

Несоответствие по эффективности пневмококковой вакцины в развитых и развивающихся странах: может ли вакцинация сократить разрыв?

Р. КОРНЕТСКИ¹, Д. ГРИНБЕРГ², О. ФАЛУП-ПЕКУРАРИУ³

¹ Факультет здравоохранения и медицины Университета им. Бен-Гуриона, *Негев, Беэр-Шева, Израиль*

² Отделение детских инфекционных болезней Университетского медицинского центра Сорока, *Беэр-Шева, Израиль*

³ Педиатрическое отделение Детской клинической больницы Медицинского факультета, Университета Трансильвании, *Брашов, Румыния*

Введение. *Streptococcus pneumoniae* вызывает серьёзные заболевания, включая пневмонию, менингит и бактериемию, смертность от которых особо велика в развивающихся странах. Цель настоящего исследования — проанализировать, будет ли снижение частоты инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) и пневмонии в развитых и развивающихся странах близким после внедрения пневмококковой конъюгированной вакцины, а также выявить изменения в несоответствии показателей заболеваемости в этих странах. **Материал и методы.** Поиск литературы проведён с использованием базы данных PubMed и поисковой системы Академия Google. Основным критерием отбора было проведение сравнения заболеваемости ИПИ и пневмонией у детей до и после введения вакцины PCV7, PCV10 или PCV13. Глубокому анализу подвергали только те публикации, в которых был указан коэффициент заболеваемости ИПИ или пневмонией в совокупности с количественными данными. **Результаты.** В совокупности 22 статьи были полнотекстовыми оригинальными публикациями, а одна представляла собой обзорную статью. В течение трёх лет после внедрения PCV в США общая заболеваемость ИПИ снизилась с 98,7 случаев на 100000 до 20 случаев на 100000 детей младше 5 лет, аналогичное снижение было зафиксировано также в Европе, Канаде, Австралии и Израиле. В ЮАР заболеваемость ИПИ среди детей младше 2 лет снизилась от исходного момента времени до 2011 г. с 54,8 до 21,7 случая на 100000 населения и далее уменьшилась до 17,0 случаев на 100000 населения в 2012 г. (общее снижение — 69%). Коэффициент заболеваемости пневмонией у детей в возрасте <5 лет по оценкам составляет 0,29 случая на ребёнка-год в развивающихся странах и 0,05 случая на ребёнка-год в развитых. После внедрения вакцины PCV7 частота госпитализации по поводу пневмонии среди детей младше 5 лет в США уменьшилась с 1274/100000 до 723/100000, в Великобритании — с 1340/100000 детей до 1079/100000 детей. В Никарагуа коэффициент снижения частоты госпитализаций составил 0,67 (95% ДИ: 0,59—0,75) среди новорожденных и 0,74 (95% ДИ: 0,67—0,81) среди детей в возрасте 1 год, в Уругвае она снизилась с 1542/100000 до 1227/100000, а в ЮАР — с ~96/1000 в 2008—2009 гг. до 69,3/1000 (27,8%). **Заключение.** PCV эффективны в отношении уменьшения заболеваемости пневмонией и ИПИ как в развитых, так и в развивающихся странах. Несмотря на то что в развивающихся странах PCV ещё не внедрены, существует надежда, что при включении PCV в национальные программы иммунизации заболеваемость ИПИ, возможно, снизится до уровней развитых стран, что также приведёт к снижению уровня заболеваемости пневмонией. Для более точной оценки степени снижения заболеваемости ИПИ и пневмонией в результате вакцинации необходимо во всех странах, особенно в развивающихся, в которых внедрены PCV, провести мониторинговые исследования.

Ключевые слова: пневмококковые вакцины, дети, пневмония, инвазивная пневмококковая инфекция, заболеваемость.

Введение

Серьёзные заболевания, включая пневмонию, менингит, бактериемию, и такие более лёгкие, но распространённые заболевания, как средний отит, синусит и бронхит, обусловлены пневмококковой инфекцией. Возбудитель — *Streptococcus pneumoniae*, существующий в форме >90 серотипов, основным резервуаром которого являются грудные дети и дети младшего возраста. По оценкам ВОЗ, из 8,8 млн ежегодных смертей в мире среди детей младше 5 лет 476000 (333000 — 529000) случаев вызваны пневмококковыми инфекциями [1], при этом большинство смертей регистрируют в развивающихся странах Африки и Азии. Даже при том, что надлежащее медицинское обслужи-

вание является легкодоступным, инвазивные пневмококковые инфекции могут быстро привести к смерти. В развитых странах до 20% людей, заразившихся пневмококковым менингитом, умирает; однако в развивающихся странах смертность близка к 50% даже среди госпитализированных пациентов [2]. Например, в Гамбии 48% детей, заразившихся пневмококковым менингитом и попавших в больницу, не выживает [3].

Streptococcus pneumoniae является распространённой причиной внебольничной пневмонии (ВБП) [4]. Антибиотикотерапия и применение PCV-вакцин привели к значительному снижению смертности, связанной с ВБП; однако в странах, где доступ к антибиотикам и PCV является ограниченным, смертность от ВБП до сих пор остаётся высокой.

В 1977 г. была зарегистрирована пневмококковая вакцина, которая защищает от 14 разных штаммов, а в 1983 г. показания к применению расширены до 23 штаммов. Эта вакцина является

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Давид Гринберг, ДМ. Отделение детских инфекционных болезней. Университетский медицинский центр Сорока. Беэр-Шева, Израиль. Эл. почта: dudi@bgu.ac.il. Тел.: 972-8-6400547. Факс: 972-8-6232334

полисахаридной и называется PPSV23. Однако она наиболее эффективна у взрослых и не приводит к непрерывной выработке иммунитета у детей младше двух лет. Отдельная вакцина для детей, которая называется PCV7, была зарегистрирована в 2000 г. PCV7 — это конъюгированная вакцина, её защитное действие расширили до 10 штаммов в 2009 г. и до 13 штаммов в 2010 г. (PCV10 и PCV13, соответственно).

Разработка вакцин критически важна для контроля заболеваемости пневмококковыми инфекциями, особенно после усиления резистентности *S.pneumoniae* к широко используемым антибиотикам вследствие их применения в течение более чем 30 лет. Пневмококковые вакцины включают 23-валентную полисахаридную вакцину и 7-, 10-, 11- и 13-валентные конъюгированные вакцины (PCV7, PCV10, PCV11, PCV13), при этом PCV7 постепенно выводится с рынка. Серотипы PCV7 охватывают 65–80% серотипов, ассоциированных с инвазивными пневмококковыми инфекциями у детей младшего возраста в развитых западных странах, а PCV10 и PCV13 обладают даже бóльшим охватом.

Центр контроля и профилактики заболеваний (CDC) США сообщил о 90% уменьшении заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями (ИПИ), вызываемыми *S.pneumoniae* у детей младшего возраста после внедрения PCV7 [5]. Во многих странах применение пневмококковых конъюгированных вакцин в повседневной практике привело к резкому снижению заболеваемости ИПИ, а в некоторых местах ИПИ, вызываемые серотипами вакцины, практически исчезли, даже в тех возрастных группах, которые не являются основным объектом действия программ иммунизации (популяционный иммунитет) [6].

Применение вакцин. В США вакцина PCV7 была зарегистрирована в 2000 г., когда Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) разрешило вакцину к применению у грудных детей и детей младшего возраста. Также в 2000 г. Консультативный комитет по практике иммунизации (ACIP) рекомендовал применение PCV7 в установленном порядке у детей в возрасте 2–23 мес и детей в возрасте 24–59 мес, которые находятся в группе повышенного риска пневмококковых инфекций (состояния с ослабленным иммунитетом и хронические заболевания) [7]. В 2007 г. ACIP пересмотрел свои рекомендации относительно применения вакцины в установленном порядке с целью включения всех детей в возрасте 2–59 мес [8].

