

Global Update on Pneumococcal Disease

Medscape EDUCATION



Пневмококковые конъюгированные вакцины 10 лет спустя: новые данные о заболеваемости пневмококковыми инфекциями у детей

В круглом столе принимают участие:

модератор – **Рон Даган**, профессор, отделение детских инфекционных заболеваний, Медицинский центр им. Сороки Университета им. Бен-Гуриона, г. Беэр-Шева, Израиль

Кит Клулман, профессор, заведующий кафедрой глобального здравоохранения факультета общественного здравоохранения им. Роллинза, Университет Эмори, г. Атланта, США

Хуан Пиказо, профессор, заведующий отделением клинической микробиологии, Мадридская клиническая больница, Испания

Мария Каталина Пирез, профессор, Центральная клиническая больница им. Перейры-Россель, медицинский факультет Университета Республики Уругвай, г. Монтевидео, Уругвай

Ченг-Хсун Чиу, профессор, Детская больница им. Чанг-Ганга, кафедра педиатрии Университета им. Чанг-Ганга, г. Таюань, Тайвань

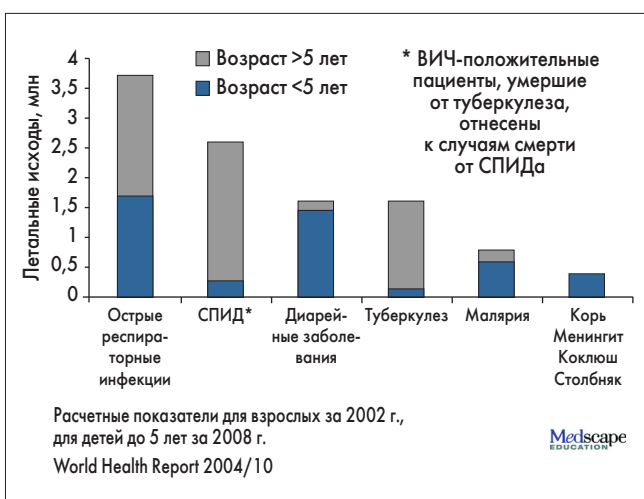


Рис. 1. Острые респираторные инфекции – ведущая инфекционная причина смерти в мире

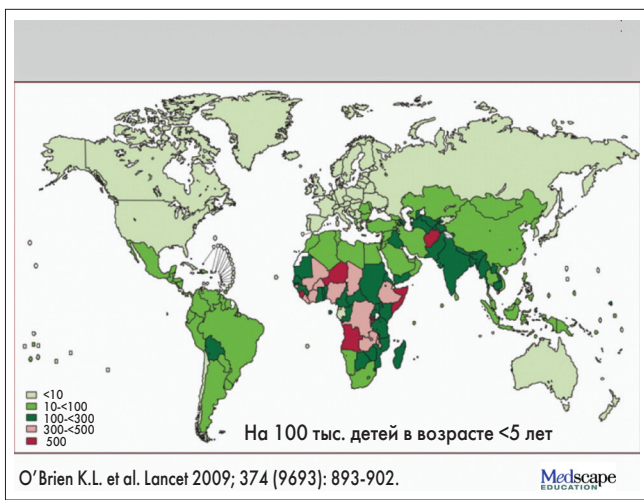


Рис. 2. Летальные исходы от пневмококковой инфекции (не связанные с ВИЧ) у детей в возрасте до 5 лет в мире

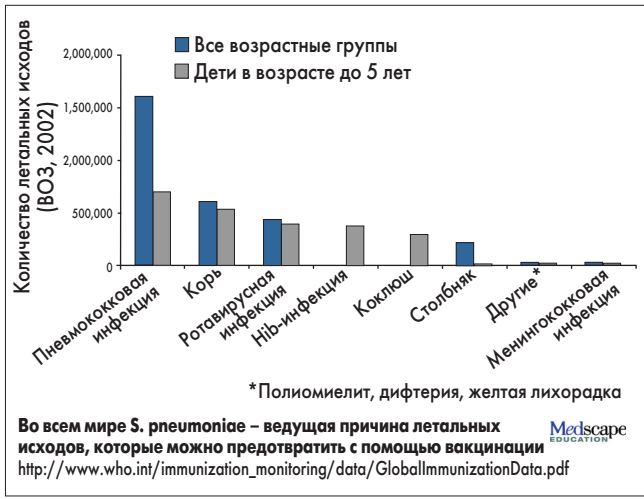


Рис. 3. Летальные исходы, которые можно предотвратить с помощью вакцинации: глобальная перспектива

