



Пневмо- кокковая инфекция

последнее обновление 5 сентября 2018



ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЗНИ И ВАКЦИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Бактерия *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) является наиболее частой причиной возникновения тяжелой пневмонии и смерти от пневмонии во всем мире. Пневмококки часто бессимптомно колонизируют носоглотку человека, особенно у детей. Бактерия может распространяться на соседние органы, вызывая средний отит и синусит, в результате аспирации вызывать пневмонию или проникать в обычно стерильные компоненты организма, вызывая сепсис или менингит. Самые высокие уровни заболеваемости и смертности от пневмококковой инфекции в тяжелой форме наблюдаются среди детей и лиц преклонного возраста. В развивающихся странах показатели летальности могут быть высокими при инвазивной пневмококковой инфекции, варьируя в диапазоне от 20% при сепсисе до 50% при менингите. Согласно расчетным данным за 2008 год, от пневмококковой инфекции умерло 541 000 ВИЧ-негативных детей в возрасте < 5 лет (1). В некоторых частях мира серьезной проблемой является развитие устойчивости пневмококков к таким часто применяемым антибиотикам, как пенициллины, макролиды, цефалоспорины и ко-тримоксазол. Хотя пневмококковая инфекция носит спорадический характер, крупные вспышки менингита, обычно обусловленные серотипом 1, наблюдаются в зоне африканского менингитного пояса. Меньшие по масштабу вспышки возникают в тесных коллективах (детских дошкольных учреждениях, приютах для бездомных и др.).

Существует более 90 серотипов пневмококка, хотя до внедрения пневмококковых конъюгированных вакцин на долю 6–11 серотипов приходилось $\geq 70\%$ всех инвазивных форм пневмококковой инфекции среди детей в глобальном контексте. Существует два типа пневмококковых вакцин. Доступные в настоящее время полисахаридные вакцины включают 23 серотипа; в некоторых развитых странах полисахаридные вакцины рекомендуются для профилактики пневмонии среди лиц преклонного возраста и лиц с сопутствующими патологическими состояниями (2). Однако эти вакцины не иммуногены среди детей в возрасте < 2 лет. Существуют две пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ), содержащие 10 или 13 серотипов, которые эффективны в отношении профилактики пневмококковой инфекции у детей за счет вакцинных серотипов. ВОЗ рекомендует использование этих вакцин среди младенцев во всем мире. В состав всех пневмококковых вакцин входят доминирующие патогенные серотипы вызывающие заболевание. ВОЗ предлагает введение ПКВ в соответствии с трехдозовым календарем прививок – две дозы в период младенчества с последующей бустерной дозой или три дозы в младенческом возрасте без бустерной дозы. После внедрения конъюгированных вакцин наблюдались случаи замены серотипов на невакцинные серотипы, хотя показатели общей заболеваемости инвазивной пневмококковой инфекцией оставались невысокими после внедрения ПКВ.



ОБОСНОВАНИЕ И ЗАДАЧИ ЭПИДНАДЗОРА

Задачами эпиднадзора за пневмококковой инфекцией являются:

- количественная оценка бремени болезни и эпидемиологической ситуации для обоснования решений по внедрению вакцины (календарь прививок, выбор вакцинного препарата)
- описание распространения серотипов до внедрения вакцин и мониторинг замещения серотипов после их внедрения
- оценка воздействия вакцинации
- мониторинг устойчивости к противомикробным препаратам (УПП) для выбора оптимального лечения и улучшения исходов ведения больных
- идентификация вспышек пневмококковой инфекции
- идентификация пробелов в реализации программы иммунизации и получение данных для определения возможной необходимости изменения политики в области вакцинации (например, введение бустерных доз).



РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ТИПЫ ЭПИДНАДЗОРА

МИНИМАЛЬНЫЙ ЭПИДНАДЗОР

Стандартом минимального эпиднадзора за пневмококковой инфекцией является дозорный эпиднадзор на базе больниц за менингитами, известный, как эпиднадзор 1-го уровня за инвазивными бактериальными управляемыми инфекциями (ИБУИ) (3).

- Эпиднадзор может быть реализован на базе одной или многих больниц, куда поступают дети с менингитом и другими тяжелыми заболеваниями. Эпиднадзор должен быть активным в плане охвата подозрительных на заболевание случаев и проведения соответствующего лабораторного тестирования для подтверждения пневмококковой инфекции.
- Дозорный проспективный эпиднадзор основан на индивидуальных данных. Он должен осуществляться только на базе больниц, куда поступает достаточное число пациентов, чтобы эпиднадзор действительно играл полезную роль (100 случаев с подозрением на менингит на одно учреждение в год). Проведение эпиднадзора в небольших больницах нецелесообразно с учетом имеющихся для этого ресурсов,

а также может привести к ошибочным выводам вследствие незначительного числа поступающих больных (например, в отношении распространения серотипов).

- Дозорный эпиднадзор на базе больниц может оказаться недостаточным для выполнения всех поставленных задач. Для оценки эффективности вакцинации, возможно, потребуется прибегнуть к другим методам проведения эпиднадзора и научных исследований, в частности, к исследованиям «случай-контроль».

РАСШИРЕННЫЙ ЭПИДНАДЗОР

Расширенный эпиднадзор за пневмококковой инфекцией может быть двух типов.

1. Расширенный дозорный эпиднадзор на базе больниц

Дозорный эпиднадзор за менингитами может быть расширен за счет включения пневмонии и сепсиса (ранее известный, как Эпиднадзор 2-го уровня за ИБУИ). Особенности этого эпиднадзора совпадают с таковыми дозорного эпиднадзора за менингитами, т.е. такой эпиднадзор

основан на индивидуальных данных, является активным и проспективным. Эпиднадзор за пневмонией и сепсисом должен осуществляться на базе достаточно крупных больниц, куда поступает значительное число пациентов (500 случаев на учреждение в год по поводу менингита + пневмония/сепсис). Несмотря на трудности определения этиологии пневмонии, можно использовать рентгенографию для идентификации, согласно определению ВОЗ, пневмонии, которая более характерна для ее бактериальной этиологии, в частности вызываемой пневмококком (5).

