

Госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія

Укладачі

Юрій Іванович Фещенко, академік НАМН України, д.м.н., професор
Олександр Ярославович Дзюблик, д.м.н., професор
Сергій Сергійович Сімонов, к.м.н.

Клінічні настанови

Проект до обговорення

Продовження. Початок на стор. 39.

Таблиця 4. Емпірична антибактеріальна терапія ранньої НП у пацієнтів без факторів ризику інфікування полірезистентними збудниками	
Вірогідні збудники	Рекомендовані препарати
• Streptococcus pneumoniae • Haemophilus influenzae • Staphylococcus aureus ¹ • Ентеробактерії: – Escherichia coli – Klebsiella pneumoniae – Enterobacter spp. – Proteus spp. – Serratia marcescens	Цефалоспорин III покоління без антисиньогнійної активності (цефтріаксон, цефотаксим) або фторхінолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин) або піперацилін/тазобактам або карбапенем без антисиньогнійної активності (ертапенем)
Примітка. ¹ У разі високої поширеності MRSA у відділенні слід розглянути питання про додаткове призначення лінезоліду або ванкоміцину.	

Таблиця 5. Емпірична антибактеріальна терапія пізньої НП будь-якого ступеня тяжкості або НП у пацієнтів із факторами ризику інфікування полірезистентними збудниками	
Вірогідні збудники	Рекомендовані препарати
• Pseudomonas aeruginosa • Enterobacteriaceae (ESBL+) ¹ • Acinetobacter spp. ² • MRSA ⁴	Карбапенем з антисиньогнійною активністю (меропенем, іміпенем, дорипенем) або інгібіторзахищений β-лактам з антисиньогнійною активністю (цефоперазон/сульбактам, піперацилін/тазобактам) або цефалоспорин III-IV покоління з антисиньогнійною активністю (цефтазидим, цефепім) ³ + фторхінолон із антисиньогнійною активністю (ципрофлоксацин, левофлоксацин) або амікацин + лінезолід (за наявності факторів ризику MRSA) або ванкоміцин
¹ За наявності ентеробактерій, що продукують ESBL, препаратами вибору є карбапенеми та цефоперазон/сульбактам. ² Препаратами вибору за наявності Acinetobacter spp. є цефоперазон/сульбактам або карбапенеми (іміпенем, меропенем, дорипенем). ³ Лише за умови сприятливої локальної ситуації з чутливістю збудників до цих препаратів. ⁴ Препаратом вибору в разі MRSA-НП є лінезолід, що характеризується достовірно вищою клінічною ефективністю. Ванкоміцин слід застосовувати тільки за неможливості призначення лінезоліду. У випадку недоступності лінезоліду й ванкоміцину як «терапію відчаю» можна розглянути питання про призначення сульфаметоксазолу/триметоприму й рифампіцину.	

Скорочення нерационального й надмірного застосування антимікробних препаратів у пацієнтів з НП

- З цією метою пропонуються:
- поліпшення якості діагностики НП, відмова від проведення антибактеріальної терапії у випадках сумнівного діагнозу, відмова від необгрунтованої антибіотикопрофілактики НП у хворих, які перебувають на ШВЛ;
 - адміністративні обмеження призначення антибіотиків (дозволяють зменшити невинновано часте застосування деяких високоефективних препаратів);
 - тактика деескалації (зміна режиму антибактеріальної терапії препаратами широкого спектра дії на антибіотики вузького спектра за результатами бактеріологічного дослідження);
 - скорочення загальної тривалості курсу антибактеріальної терапії на підставі регулярного контролю за станом пацієнта та результатів мікробіологічного дослідження.
- Сьогодні в антибіотикотерапії нозокоміальних інфекцій застосовують два основних принципи: ескалації та деескалації.
- Принцип **ескалації** (збільшення) передбачає вибір для початкової терапії антибактеріальних препаратів вузького спектра дії з подальшим його розширенням у випадку

неефективності проведеної терапії. Режим ескалації, очевидно, ефективний у разі інфекцій, які не загрожують життю хворого, коли можна проводити цілеспрямовану терапію після отримання результатів бактеріологічного дослідження.