Р. Даган. *Streptococcus pneumoniae* – патоген, характеризующийся широкой распространенностью, – является ведущим фактором детской заболеваемости и смертности во всем мире. В нашем распоряжении имеются эффективные стратегии вакцинации, разработанные для профилактики детских пневмококковых заболеваний. Внедрение в практику конъюгированных вакцин более 10 лет тому назад значительно снизило заболеваемость этой инфекцией. Однако сохраняющиеся заболевания, обусловленные серотипами, на которые не действует первоначально созданная 7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ7 – Превенар 7), препятствуют эффективной борьбе с пневмококковой инфекцией. Недавно появились новые результаты исследований последней пневмококковой вакцины ПКВ13 – Превенар® 13, которая включает еще 6 серотипов в дополнение к ранее включенным

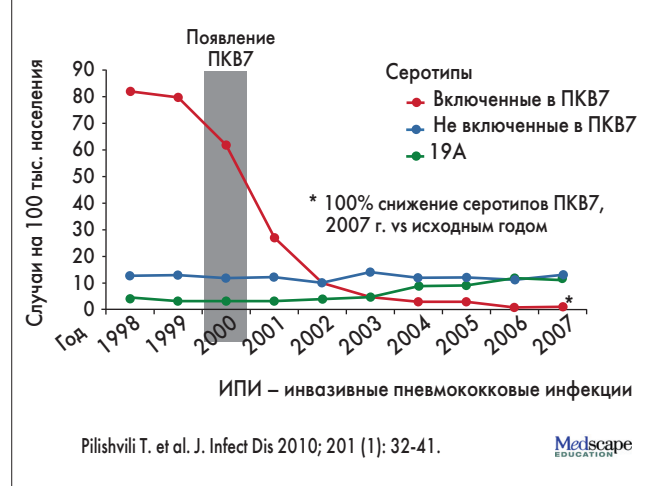


Рис. 4. Прямой эффект вакцинации: ИПИ у детей в возрасте до 5 лет, 1998/99-2007 гг., США

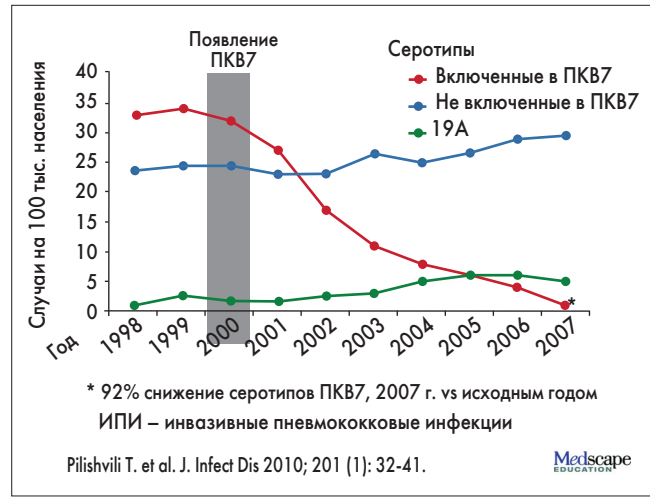


Рис. 5. ИПИ у взрослых в возрасте 65 лет и старше, 1998/99-2007 гг., США

в ПКВ7; полученные данные подтверждают эффективность этой вакцины в различных регионах мира. Какова ситуация сегодня, спустя 10 лет после создания ПКВ7? В рамках круглого стола мы попытаемся ответить на три важнейших вопроса:

- На каком уровне сохраняется заболеваемость пневмококковой инфекцией?
- Действительно ли существует необходимость в расширении спектра вакцин?
- Сопровождался ли переход с ПКВ7 на ПКВ13 ощутимым прогрессом, которой можно зафиксировать документально?

Для ознакомления с текущим положением с заболеваемостью пневмококковой инфекцией у детей слово предоставляется профессору К. Клулману.

К. Клулман. В медицинской статистике пневмококковые заболевания включены в пневмонию. Большинству слушателей не известно, что на самом деле по ассоциированной смертности пневмония находится на первом месте среди инфекционных заболеваний, и, как показано на рисунке 1, занимает значительную долю в структуре смертности как детей, так и взрослых. Хотя на рисунке указано, что причиной смерти являются острые респираторные заболевания, всем инфекционистам хорошо известно, что летальность обусловлена в основном пневмонией. В свою очередь, смертность вследствие пневмонии обусловлена прежде всего летальностью в результате пневмококковой инфекции, которая, как и следовало ожидать, сосредоточена в беднейших регионах мира. Как видно на рисунке 2, самый высокий показатель смертности от пневмококковой инфекции отмечается в Африке, Южной Америке и Юго-Восточной Азии. В действительности среди заболеваний, которые можно предотвращать с помощью вакцинации как у детей, так и у взрослых, смертность от пневмококковой инфекции занимает первое место (рис. 3).

