

Пневмококки: взгляд сквозь призму истории

Окончание. Начало в № 8-10, 19, 21, 23/2010; 1, 3, 5/2011.

Во всем мире за развитие большинства инфекций, вызванных пенициллинорезистентными штаммами пневмококков, отвечают пять из 7 серотипов пневмококков, входящих в PCV7 (6B, 9V, 14, 19F и 23F) [371]. Наличие связи между серотипом и уровнем резистентности пневмококков позволяет предположить, что использование вакцины наряду с выработкой иммунитета в отношении данного микроорганизма способствует снижению частоты развития инфекций, вызванных резистентными штаммами пневмококков. В ходе наблюдательного исследования Active Bacterial Core Surveillance за период с 1996 по 2004 год частота случаев инвазивных форм инфекции, вызванных нечувствительными к пенициллину и полирезистентными штаммами пневмококков, была наиболее высокой в 1999 г., снизившись к 2004 г. на 57% (с 6,3 до 2,7 случая на 100 тыс.) и на 59% (с 4,1 до 1,7 случая на 100 тыс.) соответственно. Также было отмечено снижение частоты развития инфекций, вызванных нечувствительными к пенициллину штаммами, среди детей младше до 2 лет с 70,3 до 13,1 случая на 100 тыс. (снижение на 81%) и лиц в возрасте 65 лет и старше с 16,4 до 8,4 случая на 100 тыс. (снижение на 49%). В то же время было отмечено повышение частоты выявления инфекций, вызванных не входящими в вакцину серотипом 19A, с 2,0 до 8,3 случая на 100 тыс. среди детей младше 2 лет. Таким образом, внедрение в клиническую практику пневмококковой конъюгированной вакцины привело к снижению частоты развития инвазивных форм пневмококковой инфекции, вызванных резистентными штаммами пневмококков; одновременно отмечается повышение частоты развития инфекций, вызванных не входящими в вакцину резистентными штаммами [371].

Широкое использование 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины также привело к значительному снижению частоты носительства серотипов пневмококков, входящих в вакцину, и к снижению частоты носительства пневмококков с высоким уровнем резистентности к пенициллину среди вакцинированных детей [295].

Защитная эффективность PCV7 в отношении острого среднего отита (ОСО) является относительно невысокой. В рамках исследования, проведенного в Финляндии, применение PCV7 привело к снижению частоты ОСО с подтвержденной пневмококковой этиологией на 34%; частоты ОСО, вызванного входящими в состав вакцины серотипами пневмококков, на 57%, однако снижение частоты всех случаев ОСО независимо от этиологии составило лишь 6% [248].

В 2009 г. более чем в 40 государствах, включая страны ЕС, была зарегистрирована 10-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина (PCV10), в которой полисахаридные антигены связываются с носителем (D-белок *H. influenzae*), что, с одной стороны, обеспечивает выраженный Т-зависимый иммунный ответ и долговременную иммунологическую память, а с другой — дополнительную защиту от нетипируемых штаммов *H. influenzae* [675]. Новые вакцинные серотипы 1, 5 и 7F в PCV10 высоко инвазивны, вызывают вспышки и тяжелое течение заболевания у детей младшего возраста [310, 513].

Отличительной особенностью PCV10 от PCV7, помимо большей доли инвазивных форм инфекции, предотвращаемых вакцинацией, является эффективность PCV10 в профилактике ОСО. Так, по данным исследования POET (Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial), отмечалось статистически достоверное снижение на 34% частоты ОСО в группе, получившей пневмококковую вакцину; эффективность против вакцинных серотипов пневмококка, вызывающих ОСО, составила 58%; эффективность против любых других серотипов пневмококков — возбудителей ОСО равнялась 53% и эффективность для ОСО, вызванного нетипируемыми штаммами гемофильной палочки, — 35% [535].

Зарегистрированные к настоящему времени конъюгированные пневмококковые вакцины разрешены для применения у детей с самого раннего возраста: PCV7 — с 2 месяцев, PCV10 — с 6 недель. Курс первичной вакцинации зависит от сроков начала введения вакцины: рекомендуемый курс состоит из 3 доз, если вакцинация началась в первом полугодии жизни, и 2 доз — во втором, вводимых в/м. Бустерное введение вакцины рекомендуется на втором году жизни. Схемы введения 7- и 10-валентных конъюгированных пневмококковых вакцин представлены в таблице 13.

Результаты клинических и пострегистрационных эпидемиологических исследований показали, что пневмококковые конъюгированные вакцины являются безопасными [166, 177, 218, 551]. Так, благоприятный профиль безопасности PCV7 до лицензирования был установлен в 5 клинических исследованиях с участием более чем 18 тыс. детей [166]. Крупнейшее пострегистрационное исследование, посвященное безопасности 7-валентной конъюгированной вакцины, проводилось в США и включало наблюдение более чем за 162 тыс. пациентов [166]. При проведении анализа не выявлено каких-либо новых проблем, связанных с безопасностью вакцины, которые могли бы изменить текущее соотношение «риск/польза» для PCV7.

