replacement. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2016, 12, 2:358–394.
9. Hanquet G., Kryzova P., Dally F., et al. Serotype replacement after introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in 10 countries. *Emerg. Infect. Dis.*, 2022, 28, 1: 123–138.
10. Hanquet G., Kryzova P., Valentino-Brauth P., et al. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination. *Thorax*, 2019, 74:473–482.
11. Izurieta P., Bahety P., Adegbola R., et al. Public health impact of pneumococcal conjugate vaccine infant immunization programs: assessment of invasive pneumococcal disease burden and serotype distribution. *Expert. Rev. Vaccines*, 2018, 17, 6: 479–493.
12. Nacamura T., Cohen A.L., Schwartz S., et al. The global landscape of pediatric meningitis data, reported to the World Health Organization – coordinated invasive bacterial vaccine-preventable disease surveillance Network, 2014–2019. *J.Infect. Dis.*, 2021, 224, Suppl.3: 161–173.
13. Du QQ, Shi W., Yu D., Yao K. Epidemiology of non-vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* before and after universal administration of pneumococcal conjugate vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2021, 17, 12:5628–5637.
14. Redin A., Ciruela P., de Sevilla M.F., et al. Serotype and clonal distribution *Streptococcus pneumoniae* isolates causing IPA in children and adults in Catalonia before 2013 to 2015 and after 2017 to 2019 systemic introduction of PCV-13. *Microbiology Spectrum*, 2022, 9, iss.3:e0115021.
15. Taylor S., Marochito P., Verguson A., et al. Impact of pneumococcal vaccination on otitis media: a systematic review. *Clinical Infect. Dis.*, 2012, 54, 2: 1768–1773.
16. Allemann A., Frey P.V., Bruggler S., Hiltay M. Pneumococcal carriage and serotype variation before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccines in patients with acute otitis media in Switzerland. *Vaccine*, 2017, 13:1946–1953.
17. Rodrigo Ch., Bewick Th., Sheppard Th., et al. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *Eur. Respir. J.*, 2015, 45:1632–1641
18. Felix S., Hamdem S., Nunes S., et al. Impact of private use of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) on pneumococcal carriage among Portuguese children living in urban and rural regions. *Vaccine*, 2021, 39:4524–4533
19. Nisar M.I., Jeher T., Shehid F. et al. Sero-specific effectiveness against pneumococcal carriage and serotype replacement after ten-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-10) introduction in Pakistan. *PLoS one*, 2022, 17, 1: e0262466
20. Sigauque B., Moiane B., Massora S., et al. Early declines in vaccine types pneumococcal carriage in children less than 5 years old after introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Mozambique. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2018, 37, 10: 1054–1066.
21. Brandileone V.-C., Zanella B.C., Almedia S.C.G., et al. Effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* among children in Sao Paulo, Brasil. *Vaccine*, 2016, 34:5604–5611.
22. Gori A., Obolsky U., Swarthout T.D., et al. The metabolic, virulence and antimicrobial resistance profiles of colonizing *Streptococcus pneumoniae* shift after pneumococcal vaccine introduction in urban Malawi. *medRxiv* 2021. 07.21.21260914; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.21.21260914>.
23. Principi N., Esposito S. Pneumococcal Disease Prevention: Are we on the right track? *Vaccines (Basel)*. 2021 Mar 24;9(4):305. doi: 10.3390/vaccines9040305. PMID: 33804822; PMCID: PMC8063798.
24. Kawagushiya M., Urushibara N., Aung M.S. et al. Serotype distribution, antimicrobial resistance and prevalence of pilus islets on pneumococci following the use of conjugate vaccines. *J. Med. Microbiol.* 2017, 66:643–650

25. Cleary D.W., Jones J., Gladstone R.A., et al. Changes in serotype prevalence of *Streptococcus pneumoniae* in Southampton, UK between 2006 and 2018. *Sci Rep.* 2022 Aug 3;12(1):13332. doi: 10.1038/s41598-022-17600-6. PMID: 35922536; PMCID: PMC9349173.
26. Брико Н. И., Коршунов В. А., Ломоносов К. С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. *Вестник АМН*, 2021, 76, 1:28–42.