В Европе последовали этому примеру, разрешив применение PCV7 уже в 2001 г. По состоянию на январь 2009 г. 24 (75%) из 32 государств-членов ЕС включили или приняли решение о

включении PCV7 в календари прививок детей [9]. Семнадцать стран осуществили программы всеобщей вакцинации, тогда как оставшиеся семь стран предложили использовать PCV7 только в группах риска. В феврале 2010 г. FDA разрешило к применению вакцину PCV13, которая в настоящее время заменила PCV7 в США. На данный момент PCV10 и PCV13 также зарегистрированы в Европейском Союзе и широко применяются по всей Европе [10].

Вследствие успешного применения PCV-вакцин ВОЗ рекомендует включить PCV в программы иммунизации детей по всему миру, особенно в странах с высокой детской смертностью (т.е. там, где смертность детей младше 5 лет составляет >50 смертей на 1000 рождённых) [11]. Однако более 50% государств-членов ВОЗ, включая страны с низким уровнем дохода и высоким бременем пневмококковых инфекций, только собираются включить PCV в национальные программы иммунизации. По состоянию на апрель 2013 г. внедрение программ вакцинации PCV осуществлено в 21 (60%) из 35 государств-членов в Северной, Центральной и Южной Америке, 11 (50%) из 22 государств-членов в Восточном регионе Средиземного моря, 26 (49%) из 53 государств-членов в Европе, 19 (41%) из 46 государств-членов в Африке, девять (33%) из 27 государств-членов в Западной части Тихого океана и 1 из 11 государств-членов в Юго-Восточной Азии [12]. Доступ к вакцинам в развивающихся странах продолжает расширяться при содействии Всемирного альянса по вакцинации и иммунизации (GAVI), который с 2010 г. внедрил PCV не менее чем в 32 странах [13].

Целью исследования было установить, будет ли снижение частоты ИПИ и пневмонии в развитых и развивающихся странах близким, а также выявить изменения в несоответствии показателей заболеваемости в этих странах.

Материал и методы

Поиск литературы провели с использованием базы данных PubMed и поисковой системы Академия Google. Основным критерием отбора было проведение в исследовании сравнения заболеваемости ИПИ и пневмонией у детей до и после введения вакцин PCV7, PCV10 или PCV13. Комбинации поисковых терминов, использованные при поиске по базе данных, включали инвазивную пневмококковую инфекцию, пневмонию, пневмококковую пневмонию, пневмококковую конъюгированную вакцину, коэффициент заболеваемости и развивающиеся страны. Рефераты этих статей проанализировали на предмет важности и наличия коэффициентов заболеваемости. Подробному анализу подвергали только те публикации, в которых был указан коэффициент заболеваемости ИПИ или пневмонией в сочетании с количественными данными. Если коэффициент заболеваемости не был нормирован на объём совокупности, статьи обычно исключали, кроме случаев, касающихся развивающихся стран, по которым имелось меньше данных. В конечном итоге, для полного анализа отобрали 23 статьи. Из 23 отображенных статей 22 статьи были полнотекстовыми оригинальными публика-

циями, а одна представляла собой обзорную статью. Пятнадцать включённых статей поступило из развитых стран, 8 статей — из развивающихся.

Результаты исследования

Несоответствие по заболеваемости ИПИ на исходном уровне. В 2000 г. по оценкам в мире произошло 14,5 млн эпизодов серьёзных пневмококковых инфекций. Пневмококковые инфекции привели примерно к 826000 смертей у детей в возрасте 1–59 мес, из которых 91000 наступило у ВИЧ-положительных детей, а 735000 — у ВИЧ-отрицательных. Из всех смертей у ВИЧ-отрицательных детей более 61% приходился на десять африканских и азиатских стран. Из этих данных по миру видно, что развивающиеся страны несут большее бремя заболеваний по сравнению с развитыми [14].

Оценка уровня заболеваемости пневмококковыми инфекциями в развивающихся странах является относительно сложной. Это обусловлено рядом факторов, включающих трудности, связанные с проведением обязательных лабораторных исследований и забора образцов, а также отсутствие данных по надзору за качеством в развивающихся странах. Тем не менее, некоторые данные доступны. До широкого распространения иммунизации с применением PCV7 между развивающимися и развитыми странами существовало значительное расхождение по годовой заболеваемости ИПИ. Например, средний годовой показатель заболеваемости ИПИ у детей в возрасте <2 лет в Европе составил 44,4/100000 в год, в США — 167/100000 [15, 16]. Для сравнения, годовой показатель заболеваемости ИПИ среди детей младше 2 лет в Африке варьировал от 60/100000 в ЮАР до начала эпидемии ВИЧ до 797/100000 в Мозамбике [17–19].

Несоответствие по заболеваемости пневмонией на исходном уровне. Детская пневмония является единственной основной причиной смертности у детей младше 5 лет. Заболеваемость в этой возрастной группе по оценкам составляет 0,29 случая на ребёнок-год в развивающихся странах и 0,05 случая на ребёнок-год в развитых. Это соответствует ежегодному общемировому количеству новых эпизодов, составляющему 156 млн, из которых 151 млн эпизодов происходит в развивающихся странах. Большинство случаев наблюдается в Индии (43 млн), Китае (21 млн) и Пакистане (10 млн), также высокими показателями характеризуются Бангладеш, Индонезия и Нигерия (по 6 млн каждая) [20]. Частота носительства в носоглотке в определённый момент времени также отличается и варьирует от 27% — в развитых странах до 85% — в развивающихся [11].

Изначально существующая ВИЧ-инфекция или первопричинные состояния, такие как серповидноклеточная анемия, могут повысить риск развития у ребёнка пневмококковой инфекции. По причине высокой распространённости ВИЧ-инфекции в развивающихся странах, а также серпо-

видноклеточной анемии в африканских странах южнее Сахары, дети в развивающихся странах находятся под угрозой значительно более высокого риска серьёзной пневмококковой инфекции [14, 17, 21]. Кроме того, отсутствие в развивающихся странах санитарной профилактики и здорового питания существенно увеличивает бремя заболевания. С. Reed и др. (2012 г.) разработали шкалу оценки степени тяжести заболевания у детей в ЮАР, госпитализированных с пневмонией, и показали, что гипоксия и недостаточное питание были наиболее сильными прогностическими факторами с точки зрения смертности у детей без ВИЧ [22].

Снижение заболеваемости ИПИ. Влияние PCV7 и PCV13 в развитых странах очень хорошо задокументировано (табл. 1). В течение трёх лет после внедрения в США общая заболеваемость ИПИ снизилась с 98,7 случая на 100000 детей младше пяти лет до немного более 20 случаев на 100000 детей в 2002 г. и с тех пор остаётся низкой [23]. В 2013 г. Т. Т. Muint и др. опубликовали подробный обзор влияния PCV7 на заболеваемость ИПИ, который включал 30 исследований из Австрии, Бельгии, Дании, Германии, Нидерландов, Норвегии, Испании, Англии, США, Канады и Австралии. В исследованиях, которые включали любых детей младше пяти лет, заболеваемость до вакцинации в среднем составляла 68,3/100000, тогда как после вакцинации PCV7 она составила 32,9/100000 (снижение на 52%) [24]. В Израиле заболеваемость ИПИ снизилась с 50,7/100000 перед вакцинацией до 29,2/100000 после вакцинации PCV7 и далее уменьшилась до 18,8/100000 детей младше пяти лет после внедрения PCV13 [25]. В Наварре (Испания) в июне 2001 г. появилась вакцина PCV7, в ноябре 2009 г. была внедрена 10-валентная вакцина (PCV10), а с июня 2010 г. PCV7 заменили 13-валентной вакциной (PCV13). После внедрения PCV7 за период 2001–2009 гг. заболеваемость ИПИ снизилась с 87 до 54 на 100000 детей младше пяти лет и далее уменьшилась до 19/100000 детей после внедрения PCV13 [26]. В Норвегии заболеваемость у детей младше двух лет уменьшилась с 77/100000 в 2005 г. до 20/100000 (снижение на 74%) — в 2010 г. после внедрения PCV7 и далее до 8,1/100000 — в 2012 г. после внедрения PCV13 [27]. В Англии и Уэльсе в 2008–2010 гг. заболеваемость составляла 22,2 (возраст <2 лет) и 7,8 (2–4 года) на 100000 детей, а в 2013 г., после внедрения PCV 13, снизилась до 12,1 (возраст <2 лет) и 4,1 (2–4 года) на 100000 [28]. После внедрения PCV13 в Канаде за период 2010–2012 гг. заболеваемость ИПИ среди детей в возрасте <5 лет уменьшилась с 18,0 до 14,2 случая на 100000 населения [29].