2. Эпиднадзор на уровне популяции за инвазивной пневмококковой инфекцией (ИПИ)

- » Чтобы рассчитать показатель заболеваемости, нужны данные о численности населения участка медицинского обслуживания.
- » Эпиднадзор на уровне популяции может осуществляться на базе одной дозорной больницы или на региональном уровне при участии многих больниц. Ранее этот тип эпиднадзора было принято называть Эпиднадзором 3-го уровня за ИБУИ.
- » Если эпиднадзор проводится на базе множества больниц в определенной территории (районе, области и т.д.), большинство больниц на участке медицинского обслуживания должно обеспечивать в рамках рутинной клинической практики взятие у основной доли подозрительных на заболевание случаев диагностических проб из стерильных компонентов организма, которые должны быть протестированы на пневмококковую инфекцию. Этот подход часто основан на лабораторных данных, когда основанием для включения того или иного случая в систему эпиднадзора является лабораторное выявление случая ИПИ. Последующее наблюдение за этими случаями позволяет собрать дополнительную эпидемиологическую информацию. Одним из конкретных примеров эпиднадзора такого типа является сеть GERMS в Южной Африке (6).
- » Эпиднадзор на уровне популяции выполняет те же задачи, что и дозорный эпиднадзор и, в качестве дополнения, определяет заболеваемость для оценки бремени болезни с распределением по возрастным группам, а также для мониторинга замещения серотипов, поскольку для отслеживания временных тенденций предпочтение отдается показателям с разбивкой по серотипам.

ЦЕЛЕВАЯ ГРУППА НАСЕЛЕНИЯ

- Дозорный эпиднадзор на базе больниц должен охватывать всех детей в возрасте 0–59 месяцев, поступивших в дозорную больницу и отвечающих стандартным определениям подозрительного на заболевание случая.
- Эпиднадзор на уровне популяции за ИПИ должен включать детей в возрасте 0–59 месяцев, и его охват может быть расширен за счет детей более старшего возраста и взрослых с учетом выполняемых страной задач и имеющихся ресурсов. Включение лиц пожилого возраста в эпиднадзор играет полезную роль в отношении оценки коллективного иммунитета и замены серотипов.

СВЯЗИ С ДРУГИМИ СИСТЕМАМИ ЭПИДНАДЗОРА

По мере возможности эпиднадзор за пневмококковой инфекцией следует интегрировать с эпиднадзором за другими причинами бактериальных менингитов и пневмонии, в частности за *Haemophilus influenzae* и менингококком. В рамках проведения дозорного эпиднадзора за менингитами, пневмонией или сепсисом в плановом порядке необходимо проводить тестирование на все три патогена. Лабораторное тестирование в отношении устойчивости возбудителей к противомикробным препаратам должно быть составной частью эпиднадзора за другими бактериальными инфекциями (например, за брюшным тифом).



СТАНДАРТНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЛУЧАЯ И ОКОНЧАТЕЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

ПОДОЗРИТЕЛЬНЫЙ НА МЕНИНГИТ СЛУЧАЙ

- Любой ребенок в возрасте 0–59 месяцев, поступивший в больницу с резким повышением температуры ($> 38,5^{\circ}\text{C}$ ректальная или 38°C подмышечная) и с одним из следующих признаков: ригидность затылочных мышц, нарушенное сознание при отсутствии другого альтернативного диагноза или другие менингеальные признаки.

ИЛИ

- Любой больной в возрасте 0–59 месяцев, госпитализированный с клиническим диагнозом менингита.

ВЕРОЯТНЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ МЕНИНГИТ

Случай, подозрительный на менингит, тестирование спинномозговой жидкости (СМЖ) которого демонстрирует, как минимум, одно из следующих проявлений

- Мутный вид ликвора
- Лейкоцитоз (> 100 клеток/ мм^3)
- Лейкоцитоз ($10\text{--}100$ клеток/ мм^3) И либо повышенный белок (> 100 мг/дл), либо пониженное содержание глюкозы (< 40 мг/дл). Примечание: Если результатов в отношении белка и глюкозы в наличии нет, следует ставить диагноз на основании двух первых показателей (мутное содержимое или лейкоцитоз > 100 клеток/ мм^3).

ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ ПНЕВМОКОККОВЫЙ МЕНИНГИТ

Подозрительный на заболевание или вероятный случай менингита, который лабораторно подтвержден методом посева или идентификации пневмококка (путем выявления антигена, иммунохроматографического теста, ПЦР или использования других методов) в пробах СМЖ или крови, взятых у ребенка с клиническим синдромом, соответствующим менингиту.

ПОДОЗРИТЕЛЬНЫЙ НА ПНЕВМОНИЮ СЛУЧАЙ

Любой ребенок в возрасте 0–59 месяцев, демонстрирующий кашель или затрудненное дыхание и учащенное дыхание в состоянии покоя в соответствии с возрастом:

- Возраст от 0 до < 2 месяцев: 60 дыхательных движений/минуту или чаще
- Возраст от 2 до < 12 месяцев: 50 дыхательных движений/минуту или чаще
- Возраст от 12 до ≤ 59 месяцев: 40 дыхательных движений/минуту или чаще.

ПОДОЗРИТЕЛЬНЫЙ НА ТЯЖЕЛУЮ ПНЕВМОНИЮ СЛУЧАЙ

Любой ребенок в возрасте 0–59 месяцев, демонстрирующий кашель или затрудненное дыхание и один или более из следующих признаков:

- неспособность принимать жидкость или кормиться грудным молоком
- неукротимая рвота
- конвульсии
- крайняя слабость/заторможенность
- вдавление грудной клетки
- свистящее дыхание в состоянии покоя.

ОКОНЧАТЕЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПНЕВМОНИИ, ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ВОЗ

Больной пневмонией - это лицо, рентгеновский снимок органов грудной клетки которого демонстрирует наличие инфильтрата, соответствующего пневмонии: уплотнение, рыхлая альвеолярная консолидация легочной ткани или плевральный выпот, или и то и другое.

ПОДТВЕРЖДЕННАЯ ПНЕВМОКОККОВАЯ ПНЕВМОНИЯ

Любое лицо, которое отвечает стандартному определению случая пневмонии или тяжелой пневмонии, результаты посева крови или плевральной жидкости которого оказались положительными на *S.pneumoniae*.

ПОДОЗРИТЕЛЬНЫЙ НА СЕПСИС СЛУЧАЙ

Любой ребенок в возрасте 0–59 месяцев, поступивший в больницу при наличии, по меньшей мере, двух из следующих опасных признаков и без клинического синдрома менингита или пневмонии:

- неспособность принимать жидкость или кормиться грудным молоком
- неукротимая рвота
- конвульсии (за исключением эндемичных территорий в отношении малярии)
- крайняя слабость/заторможенность
- недостаточность питания в тяжелой форме
- гипотермия ($\leq 36^{\circ}\text{C}$).

ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ ПНЕВМОКОККОВЫЙ СЕПСИС

Лицо, которое отвечает стандартному определению случая сепсиса, и у которого результаты посева обычно стерильного диагностического материала на *S.pneumoniae* оказались положительными.

ПОДТВЕРЖДЕННАЯ ИНВАЗИВНАЯ ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ (ИПИ)

- *S.pneumoniae*, выявленная путем культурального исследования обычно стерильного диагностического материала (например, крови, СМЖ, плевральной жидкости, суставной жидкости) у лица с соответствующими симптомами
- *S.pneumoniae*, идентифицированная в СМЖ или плевральной жидкости путем выявления антигена, иммунохроматографическим методом или ПЦР. Следует отметить, что при тестировании проб крови диагноз ИПИ можно подтвердить только на основании результата культурального исследования, поскольку имеющиеся данные говорят о том, что другие методы не обладают достаточной специфичностью для диагностики ИПИ, особенно у детей.



РАССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В рамках дозорного эпиднадзора на базе больниц всем детям в возрасте 0–59 месяцев с подозрением на менингит, согласно определению подозрительного на заболевание случая, должна быть произведена люмбальная пункция для получения СМЖ, за исключением ситуаций, когда эта процедура клинически противопоказана. Получение СМЖ должно производиться до начала антибиотикотерапии, так как в противном случае может оказаться, что лаборатория не сможет высеять патоген, и поэтому не удастся получить информацию о его чувствительности к антимикробным препаратам. Однако получение проб диагностического материала должно осуществляться у всех подозрительных на заболевание случаев, поскольку возбудители бактериальных инфекций могут выявляться даже после начала антимикробной терапии. При

проведении расширенного эпиднадзора у больных с подозрением на пневмонию и сепсис также необходимо получать соответствующие пробы клинического материала. Не следует откладывать лечение пациентов на более поздний срок в ожидании взятия проб или получения результатов тестирования из лаборатории. При дозорном эпиднадзоре и эпиднадзоре на уровне популяции индивидуальные регистрационные карты должны заполняться в отношении всех подозрительных на заболевание случаев. При эпиднадзоре за ИПИ на основе лабораторных данных случаи заболевания будут регистрироваться ретроспективно, и к этому времени, скорее всего, лечение будет завершено. Для сбора ключевых элементов данных необходимо продолжать заполнение медицинских карт.



ВЗЯТИЕ ПРОБ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Необходимо проявлять осторожность в отношении минимизации какого-либо риска перекрестной контаминации в процессе работы с пробами или их разделением. Например, важно использовать методики дозирования в условиях стерильности, пользуясь соответствующими пипетками, наконечниками и пробирками. В качестве диагностических проб могут быть такие, как СМЖ (случаи менингита), пробы крови (при менингите, пневмонии и сепсисе) и плевральная жидкость (случаи пневмонии).

НЕОБХОДИМЫЙ ОБЪЕМ ПРОБ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ

► СМЖ

- » Всего 3 мл, по 1 мл в каждой из трех пробирок.
 - Пробирка 1: Биохимический анализ: тесты на содержание белка и глюкозы
 - Пробирка 2: Микробиологические тесты
 - Пробирка 3: Общий анализ; определение числа лейкоцитов в крови
- » Если есть только одна пробирка с СМЖ, ее следует направить в микробиологическую лабораторию для посева/ПЦР/выявления антигена. Однако ее часть в объеме 50–100 мкл следует зарезервировать для молекулярного тестирования.
- » Присутствие крови в пробе СМЖ может повлиять на результаты посева (наличие антибиотиков в крови может тормозить рост бактерий). Если получено более одной пробирки биоматериала, первая пробирка может содержать контаминированную кровь, и она не должна быть пробиркой для направления в микробиологическую лабораторию.

► Кровь

- » Для ребенка адекватной считается проба объемом 1–3 мл, а для взрослого объем пробы составляет 5–10 мл

» Для получения гемокультуры полученную кровь следует растворить в бульонной питательной среде для посева. Важно использовать соответствующее соотношение объемов крови и бульонной питательной среды для достижения оптимального роста бактерий. Необходимо строго следовать рекомендациям фирмы-производителя культуральной жидкости.

- Добавьте 1–3 мл крови, полученной от ребенка, в 20 мл бульонной питательной среды для получения гемокультуры
- Добавьте 5–10 мл крови, полученной от взрослого, в 50 мл бульонной питательной среды для получения гемокультуры

► Плевральная жидкость

- » Приблизительно 20–40 мл аспирированной жидкости следует немедленно поместить в пробирки, покрытые соответствующим антикоагулянтом (ЭДТА или гепарином) для биохимического (5 мл), микробиологического (5–10 мл), цитологического (10–25 мл) тестирования и ПЦР (200 мкл–1 мл). Для измерения pH необходимо использовать шприц, обработанный гепарином.

ВРЕМЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОБ БИОМАТЕРИАЛА

► СМЖ

- » Обеспечьте взятие СМЖ как можно скорее после поступления больного, желательно до начала антибиотикотерапии.
- » Информируйте лабораторию о предстоящем осуществлении люмбальной пункции, чтобы лаборант в максимально короткий срок был готов к работе с пробой.

► Кровь и плевральная жидкость

- » Получите пробы биоматериала, по мере возможности, до начала лечения антибиотиками.

ХРАНЕНИЕ И ТРАНСПОРТИРОВКА

► СМЖ

- » Незамедлительно отправьте пробу СМЖ в лабораторию.
- » Если с полученной пробой невозможно начать работать в ближайшие один или два часа, ее следует засеять на трансизоляционную среду (Т-І среду) объемом 0,5–1,0 мл и инкубировать в течение ночи при 35–37°C в вентилируемой среде, содержащей 5% CO₂, или до того момента, когда ее транспортировка будет возможна (до четырех дней). Если транспортировка затягивается более чем на четыре дня, то до отправки пробу следует хранить при комнатной температуре (без вентилирования).
- » Пробу СМЖ следует хранить при комнатной температуре, а не в холодильнике.
- » СМЖ предназначена для работы в микробиологической лаборатории в пределах двух часов с момента ее взятия. Если же микробиологическая лаборатория недоступна, засеянную Т-І среду необходимо как можно скорее переслать из лечебного учреждения в районную или референс-лабораторию. С районного уровня засеянные Т-І среды должны направляться в национальную/государственную референс-лабораторию по меньшей мере дважды в неделю.

► Кровь и плевральная жидкость

- » Пробы крови и плевральной жидкости следует безотлагательно инокулировать (в пределах одной минуты) во флаконы для получения гемокультуры и в кратчайшие сроки доставить в микробиологическую лабораторию для инкубации в течение ночи и роста бактерии. Все засеянные для

получения гемокультуры среды должны быть защищены от экстремальных температур (< 18°C или > 37°C) с использованием транспортировочного термоконтейнера и термоизолирующего материала (например, прессованного пенополистирола).

- » Засеянные флаконы с гемокультурой не следует помещать в холодильник.
- » Проба крови не может транспортироваться до ее помещения во флакон для получения гемокультуры, поскольку шприцы не содержат какие-либо антикоагулянты, и свертывание крови произойдет в течение нескольких минут.

ДЛИТЕЛЬНОЕ ХРАНЕНИЕ

► СМЖ, кровь и плевральная жидкость

- » Замороженные при -20°C изоляты можно хранить с целью их тестирования в будущем (серотипирования и определения чувствительности к антимикробным препаратам) или в случаях, если в местных больницах нет условий для проведения культуральных исследований, и работа с биоматериалом должна производиться в референс-лаборатории.
- » При наличии морозильника желательно хранить изоляты при температуре -70°C.



ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

СМЖ

Причиной возникновения менингеального синдрома могут быть разные патогенные микроорганизмы, поэтому синдромный эпиднадзор должен быть дополнен надежным лабораторным компонентом. Лабораторное подтверждение пневмококкового менингита основывается на результатах посева, ПЦР или выявления антигена (7). Бактериальной культуре придается приоритетное значение для подтверждения наличия патогенного микроорганизма и получения его изолята. Культуральный посев считается золотым стандартом, хотя обладает низкой чувствительностью из-за потенциального приема пациентом антибиотиков до взятия пробы. Многие местные больницы не обладают адекватным потенциалом для осуществления культурального посева, и замороженные пробы необходимо пересылать в референс-лаборатории в пределах региона.

Посев проб СМЖ необходимо делать в чашки с кровяным агаром (ЧКА) и дополнительно в чашки с шоколадным агаром (ЧША), которые готовят с добавлением 5–10% бараньей или лошадиной крови. Оптимальной питательной средой для роста пневмококков являются ЧКА, но их колонии также могут расти в ЧША (которые являются оптимальной питательной средой для получения культуры *H. Influenza*).

ПЦР рекомендуется в отношении всех подозрительных на заболевание случаев, так как может наблюдаться угнетение роста бактериальной культуры, если больной уже получил лечение антибиотиками. Поскольку на районном уровне или в больницах не всегда имеются возможности для постановки ПЦР, оставшийся объем оригинальной не использованной СМЖ можно заморозить и переслать в национальную или региональную референс-лабораторию для дальнейшего тестирования.

Могут использоваться наборы диагностических экспресс-тестов (ДЭТ), так как они повышают производительность и позволяют быстро получать результаты для использования в клинической практике и выявления вспышки. В целом, благодаря ДЭТ удастся лишь определить видовую принадлежность, но не серотип или серогруппу возбудителя. Существует два наиболее распространенных типа ДЭТ. Полученные с их помощью результаты следует интерпретировать в соответствии с инструкциями производителя.

- Иммунохроматография: Тест-набор BinaxNOW® может использоваться при работе с СМЖ и плевральной жидкостью для выявления и ограниченной характеристики пневмококков.
- Реакция латекс-агглютинации (РЛА): Коммерческие латексные тест-системы часто имеют короткий срок годности и могут оказаться дорогостоящими.

В целях подтверждения случаев не следует пользоваться окрашиванием по Граму, однако это надежный и относительно дешевый метод, если уровень подготовки персонала высок, и качество реактивов находится под контролем. При окрашивании по Граму *S.pneumoniae* представляет собой грамположительный lancetovидный диплококк, иногда в виде короткой цепочки, и может наблюдаться как внутри, так и во внеклеточном пространстве.

КРОВЬ

Гемокультура может использоваться для диагностики пневмококкового менингита, пневмонии и сепсиса. Лабораторные методы работы с гемокультурой такие же, что и для всех синдромов. Однако чувствительность гемокультуры в отношении пневмококковой пневмонии ниже по сравнению с другими синдромами, поскольку приблизительно лишь 10–15% случаев пневмококковой пневмонии проявляются в виде бактериемии.

