

Можно ли прививать против пневмококка больных с нарушением функции иммунной системы?

Безопасность и иммуногенность пневмококковой конъюгированной вакцины у иммунокомпromетированных взрослых и детей

Продолжение. Начало на стр. 21.

соответственно ($p < 0,05$). Тем не менее в ряде случаев регистрировалась недостаточная эффективность пневмококковых вакцин в предупреждении инвазивных пневмококковых инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов. Так, после введения второй дозы ПКВ7 у 56 ВИЧ-инфицированных детей не было выявлено значительного повышения IgG-антител серотипам к 6В, 14 и 23F (Tarrago D., 2005).

Переносимость конъюгированной пневмококковой вакцины у детей с ВИЧ согласно результатам рандомизированных исследований достаточно хорошая. У некоторых больных отмечались сильные местные (гиперемия и отек более 5 см) и общие (температура тела выше 39°C) реакции (Nachman S., 2003). Пациентам с ВИЧ-инфекцией и детям, родившимся от ВИЧ-инфицированных матерей, необходима вакцинация против пневмококковой инфекции с применением как конъюгированных, так и полисахаридных вакцин для формирования наиболее стойкого и широкого иммунного ответа. У таких больных первичную вакцинацию ПКВ7 следует проводить по четырехдозовой схеме при начале вакцинации с 2 мес жизни. В случае начала вакцинации в возрасте старше 24 мес может потребоваться введение дополнительной бустерной дозы.

Вакцинация пациентов с первичными иммунодефицитами. Риск развития инвазивных пневмококковых инфекций у данной категории пациентов столь же высок, как и при ВИЧ-инфекции. Поэтому в настоящее время рекомендуется прививать ПКВ7 детей с первичными иммунодефицитными состояниями, включая T- и В-клеточные иммунодефициты, в особенности дефицит комплемента или его фракций С1, С2, С3 и С4, патологию фагоцитов, исключая хроническую гранулематозную болезнь и первичную агаммаглобулинемию. Очевидно, наибольшее значение применение этой вакцины имеет при иммунодефицитах, на фоне которых развиваются инфекции респираторного тракта, например при атаксии-телеангиэктазии. Результаты клинических исследований относительно переносимости и иммунологической эффективности конъюгированной вакцины в группе детей с первичными иммунодефицитами в доступной литературе к настоящему времени не опубликованы.

Таким образом, проведенные на сегодняшний день исследования по иммунизации детей с онкологическими и другими иммунопатологическими заболеваниями с применением конъюгированных вакцин показали, что вакцинация способствует формированию защитного иммунитета. Эффективность иммунизации можно усилить, если провести ее до начала химиотерапии. Введение бустерной дозы обеспечивает не только выработку специфических антител, но и снижение частоты развития сопутствующей патологии. Применение ПКВ7 у пациентов с ревматическими заболеваниями будет способствовать формированию поствакцинального иммунитета. Назначение высокоактивной антиретровирусной терапии снижает инфекционную заболеваемость ВИЧ-инфицированных пациентов. Наибольший эффект у них может быть получен при вакцинации против пневмококковой инфекции. Эффективность использования ПКВ7 зависит от глубины изменений в иммунном статусе ВИЧ-инфицированных

пациентов, что и определяет тактику иммунизации и правильность интерпретации полученных результатов. Массовая вакцинация против пневмококковой инфекции может быть эффективна даже у тех больных, которые по каким-либо причинам не получают дорогостоящую противовирусную терапию.

«Педиатрическая фармакология», 2010 г., том 7, № 5, с. 18-23.

Безопасность, иммуногенность и длительность иммунного ответа на Превенар у детей с идиопатическим нефротическим синдромом

Идиопатический нефротический синдром (ИНС) является одним из наиболее распространенных заболеваний почек у детей младше 16 лет; его частота составляет 2-7 случаев на 100 тыс. пациенто-лет в зависимости от этнической принадлежности. Такие больные подвержены повышенному риску инвазивной пневмококковой инфекции, включая перитонит, пневмонию с плевральным выпотом или без него, а также менингиты. С учетом того, что инвазивная пневмококковая инфекция ассоциируется с повышенным риском рецидивов и смертности, в настоящее время детям с ИНС рекомендовано проведение иммунизации пневмококковой конъюгированной вакциной. Тем не менее осторожность в отношении безопасности такой вакцинации, обусловленная нарушением иммунной функции у таких пациентов, что связано как с особенностями патогенеза ИНС, так и с иммуносупрессивной терапией, препятствовала включению этих рекомендаций в действующие руководства.