В развитых странах Азии также наблюдалось выраженное снижение заболеваемости ИПИ. На Тайване вакцина PCV7 была внедрена в 2005 г., однако её не включили в национальную программу

Таблица 1. Снижение заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями после внедрения PCV

Ссылка	Страна	Возраст, лет	Вакцина	Заболеваемость ИПИ		Темпы снижения от исходного уровня, %
				до вакцинации PCV	после вакцинации PCV	
Pilishvili и др. 2010 г. [23] Myint и др. 2013 г. [24] ¹	США	<5	PCV7	98,7/100000	20/100000	79,7
	Австрия, Бельгия, Дания, Германия, Нидерланды, Норвегия, Испания, Англия, США, Канада и Австралия	<5	PCV7	68,3/100000	32,9/100000	51,8
Ben-Shimol и др. 2014 г. [25]	Израиль	<5	PCV7	50,7/100000	29,2/100000	42,4
			PCV13		18,8/100000	62,9
Guevara и др. 2014 г. [26]	Испания	<5	PCV7	87/100000	54/100000	37,9
			PCV13		19/100000	78,2
Steens и др. 2013 г. [27]	Норвегия	<2	PCV7	77/100000	20/100000	74
			PCV13		8,1/100000	89,5
Waight и др. 2015 г. [28]	Англия и Уэльс	<2	PCV7 и 13	22,22/100000	12,03/100000	32,4
		2—4	PCV7 и 13	7,77/100000	4,08/100000	47,5
Demczuk и др. 2013 г. [29]	Канада	<5	PCV13	18	14/100000	22,2
Lai и др. 2014 г. [31]	Тайвань	<5	PCV7/13	9,8/10000	2,1/10000	78,6
Ishiwada и др. 2014 г. [32]	Япония	<5	PCV7	26,1	9,3/100000	64,4
Von Gottberg и др. 2014 г. [33]	ЮАР	<2	PCV7	54,8	21,7/100000	60,4
			PCV13		17,0/100000	69,0
Chacon-Cruz и др. 2014 г. [34]	Мексика	<15	PCV7	6 случаев	3 случая	50
			PCV13		2 случая	66,7

Примечание. ¹ среднее по перечисленным странам.

иммунизации, и свободный доступ к ней имели только дети с высоким риском. В конечном итоге, в 2013 г. PCV включили в национальную программу всеобщей вакцинации [30]. В исследовании небольшого масштаба с участием детей младше пяти лет, проведенном в медицинском центре на Тайване, годовая заболеваемость (на 10000 госпитализаций) ИПИ достоверно уменьшилась с 9,8 в 2000 г. до 2,1 в 2012 г. (снижение на 79%) [31]. В Японии PCV13 была внедрена в 2010 г., а в 2013 г. стала частью стандартной схемы в рамках национальной программы иммунизации. В исследовании совокупности испытуемых из Тиба (Япония), заболеваемость ИПИ (количество случаев/100000) среди детей младше пяти лет снизилась с 26,1 — в 2009 г. до 9,3 — в 2013 г. (снижение на 65%) [32].

В развивающихся странах данных надзора по ИПИ имеется меньше, так как внедрение PCV-вакцин пока находится на низком уровне и, следовательно, было проведено меньше исследований. Однако в странах, где PCV внедрена, уменьшение количества случаев ИПИ стало очевидным. В ЮАР в 2009 г. была внедрена вакцина PCV7, а в 2011 г. её заменили на PCV13. Заболеваемость ИПИ среди детей младше двух лет снизилась с 54,8 до 21,7 случая на 100000 в интервале от исходного уровня до 2011 г. и затем уменьшилась до 17,0 случаев на 100000 населения в 2012 г. (общее снижение — 69%) [33]. В небольшом исследовании, проведенном в Тихуаны (Мексика) в больнице общего типа, было установлено, что после внедрения в 2006 г. вакцины PCV7 в программу всеобщей иммуниза-

ции, общее количество стационарных случаев у детей младше 15 лет уменьшилось с 6 до 3. После замены PCV7 на PCV13 в мае 2012 г. количество случаев уменьшилось до 2 [34].

Снижение заболеваемости пневмонией. Пневмококковая пневмония — это самая распространенная пневмококковая инфекция. Внедрение PCV существенно уменьшило количество случаев пневмонии как в развитых, так и в развивающихся странах (табл. 2). В США после внедрения PCV7 частота госпитализации по поводу пневмонии уменьшилась с 1274/100000 до 723/100000 у детей младше двух лет и с 411 до 50 на 100000 у детей в возрасте 2—4 лет [35]. В Великобритании после внедрения PCV7 в 2006 г. заболеваемость у детей младше пяти лет снизилась с 33,8/10000 детей в 2001 г. до 27,4/10000 в 2009 г. [36]. В другом британском исследовании частота госпитализации по поводу бактериальной пневмонии уменьшилась с 1340/1000000 детей до вакцинации PCV7 (2005 г.) до 1079/1000000 детей (снижение на 19%) [37, 38]. В Израиле годовая заболеваемость (на 1000 населения) у детей младше пяти лет уменьшилась с 13,8 — в период до вакцинации PCV до 11,2 — в период вакцинации PCV7 и до 7,4 — в период вакцинации PCV13, чему соответствует снижение на 13 и 47%, соответственно [39]. В исследовании, проведенном в Кельце (Польша), в период, предшествующий внедрению PCV7, средняя частота госпитализации по поводу пневмонии составила 41,48/1000 и 6,15/1000 у детей в возрасте менее 1 года и 2—4 го-