- В отношении гемокультуры с максимальным получением изолятов, пересев всех отрицательных результатов через пять дней инкубации необходим до удаления последних.
- Из-за низкой чувствительности и специфичности ПЦР и ДЭТ, как правило, не используются при работе с кровью для диагностики пневмококковой инфекции.

Клиническому персоналу необходимо переслать все результаты диагностического экспресс-тестирования в пределах одного-двух часов после завершения тестирования. Результаты посева СМЖ и крови следует сообщать клиницистам ежедневно, если культуральные исследования проводятся в лаборатории больницы.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ (УПП)

Лечебные учреждения, по возможности, максимально должны тестировать все пневмококковые изоляты с целью определения их чувствительности к антимикробным препаратам, а также оценивать эти данные по следующим факторам: тип антибиотика и путь его введения, время проведения антибиотикотерапии до посева биоматериала, объем жидкости для получения культуры, географическая территория и серотип (7). Необходимо определять чувствительность пневмококков к пенициллинам, сульфаниламидам и триметоприму, а также к цефалоспорином третьего поколения.

К рекомендуемым методам относятся диско-диффузионный метод (усовершенствованная методика Кирби-Бауэра) и метод градиентной диффузии антимикробных препаратов с использованием тест-полосок (8). Тестирование в отношении чувствительности возбудителя к противомикробным препаратам рекомендуется проводить рутинно и представлять полученные данные в национальные органы и такие международные сети, как Глобальная система эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS) (www.who.int/glass/en/).

СИСТЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА

Все вышеперечисленные лабораторные стандарты должны дополняться обеспечением надлежащего качества, и должна функционировать система контроля качества, чтобы гарантировать высокое качество лабораторных данных, получаемых для нужд эпиднадзора. ВОЗ рекомендует лабораториям принимать участие в программах внешней оценки качества (EQA) и направлять отобранные пробы диагностического материала и изоляты в лабораторию другого уровня (национальную, региональную или глобальную) с целью подтверждающего тестирования и контроля качества (QC).

Большинство лабораторий дозорных учреждений не имеет необходимого оборудования для определения особенностей возбудителя на более высоком уровне (серотипирование, определение чувствительности к антимикробным препаратам или ПЦР), и поэтому изоляты и пробы диагностического материала от подозрительных на заболевание, вероятных и подтвержденных случаев должны направляться в национальные или региональные референс-лаборатории, обладающие потенциалом для обеспечения качества и более высокого уровня тестирования проб СМЖ. Каждая лаборатория должна участвовать в соответствующей программе EQA/профессионального тестирования. Не преследуя четкую цель эпиднадзора за пневмококковой инфекцией (или других ИБУИ), такие системы эпиднадзора могут использоваться для создания лабораторного потенциала в глобальном контексте, а также для выявления пробелов в этом потенциале.

ЛАБОРАТОРНЫЕ СЕТИ

Глобальная сеть лабораторий по инвазивным бактериальным управляемым инфекциям (ИБУИ) представляет собой глобальную сеть из > 100 лабораторий, поддерживающих эпиднадзор за инвазивными бактериальными инфекциями (9). Ее работа координируется ВОЗ и Агентством общественного здравоохранения Англии. В рамках названной сети были разработаны стандартизованные лабораторные процедуры и методические рекомендации по сбору данных, а также реализованы системы обеспечения качества и контроля качества.



СБОР ДАННЫХ, ОТЧЕТНОСТЬ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАННЫХ

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ДАННЫХ

- Минимальный набор элементов данных для дозорного эпиднадзора за менингитами на базе больниц
 - » Информация о дозорном учреждении: название учреждения или его код
 - » Демографические данные
 - Имя (при озабоченности по поводу сохранения конфиденциальности имя можно не указывать, если существует индивидуальный идентификационный номер)
 - Индивидуальный идентификационный номер случая заболевания
 - Дата рождения (или возраст, если дата рождения неизвестна)
 - Пол
 - Место жительства (город, район и область)
 - » Клинические данные
 - Признаки и симптомы заболевания (в том числе указанные в стандартных определениях случая)
 - Дата начала заболевания
 - Дата поступления
 - Лечение
 - Исход ведения пациента (выжил(а) без последствий, выжил(а) с последствиями, умер(ла))
 - Диагноз при выписке
 - » Прививочный анамнез
 - Источник информации (прививочная карта, регистр РПИ, информация со слов респондента)
 - Пневмококковая вакцина получена. Если да:
 - Число введенных доз
 - Дата(ы) получения прививок
 - Тип и состав пневмококковой вакцины (ПКВ13, ПКВ10, ППС)
 - Менингококковая вакцина получена. Если да:
 - Число введенных доз
 - Дата(ы) получения прививок
 - Тип менингококковой вакцины
 - Hib-вакцина получена. Если да:
 - Число введенных доз
 - Дата(ы) получения прививок
 - Тип Hib-вакцины
 - » Лабораторные данные
 - Проба СМЖ взята
 - Индивидуальный ID-номер для связи с клиническими данными
 - ID-номер местной лаборатории
 - Дата и время взятия пробы
 - Взятие пробы было до начала лечения антибиотиками
 - Описание внешнего вида СМЖ
 - Дата направления пробы в лабораторию
 - Дата и время получения пробы СМЖ лабораторией
 - Состояние пробы
 - Результаты предыдущих тестов, если проба поступила из лаборатории нижестоящего уровня (окрашивание по Граму, лейкоциты, белок, глюкоза, посев, диагностический экспресс-тест)
 - * Результаты
 - ~ СМЖ
 - ~ Общее число клеток
 - ~ Уровень глюкозы
 - ~ Уровень белка
 - ~ Культуральное исследование проведено
 - › Результаты посева
 - ~ Окрашивание по Граму проведено
 - › Результат окрашивания по Граму