Принцип **деескалації** (зниження) застосовують за наявності інфекції, що загрожує життю хворого. У такому випадку лікування починають з одного чи більше антибіотиків широкого спектра (стартова терапія), а після ідентифікації збудника і визначення чутливості вирішують питання про можливу заміну антибіотика на препарат з вузьким спектром дії. Режим деескалації характеризується сильною антибактеріальною дією і високою вартістю лікування, тому в разі вибору цього режиму необхідно бути впевненим у правильності діагнозу НП. Якщо антибіотик(-и) широкого спектра застосовуються, коли у хворих ще не розвинулася НП, це може призводити до селекції полірезистентних штамів мікроорганізмів, а в подальшому – до збільшення ризику розвитку укр. тяжкої нозокоміальної інфекції, у тому числі НП або ВАП.

З практичних міркувань розрізняють **емпіричну терапію** (якщо не визначено етіологію захворювання) і **терапію хворих на НП із встановленою етіологією**. Оскільки на сьогодні немає ефективних методів етіологічної експрес-діагностики НП, у реальних умовах початкова етіотропна терапія практично завжди є емпіричною.

Для вибору адекватної емпіричної терапії слід враховувати такі умови:

- наявність у антибіотика широкого спектра активності відносно найактуальніших збудників з урахуванням даних щодо чутливості локальної флори;
- тривалість госпіталізації до моменту виникнення НП (рання і пізня);
- наявність факторів ризику виявлення полірезистентних збудників.

Емпірична терапія

Адекватна емпірична антимікробна терапія є необхідною умовою, що сприяє зниженню летальності, скороченню тривалості лікування у ВРІТ і ЛПУ, а також зменшенню витрат, пов'язаних із лікуванням. Адекватна емпірична антимікробна терапія повинна розпочинатися в максимально ранні терміни – відразу після встановлення діагнозу НП і отримання матеріалу (мокротиння, ріднини, БАЛ, крові тощо) для мікробіологічного дослідження.

Вибір емпіричної терапії ґрунтується на існуючих даних про найімовірніших збудників інфекції, спектр яких визначається терміном розвитку НП і наявністю факторів ризику виявлення полірезистентних збудників.

Рекомендації з емпіричної терапії НП можуть мати лише узагальнений характер, і в кожному лікувальному закладі (а іноді і в кожному відділенні) планування такої терапії повинно ґрунтуватися на локальних даних про етіологічну структуру захворювання й рівень антибіотикорезистентності основних збудників.

У зв'язку з цим нижче будуть наведені лише основні напрями планування емпіричної антибіотикотерапії.

Вирішення питання про монотерапію або лікування комбінацією препаратів залежить від термінів виникнення НП. У випадку ранньої НП, що розвинулася у пацієнтів без факторів ризику, рекомендується проведення монотерапії. У разі пізньої НП або пневмонії, що виникла у пацієнтів із факторами ризику, більш виправданим, принаймні до ідентифікації збудника та визначення його чутливості, є використання комбінації антибіотиків.

У випадку ранньої НП у пацієнтів, які не отримували антибактеріальної терапії/профілактики і не мають факторів ризику виявлення резистентних збудників, етіологічна структура захворювання близька до такої в разі негоспітальних пневмоній, при цьому полірезистентні збудники зустрічаються рідко. Тому в таких пацієнтів виправдане призначення антибактеріальних препаратів без антисиньогнійної або анти-MRSA-активності: антистрептококових цефалоспоринів III покоління (цефотаксиму, цефтріаксону), або фторхінолонів (офлоксацину, моксифлоксацину, левофлоксацину), або піперациліну/тазобактаму, або карбапенему без антисиньогнійної активності (ертапенему) (табл. 4).

Етіологічна структура пізньої НП (а також пневмонії у хворих, які отримували раніше антибактеріальні препарати з лікувальною або профілактичною метою чи мають інші фактори ризику наявності резистентних мікроорганізмів) і чутливість збудників менш передбачувані. Схеми антибактеріальної терапії повинні включати засоби, що мають антисиньогнійну активність, а також діють на ESBL-продукуючі штами ентеробактерій (табл. 5).

Зростає кількість відділень, в яких у програму емпіричної терапії хворих на НП необхідно включати і антистафілококові препарати, активні проти MRSA.

Надійним режимом емпіричної терапії є застосування карбапенемів у комбінації з лінезолідом і амікацином (або ципрофлоксацином). Однак з огляду на високу вартість і ризик зростання резистентності таку терапію доцільно зарезервувати як стартову у важких випадках ВАП (у хворих, які знаходяться в критичному стані в результаті розвитку поліорганної недостатності чи септичного шоку) або як альтернативне лікування за неефективності стартової терапії.