Представляемые нами данные получены в основном в развитых странах и крайне интересны. Показанное на рисунке 4 снижение заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями (ИПИ), обусловленными 7 серотипами, включенными в оригинальную вакцину ПКВ7, основано на данных из США. Отмечено, что заболеваемость, в наибольшей степени вызванная данными 7 серотипами, резко снизилась после создания ПКВ7 в 2000 г., и к 2007 г. этот показатель у детей в возрасте до 5 лет приблизился к нулю. Тот факт, что в США практически исчезла заболеваемость, связанная с серотипами ПКВ7, и у пожилых людей (рис. 5), возможно, является несколько неожиданным и требует рассмотрения. Каким образом может исчезнуть заболевание у взрослых, если вакцинируются только дети? На сегодня известно, что это происходит благодаря развитию популяционного иммунитета, то есть при вакцинации детей штаммы,

Продолжение на стр. 62.

Пневмококковые конъюгированные вакцины 10 лет спустя: новые данные о заболеваемости пневмококковыми инфекциями у детей

Продолжение. Начало на стр. 61.

включенные в вакцину, перестают циркулировать среди населения, поэтому пожилые люди также получают защиту за счет иммунизации детей.

Помимо пневмонии, еще одним очень тяжелым заболеванием, вызываемым пневмококком, является менингит. На рисунке 6 показано, что заболеваемость пневмококковым менингитом (ПМ) в США сократилась во всех возрастных группах. Несмотря на то что данные, представленные на этом рисунке, охватывают период только до 2005 г., видно, что заболеваемость ПМ не исчезла, и это первое свидетельство того, что для дальнейшего ее снижения необходимо внедрять новые вакцины с более широким покрытием серотипов, чем у ПКВ7.

Завершая описание ситуации в США, отмечу, что в период после создания Превенара (ПКВ7), то есть с 2000 по 2005 год и позднее, мы наблюдали повышенные распространенности пневмококкового серотипа 19А, который не предотвращался вакцинацией (рис. 7).

Как уже отметил профессор Р. Даган, наибольшая заболеваемость и смертность от пневмококковой инфекции наблюдаются в странах Африки и Юго-Восточной Азии. В развитых государствах вакцины уже имеются, но их распространение в других регионах мира является непростой задачей. На рисунке 8 показаны 45 беднейших стран мира, которым больше всего необходимы пневмококковые конъюгированные вакцины. Как видно из рисунка, к 2011 г. 16 из этих стран уже получили вакцину. Мы надеемся, что эта ценная вакцина станет доступной в развивающихся государствах в течение следующих нескольких лет.

Р. Даган. Скажите, пожалуйста, предполагаете ли Вы в других регионах мира такое же снижение заболеваемости, вызванной включенными в ПКВ7 серотипами, как и в США, или же вклад этих 7 серотипов в общую заболеваемость, обусловленную пневмококковыми, в других регионах будет отличаться?

К. Клузман. Проблема заключается в том, что в отличие от США, где эти 7 серотипов отвечали за 80% всех случаев заболевания, в большинстве развивающихся стран наблюдается более широкое разнообразие пневмококковых серотипов, и мы ожидаем, что введение ПКВ7 обеспечит профилактику на уровне не более 50%. Вакцина Превенар® 13 будет гораздо более эффективной и снизит заболеваемость на 70-80%.

Р. Даган. Вы подчеркивали значимость популяционной защиты. Насколько я понимаю, количество случаев заболевания, предотвращенных косвенно, выше, чем предотвращенных непосредственно, по крайней мере, в США. Ожидаете ли Вы, что популяционная защита будет такой же в тех регионах, в которых проживает большинство детей и которые характеризуются большой плотностью населения, самой высокой смертностью и, возможно, более высокой концентрацией пневмококков?

К. Клузман. Популяционная защита в разных регионах предположительно может отличаться, однако у нас пока нет данных, позволяющих ответить на этот вопрос. Предварительные результаты по носительству, полученные в Гамбии, свидетельствуют о том, что в этой стране начинает вырабатываться популяционный иммунитет. В Южной Африке действует разветвленная программа наблюдения, в рамках которой зафиксировано снижение заболеваемости и смертности среди детей в возрасте до 2 лет; однако у нас до сих пор нет надежных данных о популяционном иммунитете для других возрастных групп в развивающихся странах. Таким образом, имеются основания считать этот вопрос в настоящее время наиболее актуальным для изучения.