- ~ Иммунохроматография
BinaxNOW® проведена
 - › Результат BinaxNOW®
 - ~ РЛА поставлена
 - › Результат РЛА
 - ~ ПЦР поставлена
 - › Результат ПЦР
 - ~ Серотипирование/серогруппирование
 - › S.pneumonia
 - › H.influenza
 - › N.meningitidis
 - » Эпидемиологические данные
 - Дата проведения расследования
 - Дата передачи извещения в органы общественного здравоохранения
 - Окончательная классификация случая
 - Дополнительный минимальный набор элементов данных для эпиднадзора за пневмонией/сепсисом и ИПИ
 - » Лабораторная диагностика
 - Взятие проб крови
 - ID-номер пробы крови
 - Дата и время взятия пробы
 - Взятие пробы до лечения антибиотиками
 - Дата отправки проб в лабораторию
 - Дата и время получения пробы крови лабораторией
 - Культуральное исследование проведено
 - * Результат посева
 - Окрашивание по Граму проведено
 - * Результат окрашивания по Граму
 - Проба плевральной жидкости (ПЖ) получена
 - ID-номер пробы ПЖ
 - Дата и время взятия пробы
 - Взятие пробы до лечения антибиотиками
 - Дата отправки проб в лабораторию
 - Дата и время получения пробы ПЖ лабораторией
 - Культуральное исследование проведено
 - * Результат посева
 - Окрашивание по Граму проведено
 - * Результат окрашивания по Граму
 - Иммунохроматография BinaxNOW® проведена
 - * Результат BinaxNOW®
 - ПЦР поставлена
 - * Результаты ПЦР
 - Биохимические показатели
 - Дополнительные элементы данных для эпиднадзора за ИПИ на уровне популяции
 - » Население участка медицинского обслуживания с распределением по возрастным группам (0–5 месяцев, 6–11 месяцев, 12–23 месяцев и 24–59 месяцев; дети и взрослые в возрасте 5–17 лет, 18–64 лет, > 64 лет)
- ## ТРЕБОВАНИЯ К ОТЧЕТНОСТИ И РЕКОМЕНДАЦИИ
- Следует ежемесячно направлять отчетные данные о подтвержденных случаях ИПИ в Министерство здравоохранения. Учреждения дозорного эпиднадзора должны предоставлять нулевую отчетность (при отсутствии случаев заболевания). Для рутинной отчетности вполне достаточной является обобщенная отчетность (только цифровые данные), даже если проводится эпиднадзор, основанный на индивидуальных данных. На глобальном уровне отчетность по пневмококковой инфекции не требуется (согласно Международным медико-санитарным правилам или Единой форме отчетности ВОЗ/ЮНИСЕФ). Странам предлагается направлять данные об устойчивости к противомикробным препаратам в GLASS.
- ## РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДАННЫЕ ДЛЯ АНАЛИЗА
- Дозорный эпиднадзор за менингитами на базе стационаров:
- Число подтвержденных случаев пневмококкового менингита с распределением по датам начала заболевания (неделя, месяц, год), возрастным группам и полу.
 - Число вероятных и подозрительных на менингит случаев с распределением по тем же категориям, как и в отношении подтвержденных случаев.

- Число летальных исходов от подтвержденного пневмококкового менингита и показатели летальности.
- Число летальных исходов от вероятных и подозрительных на менингит случаев и показатели летальности.
- Средняя продолжительность и колебания пребывания в стационаре всех случаев госпитализации по поводу подозрения на менингит и случаев менингита, вызванного пневмококковой инфекцией.
- Примечание: Если эпиднадзор за ИБУИ одновременно проводится за другими бактериальными причинами менингита (в том числе за менингококками и *H. influenzae*), то аналогичная структура отчетности должна распространяться на лабораторно подтвержденные случаи этих этиологий.

ДОЗОРНЫЙ ЭПИДНАДЗОР ЗА ИПИ НА БАЗЕ БОЛЬНИЦ (МЕНИНГИТ, ПНЕВМОНИЯ И СЕПСИС)

- Число подтвержденных случаев ИПИ с разбивкой по дате начала заболевания (неделя, месяц, год), возрастным группам, полу и синдрому.
- Число случаев с подозрением на менингит, пневмонию и сепсис с распределением по тем же категориям, как и в отношении подтвержденных случаев.
- Число летальных исходов от подтвержденных случаев ИПИ и показатели летальности.
- Число летальных исходов от подозрительных на менингит, пневмонию и сепсис случаев и показатели летальности.

ЭПИДНАДЗОР ЗА ИПИ НА УРОВНЕ ПОПУЛЯЦИИ

- Заболеваемость ИПИ с подтвержденным диагнозом и с разбивкой по дате начала заболевания (неделя, месяц, год), возрастным группам, полу и синдрому.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАННЫХ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

- Определение местного бремени болезни (случаи заболевания, летальные исходы, нетрудоспособность).
- Мониторинг тенденций в эпидемиологии болезни.
- Приоритезация пневмококковой инфекции среди других болезней, значимых с точки зрения общественного здравоохранения.
- Пропаганда и осуществление таких надлежащих стратегий борьбы, как иммунизация.
- Оценка воздействия служб иммунизации и определение разделов работы с низким уровнем эффективности.
- Оценка воздействия вакцины и ее эффективности.



ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭПИДНАДЗОРА

Программы EQA и QC должны выполняться лабораториями в полном объеме ежегодно.

Не существует минимального числа случаев, результаты тестирования которых в отношении пневмококковой инфекции должны быть

положительными, так как их число колеблется в широких пределах в разных странах и зависит от использования пневмококковой конъюгированной вакцины.