Антибактеріальна терапія хворих на НП встановленої етіології

Антибактеріальні засоби для лікування хворих на НП встановленої етіології наведені в таблиці 6. Перелік препаратів, які мають підтверджену клінічну ефективність у лікуванні хворих на НП встановленої етіології, не слід обмежувати наведеними в цій таблиці. Вибір нових препаратів для їх використання в якості засобів вибору має ґрунтуватися на експертній оцінці опублікованих результатів клінічних випробувань, а також на національних і міжнародних рекомендаціях.

Таблиця 6. Антимікробні препарати для лікування хворих на НП встановленої етіології		
Збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
E. coli (ESBL-)	Цефалоспорини III-IV покоління чи інгібіторзахищений пеніцилін або фторхінолон	Карбапенем
E. coli (ESBL+)	Карбапенем	Фторхінолон чи цефоперазон/сульбактам ± аміноглікозид
K. pneumoniae (ESBL-)	Цефалоспорини III-IV покоління або інгібіторзахищений пеніцилін чи фторхінолон	Карбапенем ± аміноглікозид
K. pneumoniae (ESBL+)	Карбапенем	Фторхінолон чи цефоперазон/сульбактам ± аміноглікозид
Enterobacter spp. Morganella spp. Serratia spp.	Цефепім	Карбапенем або фторхінолон ± аміноглікозид
P. aeruginosa	Цефепім чи цефтазидим або цефоперазон + аміноглікозид або ципрофлоксацин чи левофлоксацин	Ципрофлоксацин чи левофлоксацин чи карбапенем ± аміноглікозид
Acinetobacter spp.	Цефоперазон/сульбактам чи карбапенем ± аміноглікозид	Цефепім чи цефтазидим чи фторхінолон + аміноглікозид
S. maltophilia	Сульфаметоксазол/триметоприм	
MSSA	Оксацилін, цефазолін, амоксицилін/клавуланова кислота	Фторхінолон чи кліндаміцин
MRSA	Лінезолід	Ванкоміцин чи сульфаметоксазол/триметоприм + рифампіцин чи фторхінолон
S. pneumoniae	Цефотаксим або цефтріаксон чи цефепім	Левофлоксацин чи моксифлоксацин чи амоксицилін/клавуланат
Legionella spp.	Ципрофлоксацин, левофлоксацин чи моксифлоксацин	Еритроміцин + рифампіцин

Далі буде.



Вакцины и неврологические заболевания

Продолжение. Начало в № 3/2012

Неврологические побочные эффекты, развивающиеся после иммунизации

Вакцины, несомненно, значительно снизили заболеваемость и смертность от многих инфекционных болезней во всем мире. Вклад вакцинации в глобальное улучшение здоровья людей трудно переоценить. Тем не менее механизм, посредством которого вакцины проявляют свое защитное действие, а именно стимуляция иммунной системы, в очень редких случаях может становиться причиной поствакцинальных побочных эффектов.

Обеспокоенность относительно безопасности вакцин основана на нескольких моментах. Во-первых, в отличие от лекарственных препаратов, которые назначаются больным с целью улучшения их самочувствия или выздоровления, вакцины вводятся в целом здоровым людям, имеющим значительно более низкий порог переносимости побочных эффектов. Во-вторых, назначение вакцины может совпасть во времени с каким-либо заболеванием или просто ухудшением самочувствия, вследствие чего пациент или врач могут сделать вывод о наличии причинно-следственной связи, даже если таковая на самом деле отсутствует. В-третьих, поствакцинальные побочные эффекты со стороны нервной системы, как правило, представляют собой более тяжелые клинические события, поэтому они чаще становятся объектом внимания и изучения.

Важным вопросом в рассмотрении потенциальных побочных эффектов иммунизации является причинно-следственная связь. Не представляет затруднений найти сообщения об отдельных клинических случаях развития практически любого неврологического заболевания после введения практически любой вакцины. Во всех разделах медицинской литературы широко представлены сообщения наподобие «заболевание X ассоциируется с вакциной Y». Однако обоснования таких ассоциаций, принимая во внимание результаты клинических исследований и масштабных эпидемиологических реестров, для большинства вакцин практически отсутствуют, и сделать достоверное заключение относительно наличия причинно-следственной связи в этих сообщениях не представляется возможным. Можно перечислить множество клинических событий, которые могут быть связаны с предшествующей вакцинацией просто по причине близости во времени, однако для обоснования причинной связи этого далеко не достаточно. Во многих случаях одновременно вводятся несколько вакцин, вследствие чего невозможно определить, какая из них вызвала то или иное побочное действие (если такое действие действительно имело место).

