



# Пневмококки: взгляд сквозь призму истории



Доктор медицинских наук, профессор Р.С. Козлов

Продолжение. Начало в № 8-10, 19, 21, 23/2010, 1/2011.

## Современные подходы к профилактике пневмококковой инфекции

В 1911 г. группа А. Райта разработала неочищенную цельноклеточную пневмококковую вакцину, которая была использована для иммунизации золотоискателей в Южной Африке [672]. Результаты выявили некоторое снижение частоты пневмонии и летальных исходов вследствие этого заболевания среди вакцинированных по сравнению с аналогичными показателями среди неиммунизированных лиц. После описания в 1923 г. М. Хейдельбергом и О. Эвери полисахаридного строения капсулы [311] уже в 1927 г. О. Шиманном и В. Каспером на животной модели было установлено, что введение пневмококковых полисахаридов стимулирует иммунитет [573]. Позднее, к 1945 г., стало возможным проведение Ц. Мак-Леодом первого успешного клинического исследования 4-валентной пневмококковой вакцины в военном тренировочном лагере [402]. Через несколько месяцев началось исследование 6-валентной вакцины, которое, однако, вскоре было прекращено. Примерно в это же время в клиническую практику были внедрены противомикробные препараты, активные в отношении пневмококков, что привело к значительному улучшению исходов терапии. Высокая эффективность пеницилина в эти годы способствовала распространению мнения о том, что пневмококковые инфекции больше не представляют клинической проблемы, вследствие чего две имевшиеся коммерческие 6-валентные вакцины к началу 1950-х гг. были сняты с производства.

Работы в области создания пневмококковых вакцин были приостановлены до клинического описания Р. Аустрианом и Дж. Голдом в 1964 г. 2 тыс. случаев пневмококковой пневмонии в госпитале Kings County в Бруклине (г. Нью-Йорк, США) за период с 1952 по 1962 год [124]. Несмотря на повышение выживаемости пациентов с пневмококковыми пневмониями на фоне терапии пеницилином, летальность оставалась на уровне 25% при наличии бактериемии и была самой высокой у пожилых и лиц с различными хроническими заболеваниями. Непосредственным результатом этих исследований стало возобновление работ по разработке поливалентных полисахаридных пневмококковых вакцин, которые были оценены в двойных слепых рандомизированных исследованиях у золотоискателей в Южной Африке [122, 600]. Их результаты подтвердили эффективность вакцинации для профилактики пневмонии, что привело к лицензированию в 1977 г. 14-валентной вакцины, содержащей 50 мкг капсулярного полисахарида каждого серотипа, в нее входящего. В 1981 г. эта вакцина была заменена на 23-валентную, содержащую по 25 мкг очищенных капсулярных полисахаридных антигенов серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F, которая используется и в настоящее время. Пневмококки этих серотипов, по данным эпидемиологических исследований в различных странах мира, вызывают до 90% инвазивных форм инфекции у взрослых [87].

Пневмококковые капсулярные полисахаридные антигены стимулируют выработку серотипоспецифичных антител, которые, в свою очередь, повышают эффективность опсонизации, активируют комплементзависимый фагоцитоз и разрушение пневмококков лейкоцитами и другими фагоцитирующими клетками. Концентрации этих антител начинают возрастать в течение 1-й недели после вакцинации и через 2-3 нед увеличиваются в  $\geq 2$  раза у 80% и более вакцинированных здоровых молодых взрослых [444]. Для большинства входящих в вакцину антигенов концентрации серотипоспецифичных антител превышают допрививочные титры

у здоровых взрослых в течение по меньшей мере 5 лет, а у некоторых пациентов и до 10 лет [437, 443, 654]. Более быстро (т. е. в течение 3-5 лет после вакцинации) концентрации антител снижаются у пожилых людей, пациентов, перенесших спленэктомию, у больных серповидноклеточной анемией, у пациентов, страдающих лимфомами, лимфогранулематозом, миеломной болезнью, у больных, находящихся на гемодиализе или страдающих хроническими заболеваниями почек [262, 314, 368, 654]. Суммарные результаты исследований эффективности вакцинации в зависимости от возраста и времени после вакцинации приведены в таблице 10.

Таблица 10. Иммунологическая эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у пациентов без иммунодефицита в зависимости от возраста и времени после вакцинации [437, 443, 654]

Возраст (лет)	Число пар «случай-контроль»	Эффективность (%) в зависимости от времени после вакцинации (95% доверительный интервал)		
		<3 лет	3-5 лет	>5 лет
<55	125	93 (82-97)	89 (74-96)	85 (62-94)
55-64	149	88 (70-95)	82 (57-93)	75 (38-90)
65-74	213	80 (51-92)	71 (30-88)	58 (-2-83)
75-84	188	67 (20-87)	53 (-15-81)	32 (-67-72)
>85	133	46 (-31-78)	22 (-90-68)	-13 (-174-54)

Иммунный ответ ко всем 23 серотипам, входящим в вакцину, в значительной степени является вариabельным [288]. Несмотря на то что адекватный иммунный ответ на вакцину отмечается и у пациентов в возрасте  $\geq 85$  лет, ее более низкая эффективность может быть связана с функциональными различиями антител у пожилых и более молодых лиц [562]. Важная роль в иммунном ответе на полисахаридные антигены принадлежит и генетическим факторам.