Р. Даган. Я хотел бы представить некоторые данные из ряда стран, демонстрирующие, что используемая там вакцина Превенар® 13 уже приносит реальную пользу, и мы начинаем получать документально подтвержденные результаты.

В настоящее время мы получаем данные из Великобритании, США, Франции и Израиля, и эти результаты являются впечатляющими.

В Великобритании контроль всех случаев ИПИ в разных возрастных группах ведется с момента появления вакцины Превенар (2006 г.). В этой стране ежегодно наблюдался рост заболеваемости детей ИПИ, вызванными дополнительными 6 серотипами, включенными в ПКВ13. Количество случаев заболевания, обусловленных этими серотипами, все время возрастало, что вызвало сильную обеспокоенность. Вакцина Превенар® 13 появилась в Великобритании в 2010 г., и с тех пор отмечено резкое снижение заболеваемости, связанной с данными 6 серотипами: менее чем за 3 года они практически исчезли. Помимо этого, наблюдался эффект и среди детей более старшего возраста – от 2 до 4 лет и даже среди детей в возрасте около 5 лет. Этот эффект становился очевидным примерно через год, поскольку для выработки популяционного иммунитета требуется некоторое время. Кроме того, в Великобритании удалось обеспечить защиту от серотипов 19А и 7F. Было достаточно явно показано, что улучшение ситуации действительно имеет место в целом среди всего населения страны.

В США вакцина ПКВ13 появилась в январе 2010 г. Сравнение поквартальных показателей заболеваемости, обусловленной серотипами 19А и 7F ранее и в 2010-2011 гг., указывает на то, что действие вакцины начинает сказываться примерно через год (рис. 9). По истечении этого срока заболеваемость, вызванная серотипами 19А и 7F, снижается на статистически значимую величину.

Целью нашего исследования, проведенного в Израиле, было изучить влияние ПКВ13 vs ПКВ7 на носительство пневмококков, поскольку эти данные

определяют популяционный иммунитет (рис. 10). Полученные результаты убедительно продемонстрировали снижение носительства 6 дополнительных серотипов на уровне, близком к 50% (рис. 11). Применительно к 7 серотипам, включенным в обе вакцины, было установлено, что большой разницы между ПКВ7 и ПКВ13 нет, и это важно, поскольку свидетельствует о том, что новая вакцина действует не хуже предыдущей (рис. 11). Исследование также показало, что среднее снижение заболеваемости для серотипов, включенных в вакцину ПКВ13, составляет

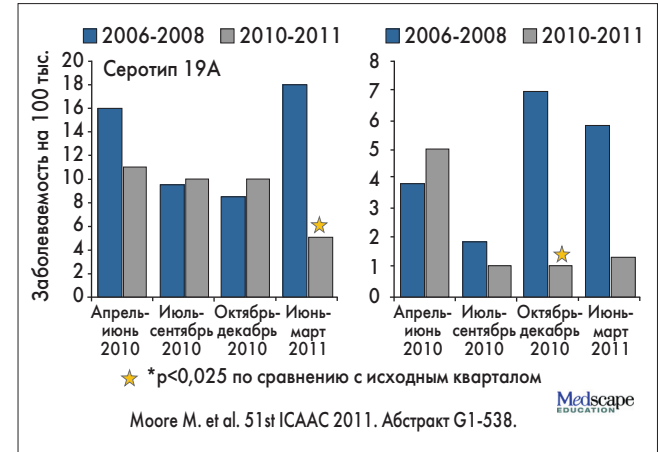


Рис. 9. Заболеваемость ИПИ, вызванными серотипами 19А и 7F, у детей в возрасте до 2 лет: 2006-2008 vs 2010-2011 гг., поквартальные данные, США

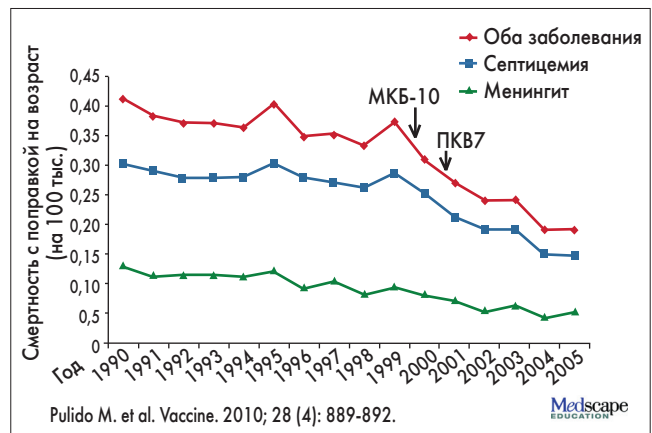


Рис. 6. Снижение смертности от пневмококкового менингита и септицемии во всех возрастных группах, США