Существует несколько гипотетических биологических механизмов, посредством которых та или иная вакцина может вызывать неврологические заболевания у людей; большинство этих механизмов основаны на концепции аутоиммунитета и вероятности того, что иммуностимулирующий эффект вакцины приводит к aberrантному иммунологическому ответу.

- Нейротоксический эффект: вакцинный вирус или вакцинные белки могут оказывать прямое повреждающее действие на мембраны миелина или аксонов.

- Молекулярная мимикрия: эпитопы вируса, вакцины или другого антигенного

стимула могут инициировать продукцию аутоиммунных антител и/или Т-клеток, перекрестно реагирующих с эпитопами миелина или аксональных гликопротеинов, вызывая повреждение нейронов.

- Образование иммунных комплексов: вакцина вызывает ответ антител с образованием иммунных комплексов, которые способствуют развитию васкулита с последующим повреждением ЦНС.

- Утрата аутоотолерантности: вакцина может нарушать иммунорегуляторные механизмы, обеспечивающие толерантность к собственным белкам миелина, вызывая таким образом иммунопосредованное повреждение.

Кроме того, с большой долей вероятности можно говорить о том, что некоторые лица имеют предрасположенность к неврологическим осложнениям вакцинации, связанную с факторами макроорганизма и генетическими полиморфизмами.

Вакцины и специфические неврологические осложнения

Различные вакцины ассоциировались с такими неврологическими заболеваниями, как оптический неврит, миастения (myasthenia gravis), поперечный миелит, паралич Белла, лимбический энцефалит, эпилепсия, изолированные параличи черепно-мозговых нервов и многими другими. Тем не менее во всех подобных случаях данные ассоциации основывались только на связи во времени и достоверно установить причинно-следственную связь не представлялось возможным. Однако существует ряд неврологических состояний, которые регистрируются с относительно последовательностью при назначении определенных вакцин и требуют более подробного рассмотрения.

В литературе описаны редкие случаи, в которых причинная ассоциация определенной вакцины с неврологическим заболеванием выглядит вероятной на основании биологических, лабораторных или эпидемиологических доказательств. Последние включают выявление перекрестно реагирующих антител и Т-клеток к невральным эпитопам центральной и периферической нервной системы у некоторых реципиентов антирабической вакцины Сэмпла и других вакцин на основе головного мозга животных, что сопровождалось неврологическим заболеванием. Во время масштабных кампаний иммунизации против натуральной оспы вакцинный штамм используемой вакцины (vaccinia virus — живой ортомиксовирус, родственный variola virus — вирусу, вызывающему натуральную оспу) в редких случаях изолировался из цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с поствакцинальной энцефалопатией. У реципиентов вакцин против желтой лихорадки из ЦСЖ и ткани головного мозга изолировался вакцинный штамм живого аттенуированного вируса желтой лихорадки, полученный из природного штамма 1-D, а в ЦСЖ обнаруживались вирусспецифические IgM, то есть вирус, обычно не являющийся нейротропным, приобретал тропность к нервной системе. Различные штаммы вакцин против эпидемического паротита эпидемиологически ассоциировались с асептическим менингитом. В частности, штамм Urabe с помощью метода секвенирования изолировался из ЦСЖ итальянских военнослужащих с асептическим менингитом, что указывает на вероятную причинную связь. Вакцинация столбнячным анатоксином ассоциировалась

с повторными эпизодами синдрома Гиена-Барре (СГБ) и плечевым невритом. Наиболее убедительные эпидемиологические доказательства связи между предшествующей вакцинацией и последующим неврологическим осложнением получены при изучении случаев развития СГБ после иммунизации вакциной против свиного гриппа, созданной в 1976 г. (см. ниже). В то же время можно утверждать, что редкие ситуации, в которых определенные вакцины проявляют вероятную ассоциацию со специфическими неврологическими заболеваниями, по существу служат исключениями, лишь подтверждающими правило: риск развития тяжелого осложнения после вакцинации очень низкий, причем низкий настолько, что обнаружить биологические или эпидемиологические доказательства, которые бы свидетельствовали в пользу причинной связи между вакциной и осложнением, не представляется возможным.