В 2008 г. был опубликован систематический обзор, проведенный по запросу Глобального консультативного комитета по безопасности

вакцин (Global Advisory Committee on Vaccine Safety — GACVS) при ВОЗ [218]. В обзор вошли данные 42 исследований различных пневмококковых конъюгированных вакцин (преимущественно PCV7). Наиболее частыми нежелательными реакциями на иммунизацию являются местные реакции в месте введения и лихорадка, причем, по данным ряда исследований, эти проявления возникают несколько чаще, чем при использовании других вакцин. Необходимо подчеркнуть, что в большинстве случаев реакции были слабо выражены и разрешались самостоятельно, а применение вакцины не приводило к возникновению тяжелых реакций в месте введения и высокой лихорадки. В некоторых исследованиях было показано, что частота развития (но не тяжесть) местных и системных реакций может увеличиваться с количеством введенных доз вакцины [218].

Результаты международного экономического анализа эффективности вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной у детей младшего возраста (72 страны, 2005 г.) свидетельствуют об экономической целесообразности вакцинации и существенном снижении детской смертности в развивающихся странах [598]. В исследуемых развивающихся государствах прививка против пневмококковой инфекции была проведена с тем же охватом детского населения, что и вакцинация АКДС. При этом за год были предотвращены 262 тыс. смертей детей в возрасте от 3 до 29 месяцев, что, следовательно, предотвращает 8,34 млн лет жизни с учетом утраты здоровья (Disability Adjusted Life Expectancy — DALYs) ежегодно. Если бы вакцинировали всех детей, то оказалось бы возможным предупредить до 407 тыс. случаев смерти детей ежегодно. Учитывая, что одна доза вакцины стоит около 5 долларов, общая стоимость вакцинации составляет 838 млн долларов. При сопоставлении национального валового продукта, приходящегося на душу населения, с годами обеспеченной вакцинацией сохраненной трудоспособности выяснилось, что вакцинация по указанной цене будет экономически эффективной в 68 из 72 стран [598].

Значение конъюгированной вакцины для детей старшего возраста и взрослых еще необходимо определить. Предварительные данные, полученные у здоровых лиц в возрасте старше 50 лет и пациентов с болезнью Ходжкина, показывают, что иммунный ответ после применения конъюгированной вакцины существенно не отличался от такового после применения полисахаридной [427, 521]. В одном исследовании местные реакции (боль, отек в месте инъекции и др.) у иммунизированных конъюгированной вакциной встречались несколько чаще [521]. Одним из возможных подходов применения вакцин у взрослых может быть введение конъюгированной вакцины с целью прайминга иммунной системы с последующим введением 23-валентной вакцины для стимулирования вторичного иммунитета к серотипам, входящим в обе вакцины, а также Т-независимый ответ к входящим только в полисахаридную вакцину [171, 655].

Следует отметить, что в практике применения пневмококковых конъюгированных вакцин существует два основных спорных момента [277]. Прежде всего, обсуждается вопрос о том, насколько полно вакцина покрывает серотипы, циркулирующие в каждом конкретном регионе (стране), и как это может отразиться на эффективности иммунизации. В связи с этим перед широким использованием конъюгированных вакцин, в частности в РФ, необходимо проведение многоцентровых эпидемиологических исследований по определению преобладающих серотипов пневмококков, вызывающих инвазивные и неинвазивные формы инфекции в различных регионах. Только такие результаты позволят определить возможную эффективность вакцин с точки зрения принципов доказательной медицины.

Вторым моментом является изменение серотипного состава пневмококков уже после начала массовой иммунизации. Как отмечалось ранее, на фоне снижения заболеваемости инфекциями, вызываемыми вакцинными серотипами пневмококков, отмечается



Доктор медицинских наук, профессор Р.С. Козлов



возрастание роли «невакцинных» серотипов, так называемый эффект замещения. Последний с биологической точки зрения следует рассматривать как признак эффективности вакцинации. В настоящее время этот прирост мало влияет на общее снижение заболеваемости, однако, с одной стороны, существует риск, что в будущем заболеваемость за счет невакцинных серотипов пневмококка будет возрастать; с другой стороны, определенное беспокойство вызывает распространение отдельных серотипов, характеризующихся множественной лекарственной резистентностью. Наибольшие опасения на данный момент вызывает распространение серотипа 19A, более резистентного к антибиотикам; инфекции, вызванные данным серотипом пневмококка, характеризуются агрессивным течением [479]. Наиболее логичным решением данной проблемы является изменение состава вакцины в зависимости от меняющегося серотипного состава [277]. Так, упомянутый серотип 19A входит в состав 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины.