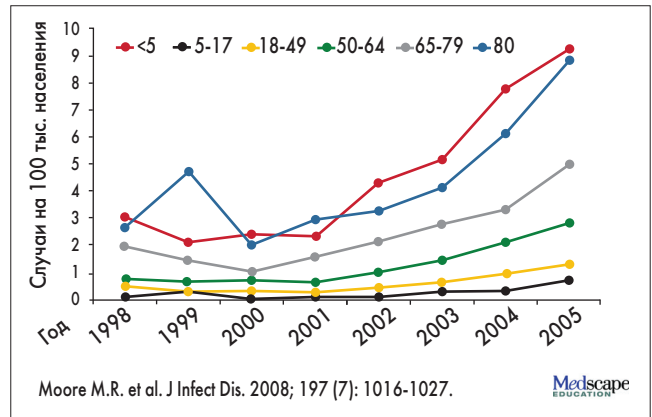


Рис. 7. ИПИ, вызванные серотипом 19А, по возрастным группам, США

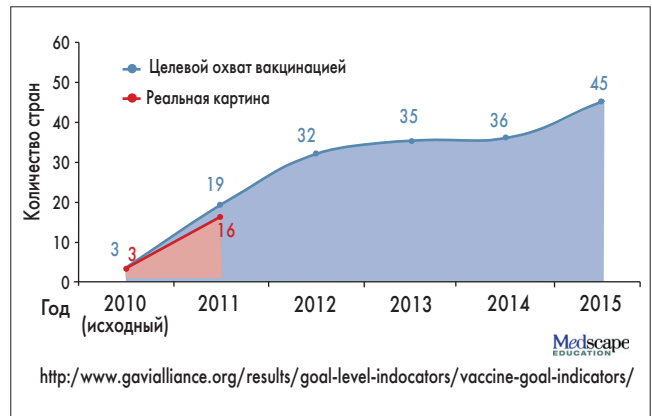


Рис. 8. Стратегическая цель № 1А (пневмококк): появление и недостаточное использование новых вакцин



Рис. 10. IsraTrid: рандомизированное двойное слепое исследование по оценке эффективности ПКВ13 vs ПКВ7 в отношении пневмококкового носительства, Израиль

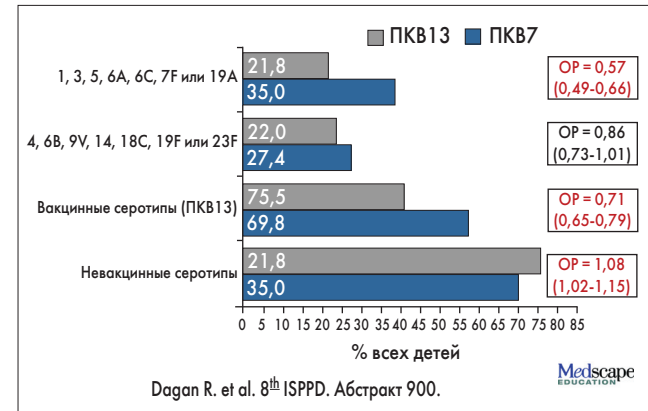


Рис. 11. Дети, колонизированные новым серотипом в возрасте от 7 до 24 мес (вся популяция, в которой была получена культура), Израиль

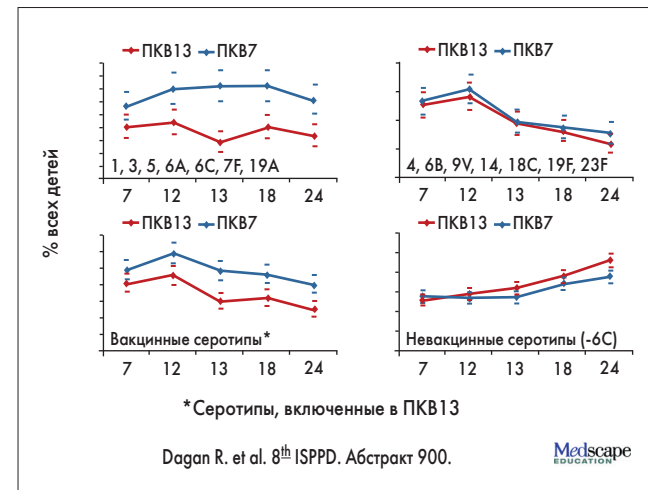


Рис. 12. Распространенность положительных назофарингеальных культур (вся популяция, в которой была получена культура), Израиль

29% (рис. 11); также отмечается некоторый рост заболеваемости, обусловленной серотипами, не включенными в нее, что весьма типично для процессов, происходящих в носоглотке. Если посмотреть на данные по отдельным серотипам ПКВ13, то различия с вакциной ПКВ7 для общих серотипов нет и имеется некоторый рост для серотипов, не включенных в вакцину (рис. 12).