Таблица 2. Снижение заболеваемости пневмонией после внедрения PCV

Ссылка	Страна	Возраст, лет	Вакцина	Заболеваемость ИПИ		Темпы снижения от исходного уровня, %
				до вакцинации PCV	после вакцинации PCV	
Griffin и др. 2013 г. [35]	США	<2	PCV7	1274/100000	723/100000	43,2
		2—4	PCV7	411/100000	350/100000	14,8
Elemraid и др. [36]	Великобритания	<5	PCV7	338/100000	274/100000	18,9
Koshy и др. 2010 г. [37] ¹	Великобритания	<15	PCV7	134/100000	108/100000	19,4
Greenberg и др. 2015 г. [38]	Израиль	<5	PCV7	13,8/1000	11,2/1000	18,8
			PCV13		7,4/1000	46,4
Patrzalek и др. 2010 г. [39]	Польша	<1	PCV7	41,48/1000	13,51/1000	67,4
		2—4		6,15/1000	3,85/1000	37,4
Angoulvant и др. 2014 г. [40]	Франция	<2	PCV13	757 случаев	516 случаев	31,8
		2—5	PCV13	833	695	16,6
Lai и др. 2014 г. [31]	Тайвань	<5	PCV7/13	0,9/10000	0,6/10000	33,3
Ishiwada и др. [32]	Япония	<5	PCV7	24 случая	4 случая	83,3
Alfonso и др. 2013 г. [41]	Бразилия	<2	PCV10	—	—	26,5 ²
Abrão и др. 2015 г. [42]	Бразилия	<2	PCV10	—	—	40
Becker-Dreps и др. 2014 г. [43]	Никарагуа	<1	PCV13	7/100	5/100	28,5
				ребёнок-лет	ребёнок-лет	
		1—2		2,8/100	1,5/100	
				ребёнок-лет	ребёнок-лет	
		2—5		0,5/100		46,4
				ребёнок-лет		
		0		0,5/100		
				ребёнок-лет		
Hortal и др. 2014 г. [44] ³	Уругвай	<5	PCV7/13	1542/100000	1,227/100000	20,4
Pérez и др. [45] ⁴	Уругвай	0—14	PCV7/13	879/10000	193/10000	78,0
Madhi и др. 2014 г. [46]	ЮАР	<5	PCV7/13	96/1000	69,3/1000	27,8

Примечание. ¹ только бактериальная пневмония; ² среднее по 3 городам в Бразилии, мониторируемых в этом исследовании; ³ только объединенные данные по пневмонии; ⁴ показатели выписки из больниц после внебольничной пневмонии.

да, соответственно. После внедрения показатели уменьшились до 13,51/1000 — у детей младше 1 года и до 3,85/1000 — у детей в возрасте 2—4 года [39]. Во французском исследовании было показано, что частота внебольничной пневмонии уменьшилась за три года на 31,8% — у детей младше 2 лет и на 16,7% — у детей в возрасте 2—5 лет по данным до и после вакцинации PCV13 [40]. На Тайване заболеваемость пневмонией снизилась с 0,9/10000 госпитализаций — в 2000 г. до 0,6 — в 2012 г. [31]. В исследовании, проведённом в Тиба (Япония), количество случаев пневмонии уменьшилось с 24 случаев — в 2008 г. до 4 случаев — в 2013 г. после внедрения PCV [32].

В развивающихся странах в результате применения PCV количество случаев пневмонии также уменьшилось. В Бразилии PCV10 включили в национальную программу иммунизации в 2010 г. Достоверное уменьшение частоты госпитализации по поводу пневмонии у детей наблюдалось в трёх регионах Бразилии, отличающихся по климатическим условиям и социально-экономическим характеристикам: Белу-Оризонте (28,7%), Куритиба (23,3%) и Ресифе (27,4%) [41]. Другое бразильское исследование, проведённое в учреждениях первичной медицинской помощи Гуаранезии и в больницах Гуаранезии и Гуашупе (штат Минас-Жерайс), на юге Бразилии, показало 40% уменьшение рас-

пространённости внебольничной пневмонии (ВБП) после внедрения пневмококковой конъюгированной вакцины [42]. Никарагуа стала первой развивающейся страной, которая в 2010 г. включила PCV13 в национальную программу иммунизации с использованием схемы вакцинации «3+0». Скорректированное отношение показателей заболеваемости по данным о госпитализации по поводу пневмонии в период вакцинации (2011—2012 гг.) и в период до вакцинации (2008—2010 гг.) составило 0,67 (95% ДИ: 0,59—0,75) у новорождённых и 0,74 (95% ДИ: 0,67—0,81) у детей в возрасте одного года [43]. Уругвай был первой латиноамериканской страной, включившей в 2008 г. в национальную программу иммунизации вакцину PCV7, которую в 2010 г. заменили на PCV13. Общий показатель госпитализации детей младше пяти лет по поводу пневмонии уменьшился с 1542/100000 до 1227/100000 [44]. В другом уругвайском исследовании показатель выписки после ВБП на 10000 детей в возрасте 0—14 лет в период до вакцинации PCV (2003—2007 гг.) составил 879 против 193 в 2012 г. (после внедрения PCV7/13 снижение на 78,1%) [45]. В ЮАР произошло уменьшение заболеваемости пневмонией с ~96/1000 — в 2008—2009 гг. до 69,3/1000 (27,8%) — в 2012 г. [46].

Устранение расхождений. Заболеваемость ИПИ после вакцинации в ЮАР снизилась до уровня,

аналогичного таковому в других развитых странах после внедрения PCV7 (27,5/100000 — развитые страны, 20,1/100000 — ЮАР), хотя это было продемонстрировано только в одном исследовании, проведённом в ЮАР. Темпы уменьшения количества случаев ИПИ/100000 детей/год также были немного больше в ЮАР (9,5 случая/100000/год) по сравнению с данными аналогичных исследований, проведённых в развитых странах — Испании и Израиле (6,4–6,8 случая/100000 в год), в которых также отслеживали снижение заболеваемости ИПИ до и после внедрения PCV7 и затем после её замены на PCV13. Однако в большинстве развивающихся стран слишком рано фиксировать эффекты, так как предварительно не было задано никакого исходного уровня, а вакцины были внедрены совсем недавно. Также может оказаться, что для надлежащего наблюдения замещения серотипов прошло слишком мало времени после внедрения PCV (особенно PCV13), и такое резкое снижение может быть лишь временным.

С точки зрения заболеваемости пневмонией, в развивающихся странах PCV оказалась не такой эффективной, как в развитых, однако она обладала некоторым эффектом. Степень снижения заболеваемости пневмонией у детей в развитых и развивающихся странах близка по величине. Однако абсолютный коэффициент заболеваемости в развивающихся странах до сих пор высок. Вероятно, это можно объяснить рядом следующих факторов:

1) использование разных вакцин, например PCV-10 в Бразилии и PCV7, а затем PCV13 в большинстве развитых стран;

2) в большинстве развитых стран используется схема вакцинации 2+1, тогда как в США используется схема 3+1, а в некоторых развивающихся странах — 3+0 и даже схема, соответствующая рекомендациям Европейской Фармакопеи;

3) различиями в охвате вакцинацией, в развивающихся странах доступ к вакцинам может быть затруднён;

4) факт существования пневмонии непневмококковой (вирусной) этиологии и вирусной этиологии, заболеваемость которыми в развивающихся

странах также выше, чем в развитых, и на которые не действует вакцинация PCV.

Кроме того, другие заболевания, такие как малярия, могут проявляться как пневмония.

Таким образом, использование различных методов диагностики пневмонии может сделать затруднительным сравнение степени снижения заболеваемости. Однако, если отдельно от всех случаев пневмонии рассмотреть только подтверждённые случаи пневмококковой пневмонии, можно наблюдать более близкие показатели снижения в развивающихся и развитых странах. Кроме того, развивающиеся страны могут приводить заниженные данные по случаям, так как многие популяции до сих пор удалены от цивилизации, поэтому частота пневмонии в действительности может быть выше.