27. Белошицкий Г.В., Королева И.С., Королева М.А. Серотиповый пейзаж пневмококков, выделенных при пневмококковом менингите в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2015, 2(81):19–25
28. Mayansky N., Alyabieva N., Ponomarenko O. et al. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *Inter. J. Infect. Dis.*, 2014, 20:58–62.
29. Козлов Р.С., Муравьев А.А., Чигарян А.Н., Иванчик Н.В., Куркова А.А., Кузьменков А.Ю. и др. Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (Исследование «SPECTRUM»). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2021, 23, 2:127–137.
30. Королева М. А. Эпидемиологический надзор за бактериальными гнойными менингитами и меры профилактики. Автореф. дисс. докт., М., 2022.
31. Брико Н. И., Цапкова Н. Н., Сухова В. А. и др. Эпидемиологическая оценка первых результатов национальной программы иммунизации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2017, 5(96):16–21.
32. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Брико Н. И. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология*, 2018, 5, 3:200–211.
33. Сомова А. В., Романенко А. В., Голубкова А. А. Эпидемиология *S.pneumoniae*-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2018, 1(88):25–32.
34. Протасова И. Н., Бахарева Н. В., Пермьякова О. В., и др. Елистратова Т.А., Коваль М.В. Смена серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей, вакцинированных 7-валентной конъюгированной вакциной. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2014, 5(78):67–71.
35. Протасова И. Н., Сидоренко С. В., Фельдблюм И. В., Бахарева Н. В. Эпидемиология серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей на фоне универсальной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 54–66. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-54-66>
36. Mayansky N., Kulichenko T., Alyabieva N., et al. Changing serotype distribution and resistance patterns among pediatric nasopharyngeal pneumococci collected in Moscow, 2010–2017. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2019, 94, 4:385–390.
37. Никитина Е. В., Цветкова М. А., Калиногорская О. С. и др. Серотиповой состав *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих у детей с респираторными инфекциями, оптимизация молекулярных методов оценки. *Антибиотики и химиотерапия*, 2021, 66, 11–12:18–24.
38. Орлова Е. А., Шаталова О. В., Орлов М. А. и др. Реальность и перспектива пневмококковой вакцинации в условиях пандемии COVID-19 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2022, 21, 5:89–97.
39. Иенатова Г.Л., Антонов В.Н., Влияние пневмококковой вакцинации на повторные пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Тер. Архив*, 2022, 94, 11:1257–1261
40. Рудакова А. В., Брико Н. И., Лобзин Ю. В. и др. Фармакоэкономическая эффективность вакцины против пневмококковой инфекции у пациентов с сахарным диабетом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2022, 21, 5:78–85.
41. Chuchalin A.G., Onishchenko G.G., Kolosov V.P., et al. Vaccine prophylaxis of pneumococcal infections in children under conditions of severe flood in the Amur River basin. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2019 Feb 18;2019:5467275. doi: 10.1155/2019/5467275. PMID: 30906320; PMCID: PMC6398015.
42. Nateska A.R., Nowalk M.P., Lim C.J., et al. Cost-effectiveness of revised US pneumococcal vaccination recommendations in underserved minority adults. *Vaccine*, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.vaccine.2022.10.66
43. Hammit L.L., Quinn D., Janczewska E., et al. Phase 3 trial to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine 6 months later, in at-risk adults 18–49 years of age (PNEU-DAY): A subgroup analysis by baseline risk factors. *Hum Vaccin Immunother.* 2023 Dec 31;19(1):2177066. doi: 10.1080/21645515.2023.2177066. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36864601; PMCID: PMC10026908.
44. Benfield T., Rämert M., Valentini P., Seppä I., Safety, tolerability, and immunogenicity of V114 pneumococcal vaccine compared with PCV13 in a 2+1 regimen in healthy infants: A phase III study (PNEU-PED-EU-2). *Vaccine*. 2023 Apr 6;41(15):2456–2465. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.02.041. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36841723.