В ходе исследования была продемонстрирована защита от серотипов 1, 6А, 7F, 19А и 6С (рис. 13). Для серотипа 3 эффект отсутствовал, а для серотипа 5 количество случаев заболевания было недостаточным для определения наличия такого эффекта (рис. 13). Интересно, что для серотипов, включенных в обе вакцины, защитный эффект был одинаковым, за исключением серотипа 7F, на который ПКВ13 неожиданно действует лучше, чем ПКВ7.

В заключение отмечу, что в вышеупомянутых странах мы получили убедительные и основанные на

различных наблюдениях доказательства эффективности вакцины ПКВ13 в отношении серотипов 19А, 7F, 6А и 6С; в рандомизированном исследовании отмечен значительный эффект для носительства серотипа 1. Для серотипа 5 имеющихся данных пока недостаточно.

Х. Пиказо. Как Вы объясните снижение заболеваемости, обусловленной серотипом 19F?

Р. Даган. Как известно, по ПКВ7 результаты для серотипа 19F были наихудшими, и в отношении этого серотипа вакцина не действовала так же эффективно, как против остальных. На сегодня получены данные о наличии некоторой иммуногенности между 19А и 19F. Предполагается, что определенные эпитопы 19А помогают в защите от 19F. Другое возможное объяснение состоит в том, что при производстве вакцины или добавлении еще 6 серотипов было сделано нечто такое, что повысило гомогенность 19F. Тем не менее окончательного ответа на Ваш вопрос сегодня не существует.

К. Клузман. Один из замечательных результатов израильского рандомизированного исследования заключается во влиянии вакцины на колонизацию серотипом 1, и это очень важно, поскольку во многих развивающихся странах данный серотип является ведущей причиной ИПИ у детей. В отношении серотипа 5 следует отметить, что, хотя в Израиле количество случаев обусловленных им заболеваний слишком мало, в Африке были получены данные об эффективности невалентной конъюгированной вакцины. Результаты для серотипов 1 и 5 действительно являются оптимистичными, однако вызывает обеспокоенность отсутствие эффективной защиты против колонизации серотипом 3.

Р. Даган. Для представления данных о профилактике пневмококковых заболеваний в Испании и странах Европейского Союза слово предоставляется профессору Х. Пиказо.

Х. Пиказо. Я озвучу некоторые недавно полученные и пока неопубликованные результаты проспективного исследования HERACLES, которое проводится в столице Испании г. Мадриде (население – около 6,5 млн). В исследовании, начавшемся в мае 2007 г., включают детей в возрасте до 15 лет, госпитализированных с лабораторно подтвержденными ИПИ. В нашей больнице была создана Референсная лаборатория, в которой диагноз верифицируется с помощью ПЦР плевральной и спинномозговой жидкости. В исследовании принимают участие все педиатры и клинические микробиологи г. Мадрида.

Вакцина ПКВ7 была включена в национальный календарь иммунизации в ноябре 2006 г., однако задолго до этого она уже использовалась в тех случаях, когда за нее платили родители. В июне в 2010 г. в календарь вакцинации включили вакцину ПКВ13, которая применялась по схеме «2 + 1».

На рисунке 14 представлены первые данные по заболеваемости ИПИ в различные периоды для всех возрастных групп. Как видно из рисунка, с 2007 по 2010 год изменения по этому показателю были незначительными, поскольку дети были полностью вакцинированы ПКВ7. После появления ПКВ13 в 2010 г. наблюдается резкое снижение заболеваемости среди детского населения Мадрида с 17,0 до 11,3 случая, а затем до 7,7 случая на 100 тыс.

На рисунке 15 приведены данные по заболеваемости для разных возрастных групп, и здесь следует подчеркнуть важный момент. Хорошо известно, что ИПИ – заболевания преимущественно детей младшего возраста; как следует из рисунка, примерно через 1-2 года после появления 13-валентной вакцины наблюдается значительное снижение количества ИПИ и является статистически значимым при сопоставлении 5-го года наблюдения с 4-м.

В отношении распределения случаев по серотипам в разных периодах наблюдения следует отметить, что ни один серотип не оказался преобладающим (рис. 16).

