

Профилактика пневмококковой инфекции: реалии и перспективы с использованием пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной вакцины Превенар[®] 13

По материалам Межрегионального саммита ведущих специалистов Украины с международным участием по проблеме пневмококковой инфекции, 16 марта 2013 г., г. Киев

Заболелания, вызванные пневмококковой инфекцией, отличаются от других бактериальных патологий разнообразием клинических проявлений и тяжестью течения. Часто они становятся причиной летальных исходов как у взрослых, так и у детей во всем мире. В связи с этим проблема профилактики пневмококковой инфекции в настоящее время является первоочередной задачей для большинства стран мира, в том числе и для Украины. Ведущие эксперты в области лечения и профилактики инфекционных заболеваний в рамках Межрегионального саммита обменялись мнениями по реализации и улучшению оказания профилактической помощи детскому населению нашей страны.

Главный педиатр МЗ Украины, кандидат медицинских наук, заведующая детским инфекционным отделением Национальной детской специализированной больницы «ОХМАТДЕТ» Раиса Васильевна Мостовенко на открытии мероприятия сказала следующее.



— Этот саммит очень важен для обсуждения наиболее актуальных вопросов профилактики пневмококковой инфекции и принятия последующих решений. Участие в нем специалистов различных направлений педиатрии поможет в последующем максимально эффективно реализовать принятые программы на практике. Учитывая высокую распространенность пневмококковых инфекционных заболеваний в детской популяции, на сегодня особенно остро стоит вопрос о необходимости проведения профилактических мероприятий у детей самого раннего возраста. Особенностью пневмококковой инфекции следует считать ее способность вызывать вспышки тяжелых инфекционных заболеваний в закрытых коллективах. Данные мировой статистики свидетельствуют о том, что основная причина смерти детей до пяти лет — пневмококковая инфекция. Большую проблему на сегодня составляют резистентность микроорганизмов к различным антибактериальным препаратам, что, несомненно, является глобальной проблемой современной медицины. В этих условиях вакцинация становится основным ключевым методом профилактики пневмококковой инфекции.

Главный детский иммунолог МЗ Украины, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней и детской иммунологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Людмила Ивановна Чернышова рассказала о ситуации, сложившейся с пневмококковой инфекцией в Украине.

— Пневмококковая инфекция представляет собой существенную угрозу для детей младшего возраста и может проявляться различными неинвазивными и инвазивными формами заболевания. В связи с этим ВОЗ рекомендует всем странам включать вакцинацию от пневмококковой инфекции в Национальные календари прививок. В настоящее время 69 стран мира внесли в свои календари профилактики вакцинацию от пневмококковой инфекции с использованием конъюгированной вакцины. Согласно приказу № 595 «О порядке проведения профилактических прививок в Украине



и контроле качества и оборота медицинских иммунобиологических препаратов» профилактика пневмококковой инфекции является обязательной для всех детей с факторами риска (иммунодефицитными состояниями, бронхиальной астмой, туберкулезом, пороками сердца, злокачественными новообразованиями и др.). Для других детей вакцинация против пневмококковой инфекции является рекомендованной. Особенно это важно для детей, находящихся в организованных коллективах. В связи с этим остается много вопросов по профилактике пневмококковой инфекции у детей, находящихся в организованных коллективах. В настоящее время педиатры и детские иммунологи должны проводить просветительскую деятельность о необходимости проведения профилактических мероприятий.

Среди пневмококков различают 90 серотипов, отличающихся антигенными свойствами и, соответственно, способностью вызывать заболевания. Высокая способность к инвазии пневмококков обеспечивается особенностями его клеточного строения. Полисахаридная капсула защищает бактерию от иммунных факторов организма ребенка и обеспечивает его вирулентность. Субкласс 2 IgG, ответственный за иммунный ответ на полисахаридные антигены пневмококка, появляется только к 18 мес жизни, а общий уровень IgG приближается к уровню взрослых только к 7-10 годам, что обеспечивает высокую уязвимость детей до пяти лет перед пневмококковой инфекцией.

В современной англоязычной научной медицинской литературе все чаще встречается термин «инвазивная пневмококковая инфекция» (ИПИ). К инвазивным относятся инфекционные заболевания, возбудитель которых может распространяться по организму человека с током крови и поражать изначально стерильные органы и ткани. Деление между инвазивными и неинвазивными формами является условным, так как последние зачастую сопровождаются тяжелым течением, болевым синдромом и могут переходить в инвазивные. К сожалению, на сегодня существуют большие затруднения с рутинной диагностикой пневмококковых инфекций, учитывая большую привередливость к факторам окружающей среды пневмококков, что также усложняет отслеживание и контроль заболеваемости.