Заключение

PCV эффективны в отношении снижения заболеваемости ИПИ как в развитых, так и в развивающихся странах, о чём свидетельствует сравнение результатов применения PCV в ЮАР и Мексике относительно развитых стран. Хотя в развивающихся странах внедрение PCV не осуществлено, есть надежда, что при включении PCV в национальные программы иммунизации заболеваемость ИПИ, возможно, снизится до уровня, наблюдаемого в развитых странах, что также приведёт к снижению заболеваемости пневмонией. Несмотря на то что заболеваемость пневмококковой пневмонией в развивающихся странах уменьшилась, пневмония другой этиологии более распространена в этих странах, поэтому необходимо провести дальнейшие исследования с целью мониторинга этих изменений, особенно в таких регионах. Для более точной оценки степени снижения заболеваемости ИПИ и пневмонией в результате вакцинации необходимо во всех странах, особенно в развивающихся, в которых внедрены PCV, провести больше мониторинговых исследований. Мониторинг также необходим для изучения возможного замещения серотипов и других микроорганизмов во всех странах после внедрения PCV.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Organization W.H.* Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age. 2008.
2. *Organization W.H.* Pneumococcal Vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiol Record* 2003; 14: 110-119.
3. *Goetghebuer T. et al.* Outcome of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in children in The Gambia. *Trop Med Intern Health* 2000; 5: 3: 207-213.
4. *Jain, S. et al.* Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US children. *New England J Med* 2015; 372: 9: 835–845.
5. *Centers for Disease, C. and Prevention.* Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease in United States, 1998–2003. *MMWR. Morbid Mortal Weekly Report.* 2005; 54 36: 893.
6. *American Academy of Pediatrics, Committee on Infections, D., Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23).* *Pediatrics* 2010; 126: 1: 186.
7. *Van Beneden C.A. et al.* Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports* 2000; 1–35.
8. *Centers for Disease, C., Prevention, and P. Advisory Committee on Immunization, Updated Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children aged 24–59 months who are not completely vaccinated.* *MMWR. Morbid Mortal Weekly Report,* 2008; 57: 13: 343.
9. *De Carvalho G.H. et al.* Use of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in Europe, 2001–2007. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles= European communicable disease bulletin,* 2009; 14: 12: 334-338.
10. *Torres A. et al.* Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 1: 19-31.

11. *Publication W.H.O.* Pneumococcal vaccines WHO position paper-2012-recommendations. *Vaccine* 2012; 30: 32: 4717–4718.
12. Centers for Disease C. and Prevention, Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine-worldwide, 2000–2012. *MMWR. Morbidity and Mortal Weekly Report*, 2013; 62: 16: 308.
13. *Division U.S.* Pneumococcal Conjugate Vaccine: Current Supply & Demand Outlook. 2013.
14. *O'Brien K.L. et al.* Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet* 2009; 374: 9693: 893–902.
15. *Isaacman D.J., McIntosh E.D., Reinert R.R.* Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Internat J Infect Dis* 2010. 14(3): p. e197–e209.
16. *Black S. et al.* Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 2008; 531–568.
17. *Roca A. et al.* Invasive pneumococcal disease in children < 5 years of age in rural Mozambique. *Trop Med Internat Health* 2006; 11: 9: 1422–1431.
18. *Karstaedt A.S., Khoosal M., Crewe-Brown H.H.* Pneumococcal bacteremia during a decade in children in Soweto, South Africa. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 5: 454–457.
19. *Cutts F.T. et al.* Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 9465: 1139–1146.
20. *Rudan I. et al.* Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86: 5: 408–416B.
21. *Wong W.Y., Overturf G.D., Powars D.R.* Infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 5: 1124–1136.
22. *Reed C. et al.* Development of the respiratory index of severity in children (RISC) score among young children with respiratory infections in South Africa. *PLoS one* 2012; 7: 1: e27793.
23. *Pilishvili T. et al.* Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201: 1: 32–41.
24. *Myint T.T. et al.* The impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease: a literature review. *Adv Ther* 2013; 30: 2: 127–151.
25. *Ben-Shimol S. et al.* Early impact of sequential introduction of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on IPD in Israeli children <5 years: an active prospective nationwide surveillance. *Vaccine* 2014; 32: 27: 3452–3459.
26. *Guevara M. et al.* Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001–2013. *Vaccine* 2014; 32: 22: 2553–2562.
27. *Steens A. et al.* Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine* 2013; 31: 52: 6232–6238.
28. *Waight P.A. et al.* Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 5: 535–543.
29. *Demczuk W.H. et al.* Serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Canada after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, 2010–2012. *Can J Microbiol* 2013; 59: 12: 778–788.
30. *Wang M.-C. et al.* Impact of pneumococcal conjugate vaccine on pediatric tympanostomy tube insertion in partial immunized population. *The Scientific World Journal*, 2015. 2015.
31. *Lai C.-C. et al.* Decline in the incidence of invasive pneumococcal disease at a medical center in Taiwan, 2000–2012. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 1: 76.
32. *Ishiwada N. et al.* The incidence of pediatric invasive *Haemophilus influenzae* and pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan before and after the introduction of conjugate vaccines. *Vaccine* 2014; 32: 42: 5425–5431.
33. *von Gottberg A. et al.* Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *New Engl J Med* 2014; 371: 20: 1889–1899.
34. *Chacon-Cruz E., Rivas-Landeros R.M., Volker-Soberanes M.L.* Early trends in invasive pneumococcal disease in children following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: results from eight years of active surveillance in a Mexican hospital. *Therapeut Advanc Vaccin* 2014. 2051013614547199.
35. *Griffin M.R. et al.* US hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *New Engl J Med* 2013; 369: 2: 155–163.
36. *Elenraid M.A. et al.* Impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of childhood pneumonia. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 08: 1697–1704.
37. *Koshy E. et al.* Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997–2008. *Thorax* 2010; 65: 9: 770–774.
38. *Greenberg D. et al.* Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children <5 years. *Vaccine* 2015.
39. *Patrzalek M., Albrecht P., Sobczynski M.* Significant decline in pneumonia admission rate after the introduction of routine 2+1 dose schedule heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children under 5 years of age in Kielce, Poland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2010; 29: 7: 787–792.
40. *Angoulvant F. et al.* Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 7: 918–924.
41. *Afonso E.T. et al.* Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 4: 589.
42. *Abrao W.M.O. et al.* Impact of the antipneumococcal conjugate vaccine on the occurrence of infectious respiratory diseases and hospitalization rates in children. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2015; 48: 1: 44–49.
43. *Becker-Dreps S. et al.* Changes in childhood pneumonia and infant mortality rates following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Nicaragua. *Ped Infect Dis J* 2014; 33: 6: 637–642.
44. *Hortal M. et al.* Impact of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of pneumonia in hospitalized children after five years of its introduction in Uruguay. 2014.
45. *Pérez M.C. et al.* Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in a pediatric referral hospital in Uruguay. *Ped Infect Dis J*, 2014; 33: 7: 753–759.
46. *Madhi S.A., Bamford L., Ngcobo N.* Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine and rotavirus vaccine introduction into the South African public immunisation programme. *SAMJ: South African Med J* 2014. 104(3): p. 228–234.

Disparities in Effectiveness of Pneumococcal Vaccine in Industrialized and Developing Countries: Is Vaccination Closing the Gap?

RACHEL KORNETSKY¹, DAVID GREENBERG^{1,2}, OANA FALUP-PECURARIU³

¹ Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel,

² Pediatric Infectious Disease Unit, Soroka University Medical Center, Beer-Sheva, Israel

³ Department of Pediatrics, Children's Clinic Hospital, Faculty of Medicine, Transilvania University, Brasov, Romania