Синдром Гиена-Барре

Осенью 1976 г. у солдат одной из военных баз США обнаружили новый штамм вируса гриппа H1N1, имевший свиное происхождение. Учитывая необычную природу вируса и вероятность пандемичности гриппа, в urgentном порядке была проведена вакцинация всего населения США. Начиная с октября 1976 г. за короткий период времени было вакцинировано огромное количество людей. Внушающая страх пандемия до настоящего времени не материализовалась, однако через несколько месяцев после вакцинации система надзора за безопасностью вакцины выявила два очага заболеваемости СГБ. Было инициировано наблюдение за заболевшими и исследование по типу «случай—контроль», результаты которого показали небольшое, но статистически значимое повышение риска развития СГБ после вакцинации, при этом дополнительный риск составил почти 1 случай СГБ на 100 тыс. вакцинаций у взрослых. Наибольший риск развития СГБ отмечался в период от 1 до 6 нед после вакцинации, при этом большинство случаев заболевания регистрировалось между 2-й и 4-й неделями. В итоге вакцинальная кампания была остановлена в январе 1977 г. За последующие годы повторные анализы исходных данных, полученных во время национального мониторинга безопасности вакцинации, подтвердили наличие повышенного риска развития СГБ.

После вышеописанного эпизода продолжали высказываться опасения относительно ассоциации между СГБ и новыми вакцинами против сезонного гриппа. Состав вакцин против гриппа изменяется каждый год, чтобы охватить наиболее значимые циркулирующие штаммы в данном сезоне. Безопасности вакцинации против сезонного гриппа было посвящено множество исследований с неоднозначными результатами. Из девяти исследований, в которых изучался риск развития СГБ после иммунизации различными вакцинами против сезонного гриппа в период между 1977 и 2009 гг., только в двух был установлен повышенный риск — примерно 1 дополнительный случай СГБ у взрослых вакцинированных за 6-недельный период на 1 млн вакцинаций. Как показало исследование иммуногенности вакцинного штамма 1976 г., архивная вакцина против свиного гриппа способна вызывать продукцию антимиелиновых ганглиозидных антител у мышей, что указывает на существование

биологического субстрата. Однако в этом исследовании также было установлено, что различные вакцины, не ассоциировавшиеся с повышенным риском СГБ, тоже могут индуцировать образование таких антител, что делает значимость полученных результатов неясной. Таким образом, несмотря на определенные указания на связь вакцинации штаммом 1976 г. с СГБ, убедительные доказательства повышенного риска развития СГБ после вакцинации против сезонного гриппа на сегодня отсутствуют.

Множество других вакцин также проявляли связь во времени с развитием СГБ, однако причинная ассоциация была менее очевидной. Нейропаралитические катастрофы, связанные с иммунизацией антирабическими вакцинами на основе животного материала, регистрировались с частотой 1 на 7500 тыс. вакцинированных. Столбнячный анатоксин, входящий в состав вакцины Td (против столбняка и дифтерии), ассоциировался с одним явным случаем повторного появления клинической симптоматики у 42-летнего мужчины: за 13-летний период у него зарегистрировано три отдельных эпизода СГБ после вакцинаций, что указывает на высокую вероятность причинной связи у данного индивидуума. Однако в более крупных наблюдениях СГБ после иммунизации вакциной Td не удалось подтвердить повышенный риск. В литературе описаны случаи развития СГБ после иммунизации другими вакцинами, в том числе против гепатита А, японского энцефалита, натуральной оспы, желтой лихорадки и менингококковой инфекции, однако делать на их основании какие-либо выводы о наличии причинной связи неправомерно.

Рассеянный склероз

Еще одним неврологическим заболеванием, которое неоднократно предлагалось ассоциировать с вакцинацией, является рассеянный склероз (РС), при этом чаще всего упоминалась вакцина против гепатита В. В то же время эти публикации предоставляли убедительные доказательства, что риск развития РС у детей и взрослых после вакцинации против гепатита В — если такой риск существует — является чрезвычайно низким. Проанализировав имеющиеся доказательства, Институт медицины (США) сделал заключение об отсутствии причинной связи. Ассоциация между РС и другими вакцинами существует почти исключительно в виде отдельных клинических случаев или небольших серий случаев. Кроме того, результаты фармаконадзора крупных пассивных баз данных, таких как VAERS (Система сообщений побочных эффектов вакцинации США), не указали на наличие какой-либо связи между вакцинами и РС.