ТАБЛИЦА

1

Показатели эффективности эпиднадзора за *S.pneumoniae*

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДНАДЗОРА	ПОКАЗАТЕЛЬ	ЦЕЛЬ	КАК ДЕЛАТЬ РАСЧЕТ (ЧИСЛИТЕЛЬ / ЗНАМЕНАТЕЛЬ)	ПРИМЕЧАНИЕ
ПОЛНОТА ОТЧЕТНОСТИ	Регулярная отчетность в течение всего года	Поступление отчетных данных, по меньшей мере, в течение 10 месяцев (включая нулевую отчетность)	Число месяцев в году, по которым имеются отчетные данные	В идеальном варианте это 12 месяцев и наличие подтвержденной нулевой отчетности при отсутствии случаев заболевания
ВЫЯВЛЕНИЕ СЛУЧАЕВ	Минимальное число случаев, регистрируемых ежегодно	≥ 80 случаев в год с подозрением на менингит; ≥ 400 случаев в год с подозрением на менингит + пневмония или сепсис	Число зарегистрированных случаев в год	В идеальном варианте это ≥ 100 случаев в год с подозрением на менингит; ≥ 500 случаев в год с подозрением на менингит + пневмония или сепсис
ВЗЯТИЕ ПРОБ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА	Доля подозрительных на заболевание случаев, у которых взяты пробы диагностического материала	$\geq 80\%$	Число подозрительных на заболевание случаев, у которых взяты пробы диагностического материала / число подозрительных случаев $\times 100$	Пробой диагностического материала в отношении эпиднадзора за менингитами является СМЖ, а также СМЖ, кровь или плевральная жидкость в отношении эпиднадзора за пневмонией и сепсисом; в идеальном варианте этот показатель $\geq 90\%$
ЛАБОРАТОРНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ СЕРОТИПА	Доля лабораторно подтвержденных случаев с определенным серотипом	$\geq 60\%$	Число лабораторно подтвержденных случаев с определенным серотипом / число лабораторно подтвержденных случаев $\times 100$	Для дозорных больниц, которые занимаются серотипированием или направляют изоляты для серотипирования; в идеальном варианте этот показатель $\geq 80\%$
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ	Минимальная частота СОЭ на 100 000 населения	$>2/100\ 000$	Число случаев СОЭ, выявленных благодаря эпидназору / численность целевой группы населения в стране $\times 100\ 000$	Этот показатель используется при расширенном (общенациональном) эпиднадзоре, а не при минимальном (дозорном) эпиднадзоре



ВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Все случаи заболевания ИПИ подлежат госпитализации и безотлагательному лечению путем внутривенного (или внутримышечного) введения антибиотиков, к которым эти бактерии чувствительны. Может потребоваться такое поддерживающее лечение, как восполнение водно-солевого баланса, оксигенотерапия и,

возможно, искусственная вентиляция легких. Пробы СМЖ и крови, по возможности, должны быть взяты до начала антибиотикотерапии. Лечение пациентов должно начинаться с пробной терапии антибиотиками, не дожидаясь результатов из лаборатории.



ОТСЛЕЖИВАНИЕ И ВЕДЕНИЕ КОНТАКТОВ

В связи с эпиднадзором за пневмококковой инфекцией отслеживание контактов в рутинной практике не проводится.



ЭПИДНАДЗОР, РАССЛЕДОВАНИЕ И ОТВЕТНЫЕ ДЕЙСТВИЯ В УСЛОВИЯХ ВСПЫШКИ

Хотя пневмококковая инфекция является спорадическим заболеванием, пневмококки могут вызывать вспышки в таких многолюдных местах, как армейские казармы, приюты для бездомных и тюрьмы. Кроме того, крупномасштабные вспышки пневмококкового менингита были зарегистрированы в зоне африканского менингитного пояса, вызванные в основном серотипом 1. Дозорный эпиднадзор не предназначен для выявления всех вспышек, так как последние географически ограничены, и поэтому для выявления вспышек потребуются другие типы эпиднадзора, обеспечивающие больший географический охват.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ ВСПЫШКИ

Не существует общепринятого определения вспышки или группового случая пневмококковой инфекции. По мнению некоторых специалистов,

кластером тяжелой пневмококковой инфекции можно считать два или более временно связанных случая, возникших в тесном пространстве (10). Если серотип у всех заболевших ИПИ один и тот же, то это лишний раз доказывает, что речь идет об эпидемиологически связанном групповом случае. В пределах африканского менингитного пояса также нет устоявшегося определения вспышки пневмококкового менингита. Если одни специалисты расценивают вспышку как значительное превышение заболеваемости в сравнении с исходными уровнями, то другие руководствуются эпидемическим порогом в 10 подозрительных на менингит случаев /100 000 населения, который был разработан для принятия мер в ответ на вспышку менингококкового менингита (11) (12).

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ЭПИДНАДЗОРА ПРИ ВСПЫШКЕ

Масштаб эпиднадзора следует расширить на все территориальные больницы и клиники, куда могут поступать больные менингитом, а также потенциальные случаи пневмонии и сепсиса. Необходимо обеспечить еженедельную отчетность, включая нулевую отчетность в отношении всех лечебных учреждений этой территории.

ОТВЕТНЫЕ ДЕЙСТВИЯ СЛУЖБ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Реактивная вакцинация не является установленной стратегией для борьбы со вспышкой пневмококковой инфекции. Однако, по мнению некоторых экспертов, ввиду высокого уровня возникновения последствий при пневмококковом менингите этот подход может рассматриваться при очень крупных вспышках, происходящих в Африке (13). Большое значение имеет быстрое распознавание случаев заболевания и своевременное лечение антибиотиками.