Background *Streptococcus pneumoniae* cause serious disease including pneumonia, meningitis and bacteremia and mortality is seen most in developing countries. The aim of the study was to determine if the reduction in IPD and pneumonia rates were similar in developed and developing countries after the introduction of the pneumococcal conjugated vaccine and to determine changes in the disparities of these diseases rates in these countries. **Methods.** Literature searches were conducted by using the PubMed database and Google scholar. The main criterion for selection was that the studies compare incidence of IPD or pneumonia in children pre and post PCV7, PCV10, or PCV13 vaccine introduction. Only published articles that described the incidence rate of IPD or pneumonia with quantitative data were fully reviewed in detail. **Results.** A total of 22 articles were full-text original publications and one was a review article. Within 3 years of PCV introduction in the United States, all-cause IPD dropped from 98.7/100,000 to 20/100,000 children <5 years of age and similar such reductions were also documented in Europe, Canada, Australia and Israel. In South Africa, rate of IPD incidence among children younger than 2 years of age declined from 54.8 to 21.7 cases per 100,000 from the baseline to 2011 and the further decreased to 17.0 cases per 100,000 person in 2012 (total reduction of 69%). The incidence rates of pneumonia in children <5 years were estimated to be 0.29 episodes per child-year in developing and 0.05 episodes per child-year in developed countries. After PCV7 introduction the rates of pneumonia hospitalizations in <5 years old decreased in the US from 1,274/100,000 to 723/100,000 in UK, from 1,340/100,000 children to 1,079/per 100,000 children. In Nicaragua reduction of rate ratio of 0.67 (95% CI: 0.59–0.75) among infants and 0.74 (95% CI: 0.67–0.81) among 1 year olds and Uruguay from 1,542/100,000 to 1,227/100,000 and in South Africa, from ~96/1,000 in 2008–2009 to 69.3/1,000 (27.8%). **Conclusions.** PCVs are effective in both industrialized and developing countries in reducing IPD and pneumonia. Although developing countries are behind in PCV introduction, there is hope that if PCV is introduced in national immunization programs, IPD can perhaps be reduced to that of levels in industrialized countries, also resulting in reduced levels of pneumonia incidences. More surveillance studies are needed in all countries, but especially in developing countries that have introduced PCV to more accurately determine IPD and pneumonia reduction as a result of vaccination.

Introduction

Serious disease including pneumonia, meningitis, bacteremia and milder but common illnesses such as otitis media, sinusitis and bronchitis are caused by pneumococcal infection. The causative agent *Streptococcus pneumoniae* includes >90 serotypes, and infants and young children are thought to be the main reservoir. Of the estimated 8.8 million global annual deaths among children <5 years of age, the WHO estimated that 476,000 (333,000–529,000) were caused by pneumococcal infections [1], with the majority of deaths occurring in developing countries in Africa and Asia. Even when good medical treatment is readily available invasive pneumococcal infections can prove to be rapidly fatal. In developed countries, up to 20% of people who contract pneumococcal meningitis die; however, in the developing world, mortality is closer to 50%, even among hospitalized patients [2]. For example, 48% of children who contracted pneumococcal meningitis and reached a hospital in Gambia did not survive [3].

Streptococcus pneumoniae is a common cause of community-acquired pneumonia (CAP)[4].

Corresponding author:

David Greenberg, MD. The Pediatric Infectious Disease Unit. Soroka University Medical Center. Beer-Sheva, Israel. E-mail: dudi@bgu.ac.il. Tel: 972-8-6400547. Fax: 972-8-6232334

Antibiotic therapy and PCV vaccines have greatly reduced mortality caused by CAP; however in countries where access to antibiotics and PCV is limited, rate of mortality due to CAP is still high.

Pneumococcal vaccine that protected against 14 different strains was licensed in 1977, and expanded to protect against 23 strains in 1983. This vaccine is a polysaccharide vaccine called PPSV23. However, it is most effective in adults, and does not consistently generate immunity in children younger than two years old. A separate vaccine for children called PCV7 was licensed in 2000. PCV7 is a conjugate vaccine and was expanded to include protection against 10 strains in 2009 and 13 strains in 2010, (PCV 10 and PCV13 respectively).

Development of vaccines has been crucial to the control of pneumococcal disease, especially since resistance of *S.pneumoniae* to commonly used antibiotics has grown due to use for more than 30 years. Pneumococcal vaccines include a 23-valent polysaccharide vaccine and 7, 10, 11, and 13-valent conjugate vaccines (PCV7, PCV10, PCV11, PCV13), however PCV7 is gradually being removed from the market. PCV7 serotypes cover 65–80% of serotypes associated with invasive pneumococcal disease among young children in industrialized western countries, and PCV10 and PCV13 have even more coverage. The US

CDC has reported up to 90% reduction of the incidence of invasive pneumococcal diseases (IPD) caused by *S.pneumoniae* in young children with the introduction of PCV7 [5]. In many countries routine use of pneumococcal conjugate vaccines has dramatically reduced the incidence of IPD and in some places IPD caused by vaccine serotypes has virtually disappeared, even in age groups not primarily targeted by the immunization program (herd immunity effect) [6].

Usage of Vaccine. In the United States PCV7 has been administered since 2000 when the Food and Drug Administration (FDA) licensed it for use among infants and young children. Also in 2000, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended routine use of PCV7 for all children aged 2–23 months and children aged 24–59 months who are at increased risk for pneumococcal disease (immunocompromising conditions or chronic illness) [7]. In 2007, the ACIP revised its recommendation for routine use to include all children aged 2–59 months [8].

Europe closely followed suit, licensing use of PCV7 shortly after in 2001. By January 2009, 24 (75%) of 32 participating EU countries had introduced or decided to introduce PCV7 in their childhood vaccination schedule [9]. Seventeen countries implemented universal vaccination programs, while the other seven offered PCV7 to risk groups only. In February, 2010, PCV13 was approved by the FDA and has now replaced PCV7 in the United States. PCV10 and PCV13 are now also approved in the European Union and are used widely across Europe [10].

Because of the success of PCV vaccines the WHO recommends the inclusion of PCVs in childhood immunization programs worldwide, and in particular, countries with high childhood mortality (i.e. under 5 year mortality rate of >50 deaths/1,000 births) [11]. However, over 50% of WHO member states, including countries with low income and high burden of pneumococcal disease, have yet to introduce PCV into national immunization programs. As of April 2013, introductions of PCV programs were made in 21 (60%) of 35 member states in the Americas Region, 11 (50%) of 22 member states in the Eastern Mediterranean Region, 26 (49%) of 53 member states in the European Region, 19 (41%) of 46 member states in the African Region, nine (33%) of 27 member states in the Western Pacific Region, and 1 of 11 member states in the South-East Asia Region [12]. Access to vaccine continues to be expanded in developing countries with the help of Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI), which has introduced PCV to at least 32 countries since 2010 [13].

The aim of the study was to determine if the reduction in IPD and pneumonia rates were similar in developed and developing countries and to determine changes in the disparities of the disease rates in these countries.

Methods

Literature searches were conducted by using the PubMed database and Google scholar. The main criterion for selection was that the studies compare incidence of IPD or pneumonia in children pre and post PCV7, PCV10, or PCV13 vaccine introduction. The search term combinations used to search the knowledge base included invasive pneumococcal disease, pneumonia, pneumococcal pneumonia, pneumococcal conjugate vaccine, incidence rate, and developing countries. Abstracts of these articles were reviewed for relevance and inclusion of incidence rates. Only published articles that described the incidence rate of IPD or pneumonia with quantitative data were fully reviewed in detail. Articles were usually excluded if incidence rates were not normalized to population size, except in cases of developing countries where less data was available. Finally, 23 articles were chosen to be reviewed in detail. Out of these 23 selected articles, 22 were full-text original publications and one was a review article. Fifteen articles were included from industrialized countries, and 8 articles from developing countries.

Results

Disparity of IPD in Baseline. In 2000, about 14.5 million episodes of serious pneumococcal disease were estimated to occur worldwide. Pneumococcal disease caused about 826,000 deaths in children aged 1–59 months, of which 91,000 were in HIV-positive and 735,000 in HIV-negative children. Of the deaths in HIV-negative children, over 61% occurred in ten African and Asian countries. As is apparent from this worldwide data, developing countries carry more burden of disease than industrialized countries [14].