Серотип 1, который ранее встречался чаще серотипа 19А, после появления ПКВ13 стал выявляться реже, а серотип 5, эпидемия которого наблюдалась в г. Мадриде, стал обнаруживаться реже еще до внедрения ПКВ13 в календарь вакцинации (рис. 17). Серотипы, включенные в обе вакцины (ПКВ7 и ПКВ13), практически исчезли (рис. 17).

Что касается диагностики, хотелось бы подчеркнуть, что мы уже изучили около 700 случаев ИПИ и установили следующее: количество бактериемической пневмонии и плеврального пневмококкового выпота резко снизилось; кроме того, значительно сократилось число случаев менингита при первичной бактериемии (рис. 18). Частота остальных заболеваний остается стабильной и даже несколько сократилась за последний год.

В заключение я хотел бы сказать, что через 2 года после появления ПКВ13 в нашем городе наблюдается снижение заболеваемости ИПИ во всех возрастных группах, но особенно это заметно среди детей в возрасте от 1 до 2 лет. Снижается распространенность всех серотипов, в особенности включенных в вакцину ПКВ13, в том числе серотипа 19А; при этом ни один из серотипов не является преобладающим. Сократилось количество всех клинических заболеваний, вызываемых пневмококком, – бактериемической пневмонии, плеврального пневмококкового выпота, менингита и первичной бактериемии. В настоящее время исследование HERACLES и активный эпидемиологический надзор заболеваемости ИПИ в г. Мадриде продолжают.

Р. Даган. Доктор Пиказо, Вы наблюдали снижение заболеваемости как пневмонией, так и другими ИПИ, но между ними есть большая разница. Пневмония была распространена значительно больше, чем остальные заболевания, однако после появления в Испании ПКВ13 заболеваемость данной патологией сократилась намного быстрее. Чем, по Вашему мнению, это объясняется?

Х. Пиказо. Как известно, серотип 1 *S. pneumoniae*, как и серотип 19А, является крайне важным возбудителем пневмонии, поэтому с началом применения ПКВ13 резко снизилась заболеваемость пневмонией, обусловленной серотипами 1 и 19А. Вообще, ситуация в Испании и в Европе в целом такова, что пневмококковая пневмония чаще всего вызывается именно серотипами, которые были дополнительно включены в 13-валентную вакцину. ПКВ7 позволила значительно снизить заболеваемость ИПИ, но оказалась не столь эффективной против пневмонии, в особенности эмпиемы плевры. Иногда даже кажется, что вакцина ПКВ13 специально создана для борьбы с детскими инфекциями дыхательных путей, и я думаю, что приведенные данные доказывают это.

Продолжение следует.

Обучающий курс Medscape, посвященный глобальной проблеме пневмококковых заболеваний, доступен на: <http://www.medscape.org/sites/advances/global-update-pneumococcal>

Публикуется при поддержке Pfizer

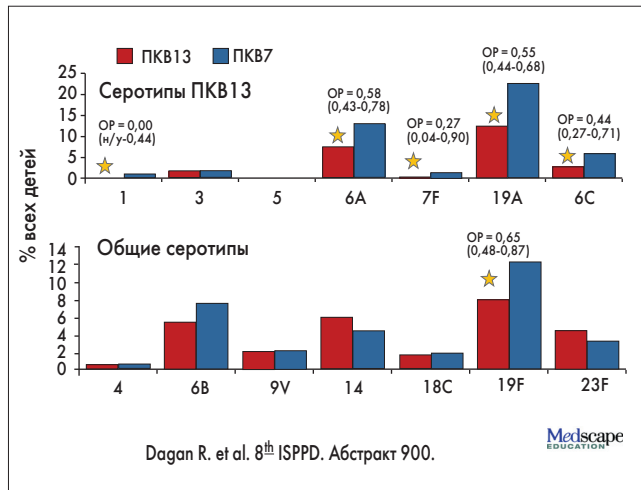


Рис. 13. Новая колонизация по серотипам в возрасте 7-24 мес (вся популяция, в которой была получена культура), Израиль