45. Тенинг М.А., Курбатова Е.А., Нифантьев Н.Э. Синтетические аналоги капсулярных полисахаридов *Streptococcus pneumoniae* и иммуногенная активность гликоконъюгатов. *Биоорганическая химия*, 2021, 47, 1:3–28
46. Morais V., Teixeira E., Suarez N. Next-generation Whole-cell pneumococcal vaccine. *Vaccines (Basel)*. 2019 Oct 16;7(4):151. doi: 10.3390/vaccines7040151. PMID: 31623286; PMCID: PMC6963273.
47. Грубер И. М., Кукина О. М., Егорова Н. Б., Жигунова О. В. Различные технологии получения пневмококковых иммуногенов: определение новых подходов и их результаты. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*, 2021, 21, 1:76–91.

References

1. Trukhin V.P., Evtushenko A.E., Salimova E.L., et al. Analysis of pneumococcal serotypes distribution to determine a model composition for a Russian pneumococcal conjugate vaccine. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2022; 22(2):124–141 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-2-124-141>
2. Diallo K, Fetei VF, Ibe L., et al. Molecular diagnostic assays for the detection of common bacterial meningitis pathogens: A narrative review. *EBioMedicine*. 2021 Mar; 65:103274. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103274. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33721818; PMCID: PMC7957090.
3. Chagaryan A.N., Ivanchik N.V., Mironov K.O., Muravyev A.A. Current methods of capsular typing of *Streptococcus pneumoniae*: possibilities and availability for local laboratories. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022; 24(1):61–66. doi: 10.36488/cmacc.2022.1.61–66
4. Oligbu G., Collins S., Djennad A. et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis, England and Wales, July 1, 2000 – June 30, 2010. *Emerg. Infect. Dis.*, 2019, 25, 9: 1708–1718.
5. Ladhani Sh.N., Slack M.P., Andrews N.Y. et al. Invasion pneumococcal disease after routine pneumococcal conjugate vaccine in children, England and Wales. *Emerg. Infect. Dis.*, 2013, 19, 7:61–68.
6. Feldblum I.V., Alyeva M.H., Bikmieva A.V., 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>
7. Baisells L., Guillot L., Nair H., Kyav M.H. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae*, causing invasive disease in children in post-PCV-era: a systemic review and meta-analysis. *PLoS one*, 2017, 12, 5:e0177113.
8. Hausdorff W.R., Hanage W.R. Interim results of an ecological experiment – conjugate vaccination against pneumococcus and serotype replacement. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2016, 12, 2:358–394.
9. Hanquet G., Kryzova P., Dally F., et al. Serotype replacement after introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in 10 countries. *Emerg. Infect. Dis.*, 2022, 28, 1: 123–138.
10. Hanquet G., Kryzova P., Valentino-Brauth P., et al. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination. *Thorax*, 2019, 74:473–482.
11. Izurieta P., Bahety P., Adegbola R., et al. Public health impact of pneumococcal conjugate vaccine infant immunization programs: assessment of invasive pneumococcal disease burden and serotype distribution. *Expert. Rev. Vaccines*, 2018, 17, 6: 479–493.
12. Nacamura T., Cohen A.L., Schwartz S., et al. The global landscape of pediatric meningitis data, reported to the World Health Organization – coordinated invasive bacterial vaccine-preventable disease surveillance Network, 2014–2019. *J.Infect. Dis.*, 2021, 224, Suppl.3: 161–173.
13. Du Q.Q., Shi W., Yu D., Yao K. Epidemiology of non-vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* before and after universal administration of pneumococcal conjugate vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2021, 17, 12:5628–5637.
14. Redin A., Ciruela P., de Sevilla M.F., et al. Serotype and clonal distribution *Streptococcus pneumoniae* isolates causing IPA in children and adults in Catalonia before 2013 to 2015 and after 2017 to 2019 systemic introduction of PCV-13. *Microbiology Spectrum*, 2022, 9, iss.3:e0115021.
15. Taylor S., Marochito P., Verguson A., et al. Impact of pneumococcal vaccination on otitis media: a systematic review. *Clinical Infect. Dis.*, 2012, 54, 2: 1768–1773.