Determining the incidence of pneumococcal disease in the developing world is relatively difficult. This is due to a number of factors including the difficulties involved in stringent laboratory testing and sample collection and the unavailability of quality surveillance data in developing countries. However some data is available. Before widespread immunization with PCV7, a large disparity in annual incidence of IPD in developing versus industrialized countries existed. For example, mean annual incidence of IPD in children aged <2 years was 44.4/100,000 per year in Europe and 167/100,000 in the United States [15, 16]. In comparison, the annual incidence of IPD in children <2 years in Africa ranged from 60/100,000 in South Africa prior to the HIV epidemic to 797/100,000 in Mozambique [17–19].

Disparity of pneumonia in Baseline. Childhood pneumonia is the leading single cause of mortality in children aged less than 5 years. The incidence in this age group is estimated to be 0.29 episodes per child-year in developing and 0.05 episodes per child-year in developed countries. This translates into about 156 million new episodes each year worldwide, of which 151 million episodes are in the developing world. Most cases occur in India (43 million), China (21 million) and Pakistan (10 million), with additional high numbers in Bangladesh, Indonesia and Nigeria (6 million each) [20]. Point prevalence of nasopharyngeal carriage also differ ranging from 27% in industrialized countries to 85% in developing countries [11].

Pre-existing infection of HIV or underlying conditions such as sickle cell anemia can increase a child's risk

Table 1. Reduction in Incidence of Invasive Pneumococcal Disease Pneumonia after Introduction of PCV

Article	country	Age (yrs)	Vaccine	IPD pre-PCV	IPD post PCV	Reduction Rate from baseline (%)
Pilishvili et al. 2010 [23]	United States	<5	PCV7	98.7/100000	20/100000	79.7
Myint et al. 2013 [24] ¹	Austria, Belgium, Denmark, Germany, Netherlands, Norway, Spain, England, United States, Canada, and Australia	<5	PCV7	68.3/100000	32.9/100000	51.8
Ben-Shimol et al. 2014 [25]	Israel	<5	PCV7	50.7/100000	29.2/100000	42.4
			PCV13		18.8/100000	62.9
Guevara et al. 2014 [26]	Spain	<5	PCV7	87/100000	54/100000	37.9
			PCV13		19/100000	78.2
Steens et al. 2013 [27]	Norway	<2	PCV7	77/100000	20/100000	74
			PCV13		8.1/100000	89.5
Waight et al. 2015 [28]	England and Wales	<2	PCV7 & 13	22.22/100000	12.03/100000	32.4
		2–4	PCV7 & 13	7.77/100000	4.08/100000	47.5
Demczuk et al. 2013 [29]	Canada	<5	PCV13	18	14/100000	22.2
Lai et al. 2014 [31]	Taiwan	<5	PCV7/13	9.8/10000	2.1/10000	78.6
Ishiwada et al. 2014 [32]	Japan	<5	PCV7	26.1	9.3/100000	64.4
Von Gottberg et al. 2014 [33]	South Africa	<2	PCV7	54.8	21.7/100000	60.4
			PCV13		17.0/100000	69.0
Chacon-Cruz et al. 2014 [34]	Mexico	<15	PCV7	6 cases	3 cases	50
			PCV13		2 cases	66.7

Note. ¹ average of the listed countries

for pneumococcal disease. Because of higher prevalence of HIV infection in developing countries as well as sickle cell anemia in sub-Saharan African countries, children in developing countries are at substantially increased risk of serious pneumococcal disease [14, 17, 21]. In addition, lack of sanitation and healthy nutrition in developing countries greatly increases burden of disease. Reed et al. (2012) developed an illness severity score in South African children hospitalized with pneumonia and showed that hypoxia and malnutrition were the strongest predictors for mortality in children without HIV [22].

Reduction in IPD Incidence. The impacts of PCV7 and PCV13 have been extremely well documented in industrialized countries. Within 3 years of introduction in the United States, all-cause IPD dropped from 98.7 cases per 100,000 children <5 years of age to just above 20 cases per 100,000 children in 2002, and has remained low since [23]. In 2013 an extensive review of the impacts of PCV7 on IPD that included 30 studies from Austria, Belgium, Denmark, Germany, Netherlands, Norway, Spain, England, United States, Canada, and Australia was published by Myint et al. (2013). In the studies that included all children <5 years, pre-vaccination incidence was on average 68.3/100,000 while post PCV7 it was 32.9/100,000 (reduction of 52%) [24]. In Israel, incidence of IPD decreased from 50.7/100,000 pre-vaccination to 29.2/100,000 post PCV7 vaccination and was further reduced to 18.8/100,000 children <5 after introduction of PCV13 [25]. In Navarre, Spain PCV7 became available in June 2001, the 10-valent vaccine (PCV10) was introduced in November 2009, and the PCV7 was

replaced by the 13-valent vaccine (PCV13) in June 2010. From the period of 2001–2009 IPD was reduced from 87 to 54 per 100,000 children <5 years post PCV7, and reduced to 19/100,000 children <5 post PCV13 [26]. In Norway the incidence in children <2 declined from 77/100,000 in 2005 to 20/100,000 (74% reduction) in 2010 (after PCV7) and further to 8.1/100 000 in 2012 (after PCV13) [27]. In England and Wales incidence was 22.2 (< 2yrs) and 7.8 (2–4 years) per 100,000 children in 2008–10, and was reduced to 12.1 (<2 yrs) and 4.1 (2–4 years) per 100,000 in 2013 after introduction of PCV 13 [28]. After the introduction of PCV13 in Canada, the incidence of IPD in children <5 years of age declined from 18.0 to 14.2 cases per 100,000 population in the period of 2010–2012 [29].

Developed Asian countries have also seen great reduction in IPD. In Taiwan, PCV7 was introduced in 2005, however it was not included into the national immunization program and was only free for high-risk children. Finally in 2013, PCV was included in a national universal vaccination program [30]. In a small scale study of children <5 years in a medical center in Taiwan the annual incidence (per 10,000 admissions) of IPD decreased significantly from 9.8 in 2000 to 2.1 in 2012 (reduction of 79%) [31]. In Japan PCV13 was introduced in 2010 and became part of the routine schedule of the national immunization program in 2013. In a study of a population from Chiba, Japan IPD incidence (cases/100,000) in children <5 was reduced from 26.1 in 2009 to 9.3 in 2013 (65% reduction)[32].

In developing countries less IPD surveillance data is available, since PCV vaccine introduction is still low

Table 2. Снижение заболеваемости пневмонией после внедрения PCV

Article	country	Age (yrs)	Vaccine	IPD pre-PCV	IPD post PCV	Reduction Rate from baseline (%)
Griffin et al. 2013 [35]	United States	<2	PCV7	1274/100000	723/100000	43.2
		2–4	PCV7	411/100000	350/100000	14.8
Elemraid et al. [36]	United Kingdom	<5	PCV7	338/100000	274/100000	18.9
Koshy et al. 2010 [37] ¹	United Kingdom	<15	PCV7	134/100000	108/100000	19.4
Greenberg et al. 2015 [38]	Israel	<5	PCV7	13.8/1000	11.2/1000	18.8
			PCV13		7.4/1000	46.4
Patrzalek et al. 2010 [39]	Poland	<1	PCV7	41.48/1000	13.51/1000	67.4
		2–4		6.15/1000	3.85/1000	37.4
Angoulvant et al. 2014 [40]	France	<2	PCV13	757 cases	516 cases	31.8
		2–5	PCV13	833	695	16.6
Lai et al. 2014 [31]	Taiwan	<5	PCV7/13	0.9/10000	0.6/10000	33.3
Ishiwada et al. [32]	Japan	<5	PCV7	24 cases	4 cases	83.3
Alfonso et al. 2013 [41]	Brazil	<2	PCV10	—	—	26.5 ²
Abrão et al. 2015 [42]	Brazil	<2	PCV10	—	—	40
Becker-Dreps et al. 2014 [43]	Nicaragua	<1	PCV13	7/100 child-yrs	5/100 child-yrs	28.5
		1–2		2.8/100 child-yrs	1.5/100 child-yrs	
		2–5		0.5/100 child-yrs		46.4
		0		0.5/100 child-yrs		
Hortal et al. 2014 [44] ³	Uruguay	<5	PCV7/13	1542/100000	1,227/100000	20.4
Pérez et al. [45] ⁴	Uruguay	0–14	PCV7/13	879/10000	193/10000	78.0
Madhi et al. 2014 [46]	South Africa	<5	PCV7/13	96/1000	69.3/1000	27.8