К настоящему времени накоплено немало данных относительно безопасности и эффективности вакцинации в этой подгруппе детей, и они достаточно противоречивы. J.C. Wilkes и соавт. (1982) провели исследование, в котором оценивали результаты вакцинации 14-валентной пневмококковой вакциной у 20 детей с ИНС без протеинурии и получавших низкие дозы преднизолона. Практически у всех исследуемых удалось достичь стойкого иммунитета в течение трех лет наблюдения при хорошей переносимости вакцинации, однако несколько случаев развившейся инфекции указали на необходимость тщательного изучения серотипов пневмококков, наиболее часто вызывающих инфицирование, и пересмотра состава вакцины. В 1984 г. A. Tejani и соавт. оценивали персистенцию антител к пневмококкам у 16 детей с ИНС спустя 5 лет после вакцинации 14-валентной пневмококковой вакциной. У 9 из них (56%) оказался адекватный титр антител, при этом примечательно, что основное заболевание у этих пациентов протекало в форме минимальных изменений. У остальных 7 детей (44%) не удалось сохранить титр, достаточный для защиты. У трех из них заболевание протекало в форме фокального склероза, у трех — мембранопротрофиеративного гломерулонефрита, у одного пациента — в форме IgM-нефропатии. У одного больного (с наиболее низким уровнем антител) впоследствии развился пневмококковый перитонит. Авторы также проанализировали данные других 20 детей с ИНС, которым не проводилась вакцинация. В течение 5 лет в этой подгруппе было отмечено 7 случаев пневмококкового перитонита ($p < 0,05$), а один не вакцинированный ребенок умер вследствие пневмококкового сепсиса. Авторы сделали вывод о том, что вакцинация

может быть эффективной лишь при наличии минимальных изменений у пациентов с ИНС, при остальных формах заболевания достичь достаточного уровня антител проблематично. Данные предыдущих исследований, в которых изучали наличие ассоциации между введением конъюгированных вакцин и частотой обострений нефротического синдрома, также достаточно противоречивы. Несмотря на то что в предварительном ретроспективном анализе A.S. Abeyagunawardena (2003) отмечалось увеличение риска рецидивов в ответ на введение менингококковой конъюгированной вакцины, в крупном ретроспективном исследовании, проведенном Taylor и соавт., показано отсутствие такой ассоциации, что подтверждает гипотезу о том, что кратковременная стимуляция цитокинов при вакцинации не приводит к повышению риска рецидива ИНС при отсутствии других отягощающих факторов.

Наиболее новые данные относительно эффективности и безопасности вакцинации у детей с ИНС представлены в недавно проведенном проспективном клиническом исследовании C.D. Liakou и соавт. (2011), которые оценивали иммуногенность ПКВ7 у детей с ИНС в состоянии ремиссии по сравнению со здоровыми лицами через 12-14 мес после вакцинации, а также наличие возможной взаимосвязи между вакцинацией и повышением риска рецидивов ИНС. В исследование включили 49 участников, которых рандомизировали в две группы: больные группы А ($n=15$) получали лечение преднизолоном в низкой дозировке (менее 1 мг/кг через день) либо не получали никакой поддерживающей терапии, в то время как пациентам группы В ($n=18$) было назначено лечение мофетил микофенолатом (ММФ) и/или циклоспорином А (ЦА) в течение минимум 6 мес до включения в исследование. Контрольную группу ($n=16$) составили здоровые сиблинги участников с ИНС. Между группами не было различий по полу, но пациенты группы А были в среднем моложе пациентов группы В и контроля (средний возраст составлял $8,1 \pm 2,2$, $11,4 \pm 3,6$ и $13,7 \pm 3,7$ года соответственно; $p < 0,01$). Критериями исключения служили наличие предшествующей инвазивной пневмококковой инфекции либо антипневмококковой вакцинации, а также внутривенное введение иммуноглобулинов или других продуктов крови в течение предыдущих 3 мес. Полностью завершили исследование и период наблюдения 14 и 15 больных из групп А и В соответственно и 15 лиц из контрольной группы. Во всех исследуемых группах, включая контроль, отмечались местные и системные побочные эффекты в течение 7 дней после введения вакцины ПКВ7. Местные побочные реакции (в месте инъекции) наблюдались в 30,6% случаев. Повышение температуры 38°C было отмечено у 2% пациентов. На протяжении 12 мес после вакцинации не зарегистрировано ни одного случая инвазивной пневмококковой инфекции. Существовала прямая корреляция между частотой рецидивов на каждого пациента в течение года до и после вакцинации (коэффициент корреляции Спирмена 0,34; $p=0,05$). Лица с более частыми рецидивами до вакцинации были склонны к большей частоте рецидивов на протяжении года после нее (ОР 6,0; 95% ДИ 1,06-41,06; $p=0,04$). И наоборот, у пациентов, у которых не было рецидивов в течение 12 мес до вакцинации, также отмечалось меньшее количество рецидивов и после нее по сравнению с больными, имевшими хотя бы один эпизод обострения ИНС на протяжении года перед введением вакцины (20,0 против 61,5% соответственно, $p=0,027$).