Клиническую значимость поствакцинальных титров антител сложно определить вследствие отсутствия четкого определения защитных уровней. Кроме того, при измерении концентрации антител не принимается во внимание функциональная активность антител. Лабораторные методы, оценивающие функциональность иммунного ответа, например опсонофагоцитарную активность и авидность антител, потенциально могут являться более значимыми и достоверными для оценки защищенности по сравнению с простым измерением уровня антител [561].

Рандомизированные контролируемые клинические исследования пневмококковых вакцин, которые проводились в 1970-х гг. у южноафриканских золотоискателей, показали эффективность этих вакцин в профилактике пневмонии и при бактериемии на уровне 76-92% [122, 600]. При неэпидемической заболеваемости в индустриально развитых странах большинство пневмококковых инфекций во взрослой популяции наблюдается у пациентов пожилого возраста или с наличием определенных хронических заболеваний. Эффективность вакцинации в отношении пневмонии без бактериемии не была окончательно установлена для вышеуказанных популяций [152, 342, 481, 595]. Результаты одного рандомизированного клинического исследования показали, что вакцина обеспечивала некоторую защиту против пневмококковой пневмонии у пожилых пациентов группы высокого риска [364]. По данным метаанализа 13 проспективных рандомизированных исследований (общее количество участников составило более 45 тыс. человек), только в 3 исследованиях у иммунокомпетентных лиц применение пневмококковой вакцины было эффективно, а именно: уменьшалась

частота всех случаев пневмонии (относительный риск 0,56), пневмококковой пневмонии (относительный риск 0,16), смерти от пневмонии (относительный риск 0,7) и бактериемии (относительный риск 0,18) [430]. В то же время в 10 исследованиях с участием более 24 тыс. пожилых людей и лиц с вероятными нарушениями со стороны иммунной системы использование пневмококковой вакцины не оказывало влияния на оцениваемые клинические исходы [430].

Еще в одном метаанализе, выполненном в рамках Кокрановского сотрудничества, проводилась оценка эффективности пневмококковой вакцины не только по результатам проспективных рандомизированных исследований, но и по данным, полученным в ходе исследований типа «случай-контроль» [211]. Объединенные результаты рандомизированных исследований не продемонстрировали эффективность пневмококковой полисахаридной вакцины в профилактике пневмонии и летального исхода как у пациентов без хронических заболеваний, так и у пациентов с сопутствующей хронической патологией и лиц пожилого возраста. При анализе исследований типа «случай-контроль» была установлена статистически значимая эффективность пневмококковой вакцины в профилактике инвазивных форм пневмококковой инфекции [211].

Следует отметить, что эпидемиологические исследования по оценке эффективности пневмококковой вакцинации обладают рядом преимуществ по сравнению с рандомизированными клиническими испытаниями, поскольку обеспечивают быстрое получение данных, необходимых для адекватной оценки эффективности вакцины, с более высокой статистической достоверностью [185]. Кроме того, рандомизированные исследования оценивают эффективность вакцины в оптимальных условиях, в то время как с помощью эпидемиологических обеспечивается прагматичный подход за счет оценки вакцины в условиях рутинной клинической практики [184].

Пострегистрационные эпидемиологические исследования подтвердили эффективность пневмококковых полисахаридных вакцин в профилактике инвазивных форм инфекции (бактериемии и менингита) у пожилых лиц и пациентов в возрасте  $\geq 2$  лет с хроническими заболеваниями [158, 261, 587, 596]. В крупном ретроспективном когортном исследовании, включавшем данные 47 365 пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет за 3-летний период, было показано, что иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной значительно снижает риск возникновения пневмококковой бактериемии, но в то же время вакцинация не влияет на частоту развития пневмонии (как требующей, так и не требующей госпитализации) и частоту госпитализации по поводу пневмонии у данной категории пациентов [342]. Только одно исследование типа «случай-контроль» не показало эффективность вакцинации для профилактики бактериемии [270], возможно, вследствие ограничений работы (малый размер выборки, неполная оценка иммунизационного анамнеза пациентов). В целом общая эффективность вакцинации для профилактики инвазивных форм пневмококковой инфекции у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет составляет 75% [158], однако она может снижаться с возрастом [587]. Полисахаридная вакцина обладает эффективностью от 65 до 84% для профилактики бактериемии и менингита у пациентов из групп высокого риска развития тяжелых форм пневмококковой инфекции с наличием определенной сопутствующей патологии (сахарного диабета, хронических заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, органической асплениии) [158].

Продолжение следует.