Наиболее частым проявлением пневмококковой инфекции является пневмония, от которой в мире умирает

ежегодно больше детей, чем от малярии, СПИДа и кори вместе взятых. В Украине пневмония (наряду с врожденными аномалиями развития плода, недоношенностью и др.) относится к главным причинам смерти детей до пяти лет. В 2011 г. отмечалось около 45 тыс. случаев пневмококковой пневмонии у детей до шести лет.

В странах Западной Европы согласно суммарной статистике по пневмококковому менингиту ежегодно отмечается 8,7 случая на 100 тыс. населения. В США до введения обязательной вакцинации детей в возрасте до двух лет конъюгированной противопневмококковой вакциной этот показатель составлял 10,2 на 100 тыс. населения. В Украине нет статистики заболеваемости бактериальным гнойным менингитом, однако в последние годы ситуация существенно меняется. Согласно последним данным ежегодно отмечается до 2 тыс. случаев менингитов; около 80 тыс. случаев пневмонии, причем более половины — у детей до шести лет; 250 случаев септицемий (при этом каждый пятый случай — летальный). В семи областях Украины проводится эпиднадзор за ситуацией с заболеваемостью гнойным бактериальным менингитом. В 2007 г. зафиксировали 657 случаев бактериального гнойного менингита, из них 80 случаев были выявлены у детей до пяти лет, восемь из них были летальными. Таким образом, каждый десятый случай гнойного менингита приводил к смертельному исходу. После перенесенного пневмококкового менингита также встречается большое количество осложнений. В исследовании (2002-2004 гг.), включившем детей до пяти лет с бактериальным гнойным менингитом в г. Киеве, этиологию удалось установить в 80% случаев. В 35,5% случаев (на втором месте по частоте после менингококковой инфекции — 41,17%) этиологическим фактором был *S. pneumoniae*, что составляет 6,27-11,3 случая на 100 тыс. детей до пяти лет (около 156 случаев в год) (Л.И. Чернышова и др., 2002, 2004). Данные по г. Киеву можно экстраполировать на всю Украину.

Таким образом, диагностика и лечение пневмококковой инфекции у детей, несмотря на высокую распространенность, сопровождается целым рядом затруднений. В связи с этим необходимо в большей мере рассчитывать на профилактические мероприятия, а принимая во внимание наличие современной эффективной конъюгированной вакцины в Украине, смертность и заболеваемость от пневмококковой инфекции можно значительно снизить.

Конъюгированные пневмококковые вакцины позволяют добиться необходимого иммунного ответа у детей младшего возраста.

Данные вакцины доказали свою эффективность как в клинических исследованиях, так и в условиях массовой профилактики пневмококковой инфекции в различных странах мира.

Превенар[®] 13 в своем составе содержит серотипы, ответственные за основные инвазивные и неинвазивные формы заболеваний. Опыт использования 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины в других странах продемонстрировал снижение инвазивных пневмококковых инфекций на 78% и более, частоты госпитализаций, связанных с пневмониями, у детей до двух лет — на 40-50%, снижение уровня госпитализации при среднем остром отите на 40%. Также отмечалось уменьшение частоты пневмококковых заболеваний, вызванных резистентными к антибактериальным препаратам бактериями.

Учитывая вышесказанное, Превенар[®] 13 необходимо рекомендовать детям до 5 лет различных категорий с целью профилактики пневмококковых инфекций, однако для более широкого использования вакцины необходимо провести изучение распространенности серотипов в детской популяции нашей страны.

На особенностях и различиях серотипов пневмококковой инфекции в своем докладе остановилась кандидат медицинских наук, врач педиатр, научный консультант по вакцинам компании Pfizer Мария Александровна Сырочкина.



— Знание о серотипах пневмококковой инфекции является необходимым не только для микробиологов и эпидемиологов, но и для педиатров, так как позволяет определить клинические особенности течения заболевания.

Все пневмококковые заболевания можно разделить на две большие группы — инвазивные и неинвазивные. Инвазивные формы заболевания проявляются бактериемией, пневмониями, менингитами, к неинвазивным относят острые средние отиты, синуситы. На сегодня существует 93 серотипа пневмококков, также имеется вероятность открытия новых. Не все серотипы одинаково проявляют свои основные патогенные свойства. Большую роль в формировании антигенных свойств пневмококков играет капсула микроорганизма, которая представляет собой защитную структуру, не позволяющую иммунной системе организма человека распознать пневмококки и отвечает за его вирулентность и тропность к определенным органам и тканям. Структура капсульных полисахаридов определяет частоту и длительность носительства данного серотипа. На сегодняшний день известно, что развитие пневмококковой инфекции начинается с носительства в носоглотке и/или контакта с носителем. Доказано, что носительство пневмококковой инфекции является главным фактором распространения инфекции, риска

инвазивных форм заболевания и развития антибиотикорезистентности.