Острый диссеминированный энцефаломиелит

Похожим демиелинизирующим заболеванием ЦНС, связанным с иммунизацией, является острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ). ОДЭМ входит в континуум первичных воспалительных демиелинизирующих расстройств ЦНС, к которым также относятся РС, острый поперечный миелит, оптический нейромиелит и другие патологические варианты. Отличительными признаками ОДЭМ, помогающими дифференцировать его от других вышеперечисленных заболеваний ЦНС, являются (в большинстве случаев) монофазное

течение — относительно острое начало, прогрессирование и ремиссия — и характерные вид и распределение очагов в головном мозге по данным магнитно-резонансной томографии. Однако ни одна из этих особенностей не является патогномоничной для ОДЭМ; к тому же диагностику заболевания затрудняет отсутствие достоверных биологических маркеров. Следовательно, ОДЭМ остается клиническим диагнозом, что значительно ограничивает ценность накопленных на сегодня данных в отношении вакцин. В целом ОДЭМ может развиваться во всех возрастных группах, однако считается, что заболеваемость выше в педиатрической популяции.

Описаны редкие случаи связи ОДЭМ с трансплантацией органов и воздействием токсинов; тем не менее заболевание обычно ассоциировалось во времени с различными предшествующими вирусными инфекциями: инфекционное заболевание или иммунизация за несколько недель до манифестации ОДЭМ выявлялись у 90% пациентов. На наличие временной связи с ОДЭМ указывалось при иммунизации вакцинами против японского энцефалита, желтой лихорадки, кори, гриппа, натуральной оспы, сибирской язвы и многих других заболеваний. Однако за очень редким исключением эти ассоциации основывались всего лишь на временной близости предшествующей вакцинации и последующего ОДЭМ и описывались как отдельные клинические случаи или небольшие серии случаев. Таким образом, четкая причинная связь большинства вакцин с ОДЭМ не установлена.

Среди вакцин, наиболее часто ассоциируемых с ОДЭМ, можно выделить антирабическую вакцину Сэмпла и ранние штаммы vaccinia (вакцины против натуральной оспы). Эпидемиологически и патологически доказанная ассоциация была установлена только для вакцины Сэмпла. У иммунизированных пациентов отмечались повышенные титры антител против основного белка миелина и лимфоцитарная пролиферация в присутствии миелина. Это позволяет предположить, что при ОДЭМ, развивающемся после иммунизации антирабической вакциной, основной белок миелина выступает как энцефалитный антиген. Исторически наиболее широко используемая и широко доступная вакцина против JEV была получена из нервной ткани (головного мозга подсосных мышей). Регистрируемая заболеваемость ОДЭМ после применения данных вакцин составляла 0,2 на 100 тыс. В настоящее время в США, Европе, Австралии и Японии применяется новая вакцина против JEV, получаемая из клеточных линий, а в Австралии одобрена живая аттенуированная вакцина.

Штаммы vaccinia, использовавшиеся в качестве вакцины против натуральной оспы, ассоциировались с состоянием, описываемым как поствакцинальная энцефалопатия, которая имела патологический подтип — микроглиальный энцефаломиелит, имеющий клиническую и патологическую схожесть с ОДЭМ. Регистрируемая частота поствакцинального микроглиального энцефаломиелита варьировала от 2 случаев на 1 млн вакцинированных в США в 1968 г. до 1,2 случая на 100 тыс. вакцинированных в Австрии в период 1948–1953 гг. Тем не менее эти данные лишь подтверждают чрезвычайно низкую частоту развития ОДЭМ после начала использования вакцин с тщательным отобранными штаммами vaccinia.