16. Allemann A., Frey P.V., Brugger S., Hilty M. Pneumococcal carriage and serotype variation before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccines in patients with acute otitis media in Switzerland. *Vaccine*, 2017, 13:1946–1953.
17. Rodrigo Ch., Bewick Th., Sheppard Th., et al. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *Eur. Respir. J.*, 2015, 45:1632–1641.
18. Felix S., Hamdem S., Nunes S., et al. Impact of private use of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) on pneumococcal carriage among Portuguese children living in urban and rural regions. *Vaccine*, 2021, 39:4524–4533.
19. Nisar M.I., Jeher T., Shehid F., et al. Sero-specific effectiveness against pneumococcal carriage and serotype replacement after ten-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-10) introduction in Pakistan. *PLoS one*, 2022, 17, 1: e0262466.
20. Sigauque B., Moiane B., Massora S., et al. Early declines in vaccine types pneumococcal carriage in children less than 5 years old after introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Mozambique. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2018, 37, 10: 1054–1066.

21. Brandileone V.-C., Zanella B.C., Almedia S.C.G., et al. Effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* among children in Sao Paulo, Brasil. *Vaccine*, 2016, 34:5604–5611.
22. Gori A., Obolsky U., Swarthout T.D., et al. The metabolic, virulence and antimicrobial resistance profiles of colonizing *Streptococcus pneumoniae* shift after pneumococcal vaccine introduction in urban Malawi. *medRxiv* 2021. 07.21.21260914. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.21.21260914>
23. Principi N., Esposito S. Pneumococcal disease prevention: are we on the right track? *Vaccines (Basel)*. 2021 Mar 24;9(4):305. doi: 10.3390/vaccines9040305. PMID: 33804822; PMCID: PMC8063798.
24. Kawaguchiya M., Urushibara N., Aung M.S., et al. Serotype distribution, antimicrobial resistance and prevalence of pilus islets on pneumococci following the use of conjugate vaccines. *J. Med. Microbiol.* 2017, 66:643–650.
25. Cleary D.W., Jones J., Gladstone R.A., et al. Changes in serotype prevalence of *Streptococcus pneumoniae* in Southampton, UK between 2006 and 2018. *Sci Rep.* 2022 Aug 3;12(1):13332. doi: 10.1038/s41598-022-17600-6. PMID: 35922536; PMCID: PMC9349173.
26. Briko N.I., Korshunov V.A., Lomonosov K.S. Pneumococcal infection in Russia: state of the issue. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021; 76(1):28–42. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1404>
27. Beloshitsky G.V., Koroleva I.S., Koroleva M.A. Landscape of serotypes pneumococcus isolate with pneumococcal meningitis in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015; 14(2):19–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-2-19-25>
28. Mayansky N., Alyabieva N., Ponomarenko O., et al. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *Inter. J. Infect. Dis.*, 2014, 20:58–62.
29. Kozlov R.S., Muravyev A.A., Chagaryan A.N. The prevalence and antimicrobial susceptibility of circulating *S. pneumonia* serotypes in adult population in Russia (epidemiological study «SPECTRUM») *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021; 23(2):127–137.
30. Koroleva M.A. Epidemiological surveillance of bacterial purulent meningitis and preventive measures. Autoref. diss. doct., M., 2022.
31. Briko N.I., Tsapkova N.N., Sukhova V.A., et al. Epidemiological assessment of the first results of the National Program of immunization of young children against pneumococcal infection in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017; 16(5):16–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-5-16-21>
32. Baranova A. A., Namazova-Baranova L. S., Briko N. I. Vaccinal prevention of pneumococcal infection in children. *Pediatricheskaya farmakologiya – Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (3): 200–211. doi: 10.15690/pf.v15i3.1899
33. Somova A.V., Romanenko V.V., Golubkova A.A. Epidemiology of *S. pneumoniae*–associated pneumonias and the analysis of effectiveness of vaccination against pneumococcal infection in children under the age of six. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17(1):25–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-1-25-32>
34. Protasova I.N., Bahareva N.V., Peryanova O.V., et al. Changing *Streptococcus pneumoniae* serotypes in children vaccinated with 7-Valent conjugate vaccine. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. № 5 (78), 2014; 67–71 (In Russ.).