Note. ¹ bacterial pneumonia only; ² average of 3 cities in Brazil surveyed in the study; ³ consolidated pneumonia only; ⁴ Community Acquired Pneumonia hospital discharge rates

and thus less studies have been performed. However in countries where PCV has been introduced, reduction in cases of IPD has been obviously apparent. In South Africa, PCV7 was introduced in 2009 and was replaced by PCV13 in 2011. Rate of IPD incidence among children younger than 2 years of age declined from 54.8 to 21.7 cases per 100,000 from the baseline to 2011 and the further decreased to 17.0 cases per 100,000 person in 2012 (total reduction of 69%) [33]. In a small-scale study at Tijuana General Hospital in Mexico, it was found that after PCV7 was introduced in 2006 as part of the universal immunization program overall hospital cases in children under 15 years of age were reduced from 6 to 3. After PCV13 replaced PCV7 in May 2012 cases was further reduced to 2 [34].

Reduction in Pneumonia. Pneumococcal pneumonia is the most common form of pneumococcal disease. The introduction of PCV has greatly reduced the number of cases of pneumonia in both industrialized countries and developing countries. In the U.S after introduction of PCV7 rates of pneumonia hospitalizations decreased from 1.274/100.000 to 723/100.000 in children <2 years old and from 411 to 350 per 100,000 in 2–4 year olds [35]. In the UK, pneumonia incidence for children <5 years old was reduced from 33.8/10.000 children in 2001 to 27.4/10,000 in 2009 after PCV7 introduction in 2006 [36]. In another UK study, bacterial pneumonia admission rates pre-PCV7 (2005) dropped from 1.340/1.000.000 children to 1.079/per 1.000.000 children (19% reduction) [37, 38]. In Israel the annual incidences (per 1,000 inhabitants) in children <5 years old declined from 13.8 in the pre-PCV

period to 11.2 in the PCV7 period and 7.4 in the PCV13 period, representing a reduction of 13% and 47% respectively [39]. In a study from Kielce, Poland in the period preceding the implementation of PCV7, the average pneumonia admission rate was 41.48/1.000 and 6.15/1.000 for under 1 year and 2–4 year olds, respectively. After introduction rates fell to 13.51/1000 for under 1 year and 3.85/1000 for 2–4 years [39]. In a French study it was shown that community-acquired pneumonia was reduced by 31.8% for children less than 2 years and 16.7% for children 2–5 yrs pre vs. post PCV13 vaccination across in 3 years [40]. In Taiwan pneumonia incidence was reduced from 0.9/10,000 admissions in 2000 to 0.6 in 2012 [31]. In the study from Chiba, Japan, number of pneumonia cases was reduced from 24 total cases in 2008 to only 4 cases in 2013 after PCV introduction [32].

In developing countries cases of pneumonia have also been reduced by PCV. In Brazil PCV10 was introduced to the national immunization program in 2010. Significant declines in hospitalizations for pneumonia in children were seen in three regions of Brazil, differing in climatic and socioeconomic characteristics: Belo Horizonte (28.7%), Curitiba (23.3%), and Recife (27.4%)[41]. Another Brazilian study in the primary care system of Guaranésia and in the hospitals of Guaranésia and Guaxupé, State of Minas Gerais, in southern Brazil showed a 40% reduction in the prevalence of community-acquired pneumonia (CAP) after introducing the pneumococcal conjugate vaccine [42]. Nicaragua became the first developing nation to add PCV13 to its national immunization program using a

"3+0" dosing schedule in 2010. The adjusted incidence rate ratio for pneumonia hospitalization in the vaccine (2011–2012) versus pre-vaccine period (2008–2010) was 0.67 (95% CI: 0.59–0.75) among infants and 0.74 (95% CI: 0.67–0.81) among 1 year olds [43]. Uruguay was the first Latin American country to incorporate PCV7 into its National Immunization Program in March 2008, which was replaced by PCV13 in 2010. Reduction was from 1,542/100,000 to 1,227/100,000 for consolidated pneumonia hospitalizations for children <5 [44]. In another study in Uruguay, CAP discharges rates per 10,000 of children 0–14 years before PCV vaccination (2003–2007) period was 879 versus 193 in 2012 (post PCV7/13 implementation, 78.1% reduction) [45]. In South Africa, there was a decline in the incidence of pneumonia from ~96/1,000 in 2008–2009 to 69.3/1,000 (27.8%) by 2012 [46].

Closing the Gap . Although only demonstrated in one study from South Africa, IPD post vaccination was reduced to a similar rate in South Africa as in other industrialized countries after introduction of PCV7) (27.5/100,000 industrialized, 20.1/100,000 — South Africa). Also the rate of reduction in cases of IPD/100,000 children/year was slightly faster in South Africa (9.5cases/100,000/yr) when compared with similar studies from industrialized Spain and Israel (6.4–6.8cases/100,000/yr), which also surveyed reduction of IPD before and after introduction PCV7 and later after its replacement with PCV13. However, it is too early to detect the effects in most developing countries since no baseline has previously been established and vaccines have only very recently been introduced. It may also be too early after PCV introduction (especially PCV13) to properly observe effects of serotype replacement, and such drastic reductions may only be temporary.

For pneumonia incidence, PCV was not as effective in developing countries as it was in industrialized countries; however, it did have some effect. Reduction of pneumonia incidence in children both in industrialized countries, and in developing countries are in a similar magnitude. However' the absolute incidence rates are still higher in developing countries. This can probably be attributed to several factors: 1) different vaccines being

used such as the PCV-10 in Brazil vs. PCV7 followed by PCV13 in most industrial countries, 2) Vaccine schedule in most industrialized countries is 2+1 while in the US a 3+1 schedule is being used and in some developing countries 3+0 and even schedule follow the EP guidelines is being used. 3) Vaccine coverage is different and probably access to vaccination in developing countries is more challenging, 4) the fact that pneumonia has non-pneumococcal bacterial etiologies and viral etiologies that also have higher incidence in developing countries than industrialized that are not affected by PCV vaccination. In addition, other pathogens such as malaria can present as pneumonia. Therefore, varying case definitions of pneumonia in different studies may make it difficult to compare reductions across studies. However, if only confirmed pneumococcal pneumonia cases were reviewed separately from all pneumonia, more equal reductions between developing and industrialized countries may have been observed. Also developing countries might be under reporting cases, since many populations are still remote, so pneumonia rates in reality could be even higher.

Conclusions

PCVs are effective in both industrialized and developing countries in reducing IPD incidence, as was shown by comparison of the impact of PCV in South Africa and Mexico to industrialized countries. Although developing countries are behind in PCV introduction, there is hope that if PCV is introduced in national immunization programs, IPD can perhaps be reduced to that of levels in industrialized countries, also resulting in reduced levels of pneumonia incidences. Although pneumonia is reduced in developing countries, other etiologies are more common in these countries so further studies should be conducted to monitor these changes especially in these regions. More surveillance studies are needed in all countries, but especially in developing countries that have introduced PCV to more accurately determine IPD and pneumonia reduction as a result of vaccination. Surveillance is also needed to investigate possible future serotype and other bacteria replacement post-PCV in all countries.