Энцефалопатия

Различные вакцины ассоциировались во времени с развитием острых неврологических заболеваний, в основном

у детей. Из таких неврологических состояний чаще всего упоминалась острая энцефалопатия, которая сопровождалась нарушениями сознания и в некоторых случаях стойкими неврологическими последствиями. Вероятно, наиболее примечательной является ассоциация острой энцефалопатии с цельноклеточной вакциной против коклюша, дифтерии и столбняка у детей с энцефалопатией. Учитывая, что из 1000 детей 35 получали коклюшную вакцину в пределах 7 дней до появления неврологической симптоматики, расчетный относительный риск развития энцефалопатии в этот период составил 2,4 ($p < 0,0001$). Тем не менее достоверность установления диагноза в некоторых из этих случаев в последующем стала предметом критики. Результаты исследования неоднократно подвергались повторному анализу и продолжают анализироваться и обсуждаться до сих пор. Согласно последним выводам, имеющиеся данные указывают на возможность (но не доказывают ее) причинной связи между коклюшной вакциной и острой энцефалопатией. Однако в последующих исследованиях ассоциацию между этой вакциной и острой энцефалопатией продемонстрировать не удалось.

Аутизм

Аутизм — расстройство развития, начинающееся в раннем детском возрасте и характеризующееся тяжелыми нарушениями социального взаимодействия и коммуникации, стереотипными и/или компульсивными действиями и выраженным функциональным нарушением. Аутизм описывается как заболевание, охватывающее спектр расстройств различной тяжести; отсюда термин «расстройство спектра аутизма». Среди многих возможных причин значимая роль отводится генетическому фактору. Начальные проявления могут быть невыраженными и неспецифичными, и дети до манифестации могут развиваться нормально, поэтому ранняя диагностика аутизма часто затруднена.

Опасения относительно связи вакцинации с аутизмом изначально возникли после публикации в 1998 г. в журнале Lancet результатов небольшого исследования; в этой работе описывались 12 детей с воспалительным заболеванием кишечника и регрессивными расстройствами развития, классифицированными как аутизм. В 8 из 12 случаев лица, осуществлявшие уход за детьми, или педиатры считали, что первые симптомы заболевания появились вскоре после иммунизации вакциной MMR (против кори, эпидемического паротита и краснухи) и что причиной их появления была вакцина. По мнению авторов исследования, связь между MMR и аутизмом подтверждалась обнаружением нуклеиновой кислоты вируса кори в эритроцитах и ткани кишечника у некоторых детей, притом что происхождение генетического материала (от вакцинного или природного штамма вируса кори) не устанавливалось.

Проводившиеся в дальнейшем исследования по оценке связи между MMR и аутизмом ее не подтвердили. В крупных популяционных, а также эпидемиологических и экологических исследованиях было установлено отсутствие корреляции между введением вакцины MMR и аутизмом. В январе 2010 г. вышеупомянутая статья из журнала Lancet была отозвана на основании того, что ее авторы обвинялись в нечестности и пренебрежении этических протоколов Общественного совета Великобритании. В январе 2011 г. в British Medical Journal было отмечено, что данное исследование

в действительности было мошенничеством и что его результаты были сфальсифицированы.

Аналогичные опасения высказывались относительно возможной связи между тимеросалом и аутизмом. Тимеросал, использовавшийся в вакцинах в качестве консерванта с 1930-х гг., является ртуть-содержащим соединением и в организме человека метаболизируется до этилртути и тиосалицилата. Из-за опасений неблагоприятного влияния на здоровье ртуть, содержащейся в окружающей среде, Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) проанализировало риск применения тимеросала в вакцинах. Анализ показал, что в период 1989–1998 гг. в календарь рекомендованных прививок у детей было добавлено больше тимеросалсодержащих вакцин, что увеличило воздействие на детей этилртути, причем это влияние могло превышать допустимый FDA уровень родственного соединения — метилртути. Несмотря на то что какие-либо неблагоприятные последствия для здоровья выявлены не были, в качестве меры предосторожности Служба здравоохранения США и Американская академия педиатров рекомендовали изъять с рынка вакцины, содержащие тимеросал.

Гипотетическая связь между тимеросалсодержащими вакцинами и аутизмом основана на нейротоксических эффектах соединений ртуть, наблюдавшихся на экспериментальных моделях у животных, и долгосрочном тренде увеличения количества детей с диагнозом аутизма. В то же время необходимо отметить, что существует множество других факторов, которые могли внести вклад в рост официальной статистики заболеваемости расстройствами спектра аутизма, в частности изменение критериев диагностики. Кроме того, в нескольких крупных популяционных исследованиях тимеросалсодержащие вакцины не ассоциировались с аутизмом. В итоге Институт медицины сделал заключение об отсутствии причинной связи между MMR или тимеросалом и аутизмом.