При оценке иммуногенности ПКВ7 оказалось, что через месяц после вакцинации ПКВ7 у большинства участников

исследования отмечалось наличие защитных антител в достаточной концентрации для пяти и более серотипов (100, 94 и 100% в группах А, В и контрольной соответственно), при этом вероятность перехода из отрицательного пре- в поствакцинальный статус статистически не различалась во всех трех группах. Также отмечалось статистически значимое ($p < 0,01$) повышение средней геометрической концентрации титра антител для всех пневмококковых серотипов через месяц после проведения вакцинации во всех группах, хотя уровень средней геометрической концентрации титра антител для серотипов 4, 9V и 18С был достоверно ниже в группе В по сравнению с контролем ($p=0,017$, $<0,01$ и $<0,01$ соответственно); в группе А также зарегистрирован более высокий титр антител для серотипа 18С ($p=0,036$) по сравнению с группой В, при этом с группой контроля значимые различия не выявлены.

Через 12-14 мес, несмотря на значительное снижение средней геометрической концентрации титра антител по сравнению с показателями непосредственно после вакцинации во всех группах ($p < 0,01$ для всех серотипов), защитные антитела для пяти и более серотипов сохранялись на достаточном уровне у большинства испытуемых (86, 94 и 100% в группах А, В и контрольной соответственно). Средний уровень антител был статистически значимо более высоким по сравнению с исходным во всех группах ($p < 0,01$ для всех серотипов).

Авторы пришли к заключению, что ПКВ7 является безопасной и иммуногенной у детей с ИНС в состоянии ремиссии, несмотря на то что выраженность и сохранение иммунного ответа к отдельным серотипам пневмококка в этой популяции были несколько ниже, чем у здоровых лиц. ПКВ7 была иммуногенной во всех группах, и у большинства испытуемых удалось достичь достаточного титра защитных антител. У большей части пациентов с ИНС защитные антитела сохранялись в течение 12-14 мес после вакцинации, хотя для некоторых серотипов их уровень снизился по сравнению с контролем.

Несмотря на наличие опасений относительно того, что введение ПКВ7 может повлиять на риск рецидивов ИНС, такая взаимосвязь в исследовании не выявлена: частота обострений до и после введения вакцины имела прямую корреляцию. Это позволяет сделать вывод о том, что вакцинация не повлияла на частоту обострений, хотя в связи с небольшой выборкой полученные результаты могут быть расценены как недостаточно убедительные.

Таким образом, представленные на сегодняшний день данные могут служить подтверждением безопасности и высокой иммуногенности ПКВ7 у пациентов с ИНС в состоянии ремиссии, что позволяет обосновать включение вакцинации антипневмококковыми конъюгированными вакцинами в действующие рекомендации. Более низкая иммуногенность ПКВ7 у пациентов, получающих иммуномодуляторы, а также различия в персистенции антител по сравнению со здоровыми лицами обуславливают необходимость регулярного мониторинга и ревакцинации для сохранения оптимального уровня защиты от пневмококковой инфекции у детей с ИНС.

Am J Kidney Dis. 1982 Jul; 2(1): 43-6.

Am J Nephrol. 1984; 4(1): 32-7.

Lancet 2003; 362: 449-50.

Arch Dis Child 2007; 92 (October (10)): 887-9.

Vaccine 2011; (29): 6834-6837

Подготовила Татьяна Сприньян

Опубликовано при поддержке Pfizer.