ОСОБЫЕ СООБРАЖЕНИЯ ПО ПОВОДУ ЭПИДНАДЗОРА ЗА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

- Ни дозорный эпиднадзор, ни эпиднадзор за инвазивной пневмококковой инфекцией на уровне популяции в большинстве случаев не могут обеспечить достаточную территориальную репрезентативность в отношении выявления вспышек. Некоторые страны могут сделать выбор в пользу проведения национального синдромного эпиднадзора за менингитами с лабораторным подтверждением случаев заболевания. Отдельные африканские страны в районе менингитного пояса со значительным бременем менингита и ограниченным потенциалом для проведения подтверждающего тестирования осуществляют такой синдромный эпиднадзор за менингитами. По линии АФРБ эта работа в основном проводится в качестве компонента эпиднадзора IDSR. Эпиднадзор за менингитами не является патоген-специфическим, а охватывает все три патогенных микроорганизма, контролируемых методами вакцинопрофилактики и ассоциируемых с бактериальным менингитом – *N.meningitidis*, *S.pneumoniae* и *H.Influenza*. Для этого необходим лабораторный потенциал для выявления и дифференциации патогенна. Этот вариант эпиднадзора может быть общенациональным или региональным и, как правило, представляет собой типичный обобщенный пассивный эпиднадзор. Задачей такого эпиднадзора является выявление вспышек менингита для быстрого осуществления ответных мер со стороны общественного здравоохранения. В случае менингококковой инфекции ответные действия сектора здравоохранения включают реактивную вакцинацию; в отношении вспышек пневмококковой инфекции реактивная вакцинация не является общепринятой стратегией.
- Эпиднадзор за ИБУИ может сыграть полезную роль при мониторинге ситуации в отношении других управляемых и неуправляемых инфекций, в том числе таких, как брюшной тиф, дифтерия и коклюш, а также способствовать созданию глобального бактериологического потенциала, особенно на этапе, когда проблема устойчивости к противомикробным препаратам становится высокоприоритетной для общественного здравоохранения.

- В целях выполнения большинства задач эпиднадзора за пневмококковой инфекцией вполне достаточным является эпиднадзор с охватом детей в возрасте < 5 лет. Однако есть отдельные примеры, когда может быть рекомендован эпиднадзор среди детей более старшего возраста и взрослых, как например, при выявлении и мониторинге вспышек или измерении косвенных эффектов от вакцинации. Примечательно, что при проведении эпиднадзора среди взрослых для лабораторного подтверждения диагноза пневмонии возможно определение уровня антигена, присутствующего в моче, так как у взрослых этот тест обладает большей специфичностью.
- Измерение эффекта от внедрения пневмококковой конъюгированной вакцины может оказаться проблематичным. Эффективность использования пневмококковых конъюгированных вакцин можно количественно определить

на основании данных эпиднадзора и результатов обсервационных исследований, в частности исследований методом «случай-контроль» и последовательного анализа источников вторичных данных (14). Дозорный эпиднадзор не является подходящим методом для оценки эффективности вакцинации во всех странах и территориях. Система эпиднадзора на уровне популяции является оптимальной для мониторинга процесса замещения серотипов пневмококка (15). При выборе наиболее подходящего метода оценки эффективности вакцинации следует учитывать специфику ситуации на местах, и, возможно, необходимо будет прибегнуть к множеству методов и оценке результатов, чтобы с точностью измерить полученный эффект.



БИБЛИОГРАФИЯ

ЦИТИРУЕМЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. World Health Organization. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008. In: *Immunization, vaccines and biologicals [website]*. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/Pneumo_hib/en/).
2. World Health Organization. Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(14):129–44 (<http://www.who.int/wer/2012/wer8714.pdf?ua=1>).
3. WHO-coordinated Sentinel Hospital VPD Surveillance Networks. In: *Immunization, vaccines and biologicals [website]*. Geneva: World Health Organization; 2018 (http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/sentinel_surveillance/en/).
4. World Health Organization. Surveillance tools for meningitis sentinel hospital surveillance: field guide to rapidly estimate the hospital catchment population (denominator) and the annual rate of hospitalisations. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://www.who.int/immunization/documents/monitoring/WHO_IVB_15.02/en/).
5. World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigator's Group. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. Geneva: World Health Organization; 2001 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66956/1/WHO_V_and_B_01.35.pdf).
6. von Gottberg A, de Gouveia L, Tempia S, Quan V, Meiring S, von Mollendorf C, et al. Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *N Engl J Med* 2014; 371:1889–99. doi: 10.1056/NEJMoa1401914.
7. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. EUCAST guidance documents in susceptibility testing. In: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [website]*. Basel, Switzerland: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2016 (http://www.eucast.org/guidance_documents/).
8. Centers for Disease Control and Prevention & World Health Organization. Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*: WHO Manual, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2011 (http://www.who.int/immunization/research/development/WHO_IVB_11.09_eng.pdf?ua=1).
9. World Health Organization. Invasive Bacterial Vaccine Preventable Diseases Laboratory Network. In: *Immunization, vaccines and biologicals [website]*. Geneva: World Health Organization; 2017 (http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/laboratory/IBVPD/en/).
10. Basarab M, Ihekweazu C, George R, Pebody R. Effective management in clusters of pneumococcal disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(2):119–30. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70281-4.
11. World Health Organization. Meningitis outbreak response in sub-Saharan Africa. Geneva: World Health Organization; 2014 (<http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/guidelines2014/en/>).
12. Kwambana-Adams BA, Asiedu-Bekoe F, Sarkodie B, Kuffour Afreh O, Khumalo Kuma G, Owusu-Okyere G, et al. An outbreak of pneumococcal meningitis among older children (≥5 years) and adults after the implementation of an infant vaccination programme with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Ghana. *BMC Infect Dis*. 2016; 16:575. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1914-3>.
13. Cooper LV, Stuart JM, Okot C, Asiedu-Bekoe F, Afreh OK, Fernandez K, et al. Reactive vaccination as a control strategy for pneumococcal meningitis outbreaks in the African meningitis belt: Analysis of outbreak data from Ghana Vaccine. *Vaccine*. 2018;pii: S0264-410X(17)31832-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.069. [Epub ahead of print].
14. World Health Organization. Measuring impact of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccination. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75835/1/WHO_IVB_12.08_eng.pdf).
15. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhon MA, Cherian T, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PloS Med*. 2013;10(9):e1001517. doi: 10.1371/journal.pmed.1001517.