Риск рецидива неврологических заболеваний

Одним из вопросов, широко обсуждаемых в медицинской литературе, является риск рецидива определенных иммуноопосредованных неврологических заболеваний, таких как СГБ и РС, после вакцинации у лиц с соответствующим анамнезом. Имеющиеся на сегодня данные по этому вопросу довольно ограничены. У пациентов с СГБ в анамнезе риск его развития в будущем повышается. Соответственно, независимо от того, вызывают вакцины СГБ у таких больных или нет, можно ожидать, что вероятность развития СГБ после вакцинации у них будет выше. Данные, касающиеся такой вероятности, чрезвычайно ограничены. В двух исследованиях оценивали риск рецидива симптомов, предположительно свидетельствующих о СГБ или хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулопатии, у пациентов из Великобритании и Нидерландов. В Великобритании из 927 членов общества больных СГБ 311 сообщили о вакцинации перед первым появлением симптомов и 11 (3,5%) указали на рецидив симптомов, таких как общая слабость. За исключением одного пациента во всех остальных случаях симптомы развивались в пределах первой недели после вакцинации, при этом ни в одном случае госпитализация или терапия не требовались. Авторы пришли к выводу, что риск тяжелого рецидива (т. е. приводящего к изменению оценки по шкале Rankin) после вакцинации составляет 0,3%, но

может быть и 1,78% (верхняя граница 95% доверительного интервала). В нидерландском исследовании о вакцинации в пределах 8 нед до появления первых симптомов сообщили 9% пациентов с СГБ из 245, однако ни у одного из 106 больных, в последующем получавших вакцинацию против гриппа, рецидива не наблюдалось.

Такие же скудные данные накоплены и в отношении риска обострения РС после вакцинации. После всестороннего анализа доступных доказательств экспертный комитет Американской академии неврологов заключил, что риск обострения РС повышается на фоне острого инфекционного заболевания (по данным 2 когортных испытаний и 6 исследований по типу «случай—контроль») и что во всех контролируемых исследованиях риск обострения РС после применения различных вакцин отсутствовал. Следовательно, у пациентов с РС, имеющих высокую вероятность обострения заболевания, необходимо применять стратегии, направленные на минимизацию риска любых инфекций. Другими словами, у больного РС вероятность рецидива в случае развития заболевания, от которого проводится вакцинация, будет выше, чем после введения вакцины.

В текущих рекомендациях Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) по применению вакцины против гриппа указывается, что «от вакцинации разумно воздержаться лицам, не относящимся к группе риска тяжелых осложнений гриппа или имевшим указания на СГБ в пределах 6 нед после последней вакцинации против гриппа». Такое же предостережение сделано и в отношении столбнячного анатоксина. Тем не менее эти рекомендации основаны преимущественно на теоретических предположениях.

Выводы

Вакцинация позволила значительно снизить заболеваемость и смертность от инфекционных заболеваний во всем мире. С помощью вакцинальных кампаний удалось элиминировать натуральную оспу — одно из наиболее смертельных заболеваний за историю человечества — и приблизиться к полной эрадикации полиовируса. Неоспорим факт, что эра вакцин сопровождалась огромным улучшением качества жизни людей.

Тем не менее некоторые меры профилактики несут в себе определенный риск. Иммунизация, по своей природе призванная стимулировать иммунную систему человека, может повышать вероятность побочных эффектов. В прошлом отмечены случаи, при которых риск СГБ, ОДЭМ и других демиелинизирующих заболеваний выглядел повышенным после применения определенных вакцин. Однако эти случаи были чрезвычайно редкими и служат лишь исключением, подтверждающим правило. Несмотря на то что после изобретения вакцинации были введены миллионы и миллионы доз вакцин, убедительные доказательства значимой связи той или иной вакцины с определенными неврологическими заболеваниями до сих пор отсутствуют. И хотя отдельные инциденты исключить невозможно и имеющиеся сегодня данные не позволяют выявлять предрасположенность к неврологическим поствакцинальным осложнениям, накопленный к настоящему времени огромный массив доказательств убеждает в том, что современные вакцины являются безопасными и не ассоциируются с повышенным риском развития неврологических заболеваний.

Seminars in Neurology 2011; 31 (3): 338-355

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