35. Protasova I.N., Sidorenko S.V., Feldblum I.V., Bakhareva N.V. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in children before and after pneumococcal vaccination. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 54–66. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-54-66>
36. Mayansky N., Kulichenko T., Alyabieva N., et al. Changing serotype distribution and resistance patterns among pediatric nasopharyngeal pneumococci collected in Moscow, 2010–2017. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2019, 94, 4:385–390.
37. Nikitina E.V., Tsvetkova Y.A., Kalinogorskaya O.S., et al. Serotype composition of *Streptococcus pneumoniae* in children with respiratory infections, optimization of molecular assessment method. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2021, 66, 11–12:18–24. doi: 10.37489/0285-2990-2-21-66-11-12-18-24
38. Orlova E.A., Dorfman I.P., Shatalova O.V., et al. The reality and prospects of pneumococcal vaccination during the COVID-19 pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022; 21(5):89–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-89-97>
39. Ignatova G.L., Antonov V.N. Impact of vaccination with pneumococcal vaccines on recurrent pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022; 94(11):1257–1261. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201932
40. Rudakova A.V., Briko N.I., Lobzin Yu.V., et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination among patients with diabetes mellitus. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022; 21(5):78–88 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-78-88>
41. Chuchalin A.G., Onishchenko G.G., Kolosov V.P., et al. Vaccine prophylaxis of pneumococcal infections in children under conditions of severe flood in the Amur River basin. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2019 Feb 18;2019:5467275. doi: 10.1155/2019/5467275. PMID: 30906320; PMCID: PMC6398015.
42. Nateska A.R., Nowalk M.P., Lim C.J., et al. Cost-effectiveness of revised US pneumococcal vaccination recommendations in underserved minority adults. *Vaccine*, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.vaccine.2022.10.666
43. Hammit L.L., Quinn D., Janzewska E., et al. Phase 3 trial to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine 6 months later, in at-risk adults 18–49 years of age (PNEU-DAY): A subgroup analysis by baseline risk factors. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Dec 31;19(1):2177066. doi: 10.1080/21645515.2023.2177066. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36864601; PMCID: PMC10026908.
44. Benfield T., Rämert M., Valentini P., Seppä I., Safety, tolerability, and immunogenicity of V114 pneumococcal vaccine compared with PCV13 in a 2+1 regimen in healthy infants: A phase III study (PNEU-PED-EU-2). *Vaccine*. 2023 Apr 6;41(15):2456–2465. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.02.041. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36841723.
45. Gening, M.L., Kurbatova, E.A. & Nifantiev, N.E. Synthetic analogs of *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharides and immunogenic activities of glycoconjugates. *Russ J Bioorg Chem* **47**, 1–25 (2021). <https://doi.org/10.1134/S1068162021010076>
46. Morais V, Texeira E, Suarez N. Next-Generation Whole-cell pneumococcal vaccine. *Vaccines (Basel)*. 2019 Oct 16;7(4):151. doi: 10.3390/vaccines7040151. PMID: 31623286; PMCID: PMC6963273.
47. Gruber I.M., Kukina O.M., Egorova, N.B., Zhigunova O.V. Different technologies for obtaining pneumococcal immunogens. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021; 20(1):76–91 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-76-91>

Об авторах

- **Наталья Николаевна Костюкова** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи». +7 (499)193–61–51, +7 (499) 249–69–24, nathakos@mail.ru. Костюкова Наталья
- **Владимир Андреевич Бехало** – к. б. н., ведущий научный сотрудник ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. +7(962)908 70 45, vbekhalo@gmail.com. ORSID 0000–0003–4491–9919

Поступила: 24.05.2023. Принята к печати: 22.06.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalya N. Kostyukova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher at N. F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation. +7 (499) 193–61–51, +7 (499) 249–69–24, nathakos@mail.ru. ORSID 0000–0003–1451–7709
- **Vladimir A. Bekhalo** – Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher at N. F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation. + 7(962)908 70 45, vbekhalo@gmail.com. ORSID 0000–0003–4491–9919

Received: 24.05.2023. Accepted: 22.06.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.