Альтернативным подходом к профилактике пневмококковых инфекций представляется разработка вакцин к некапсульным антигенам, общим для всех пневмококковых серотипов. Белковыми антигенами, используемыми для подобной цели, были нейраминидаза, аутолизин, пневмолизин, пневмококковые поверхностные протеины А и С (PspA и PspC), пневмококковый поверхностный адгезин А (PsaA) [149, 394, 413, 570]. Эти белки теоретически могут обеспечивать не только защиту против всех пневмококковых серотипов, но и приводить к стимуляции Т-зависимого ответа с развитием иммунологической памяти. До настоящего времени только пневмолизин, PspA и PsaA были широко исследованы с точки зрения возможности использования для создания вакцин. Интраназальное введение PspA мышам не только приводило к выработке местного и системного иммунного ответа, предотвращая колонизацию пневмококками, но и обеспечивало защиту от системных инфекций после внутривенного, интратрахеального и интраперитонеального введения живой культуры [674]. Вакцина, состоящая из живого рекомбинантного штамма *Salmonella typhimurium*, экспрессирующего пневмококковый PspA, колонизовала лимфоидную ткань кишечника, селезенку и печень мышей после пероральной иммунизации и приводила к стимуляции выработки сывороточных и локальных анти-PspA антител, обеспечивая защиту против вирулентных в отношении мышей штаммов *S. pneumoniae* [455].

Потенциальные преимущества ДНК-вакцин особенно привлекательны в развивающихся странах, где существует необходимость в вакцинах с невысокой стоимостью, которые не требуют соблюдения холодовой цепи. Результаты предварительной работы с пневмококковой ДНК-вакциной показали, что иммунизация мышей плазмидами, экспрессирующими PspA, стимулировала значительный иммунный ответ с обеспечением некоторой защиты против внутривенного введения *S. pneumoniae* 3 серотипа [412].

Таким образом, необходимо отметить, что в настоящее время существуют эффективные пути специфической профилактики инвазивных форм пневмококковой инфекции у взрослых и детей.

Стратегическая консультативная группа экспертов по иммунизации (Strategic Advisory Group of Experts on Immunization — SAGE) при ВОЗ выпустила рекомендации о приоритетном значении предупреждения пневмококковой инфекции во всем мире. ВОЗ рекомендует в приоритетном порядке включать конъюгированные пневмококковые вакцины в национальные календари профилактических прививок.

Список литературы находится в редакции.

Таблица 13. Схемы введения 7- и 10-валентных пневмококковых конъюгированных вакцин [531, 624]

Вакцина	Показания	Схема введения	
		Первичная вакцинация	Бустер / повторная вакцинация
7-валентная конъюгированная вакцина	Профилактика пневмококковых инфекций у детей в возрасте от 2 месяцев до 5 лет	Дети в возрасте 2-6 мес: 3 дозы (0,5 мл) с интервалом не менее 1 мес между введениями (рекомендуемая схема 2-4-6 мес)	Введение бустерной дозы рекомендуется на 2-м году жизни, предпочтительнее в возрасте 12-15 мес
		Дети в возрасте 7-11 мес: 2 дозы (0,5 мл) с интервалом не менее 1 мес между введениями	Бустерная доза вакцины вводится на 2-м году жизни
		Дети в возрасте 12-23 мес: 2 дозы (0,5 мл) с интервалом не менее 2 мес между введениями	
		Дети в возрасте 2-5 лет: одна доза (0,5 мл) однократно	
10-валентная конъюгированная вакцина	Активная иммунизация против серотипов 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F и 23F <i>S. pneumoniae</i> и инвазивных форм инфекции, вызываемых данными серотипами (сепсис, менингит, пневмония с бактериемией, эмпиема плевры и бактериемия), детей в возрасте от 6 недель до 2 лет	Дети в возрасте от 6 недель до 6 мес: 3 дозы (0,5 мл) с интервалом не менее 1 мес между введениями (рекомендуемая схема 2-4-6 мес)	Введение бустерной дозы рекомендуется по меньшей мере 6 мес спустя введения последней дозы первичного курса вакцинации, предпочтительнее в возрасте 12-15 мес
		Дети в возрасте 7-11 мес: 2 дозы (0,5 мл) с интервалом не менее 1 мес между введениями 2 дозы (0,5 мл) с интервалом не менее 2 мес между введениями	Третья доза вакцины вводится на 2-м году жизни с интервалом между дозами по меньшей мере 6 мес
		Дети в возрасте 12-23 мес: 2 дозы (0,5 мл) с интервалом не менее 2 мес между введениями	