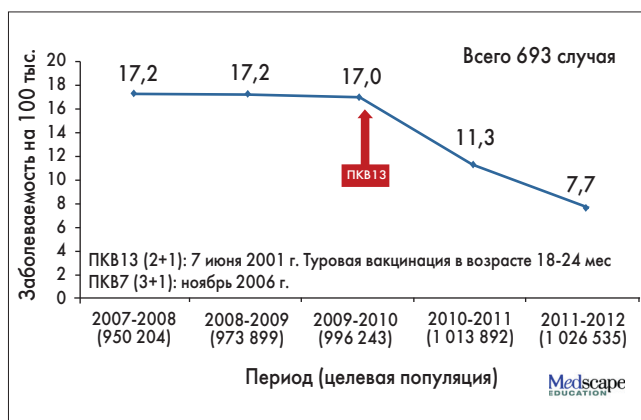


Рис. 14. Заболееваемость ИПИ по годам (все возрастные группы), Испания

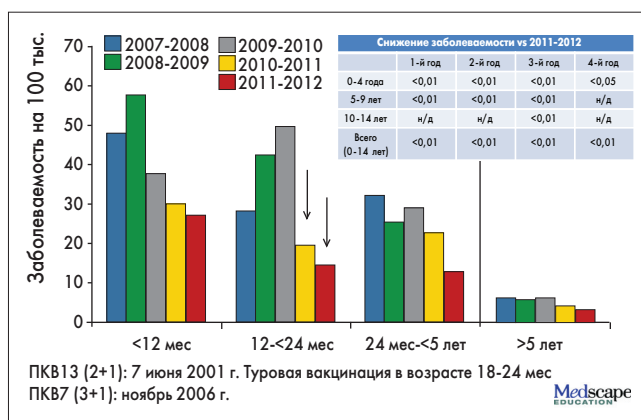


Рис. 15. Заболееваемость ИПИ в различных возрастных группах по годам, Испания

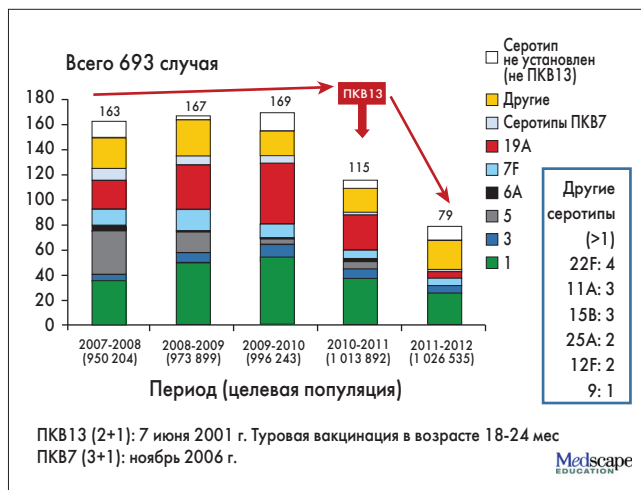


Рис. 16. Распределение случаев по серотипам в разных периодах наблюдения, Испания

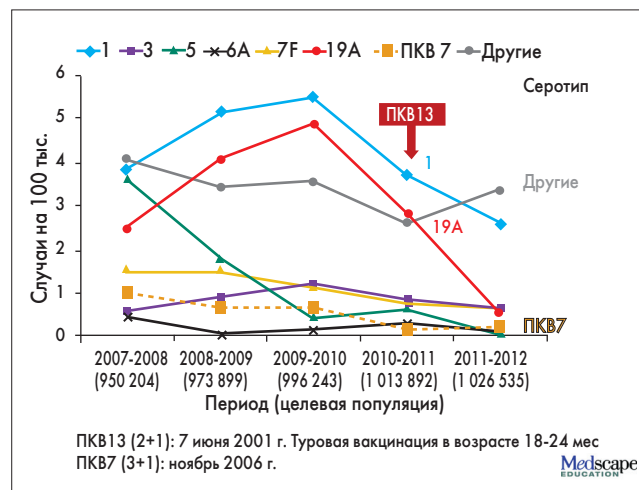


Рис. 17. Распространенность серотипов по годам, Испания

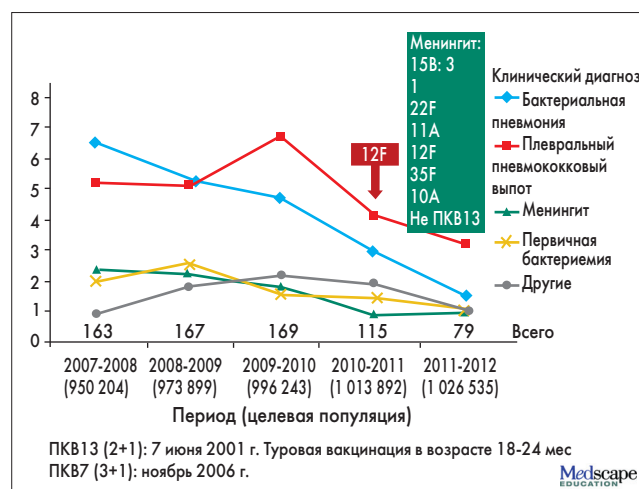


Рис. 18. Диагноз: встречаемость по годам, Испания