При разработке вакцин возникает вопрос, к каким серотипам необходимо разрабатывать вакцину. В настоящее время изучены серотипы, которые наиболее часто вызывают инвазивные заболевания. Серотипы пневмококка 6B, 9V, 14, 19F, 23F, 6A, 19A часто колонизируют носоглотку у детей первых лет жизни, отличаются высокой плотностью колонизации и потенциалом мутации и рекомбинации, сниженной чувствительностью к часто применяемым антибиотикам, быстрым развитием резистентности и становятся основными факторами возникновения инвазивных и неинвазивных форм пневмококковой инфекции. Серотипы 1, 3, 4, 5, 7F, 18C реже высеваются из носоглотки здоровых детей первых лет жизни, однако могут вызывать вспышки ИПИ (менингита и тяжелой пневмонии) и тяжелые неинвазивные инфекции (гнойный отит). При этом каждому серотипу свойственны определенные характеристики. Серотип 19A является ведущей причиной серьезных пневмококковых заболеваний в мире. Это наиболее частый серотип при назофарингеальном носительстве. Данный серотип наиболее устойчив к антибиотикам и связан с множественной лекарственной устойчивостью. Серотип 6A ассоциирован с множественной антибиотикорезистентностью к макролидам и β-лактамам. Серотип 3 — наиболее частый серотип при острых средних отитах в мире, ассоциирован с тяжелыми пневмониями у детей и вспышками пневмококковых инфекций, является важной причиной инвазивных и неинвазивных пневмококковых заболеваний, ассоциирован с такими осложнениями, как эмпиема, некротизирующая пневмония, а также с высокой частотой смертности.

Большинство серотипов имеют свойство менять свой характер циркуляции. Причиной смены характера циркуляции может служить в первую очередь антибиотикотерапия, которая может вызывать изменения в бактериальной капсуле и способна менять степень инвазивности, и вакцинация. Данные изменения были изучены при помощи микробиологических исследований, а также в популяционных исследованиях после внедрения 7-валентной противопневмококковой вакцины. Исходно целью создания препарата Превенар была профилактика тяжелых инвазивных инфекций. Но в последующем оказалось, что вакцинация влияет не только на уровень распространенности ИПИ, снижая их на 99,9%, но и уменьшает распространенность неинвазивных форм пневмококковой инфекции и госпитализацию, связанную с пневмониями, снижает носительство в носоглотке.

Вначале была разработана и внедрена 7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина — Превенар, в дальнейшем вакцина была доработана с включением еще ряда антигенов к серотипам, наиболее часто становившихся причиной ИПИ и тяжелых форм пневмококковой инфекции у детей. 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина — Превенар[®] 13 — обладает широким спектром действия, защищая организм ребенка от наиболее распространенных серотипов пневмококковой инфекции, что подтверждается большим количеством исследований, проводившихся в различных странах.

В исследовании, осуществленном в Великобритании, снижение числа случаев ИПИ, вызванных серотипами, включенными в Превенар, сохраняется и после внедрения вакцины Превенар[®] 13. Снижение частоты развития эмпиемы плевры составило 74% у детей до 15 лет (Spenser D.A. et al., 2011).

В Германии вакцинация также обязательна, однако выбор вакцины осуществляется врачом. На сегодня 90% детей в Германии вакцинируются препаратом Превенар[®] 13. При анализе динамики заболеваемости ИПИ отмечается существенное снижение ее уровня (Van der Linden et al). Достоверного уменьшения заболеваемости, вызванной серотипами 19A и 7F, удалось достичь только после внедрения вакцины Превенар[®] 13.

В Испании также установлено снижение частоты различных форм пневмококковой инфекции (уровень по ИПИ снизился на 43% у детей в возрасте до двух лет) после внедрения препарата Превенар[®] 13.

Известно, что, влияя на носительство, можно изменять частоту развития тяжелых инвазивных форм заболевания. На фоне применения вакцины Превенар[®] 13 в США отмечалось снижение колонизации на 51% одним из дополнительных серотипов.

Эффективность вакцин должна оцениваться не только по влиянию на уровень распространенности тех или иных заболеваний, но и по специфическому влиянию на определенные серотипы инфекции.

В Израиле накоплена достаточно большая статистика наблюдения за детьми с отитами. Заболеваемость отитами, вызванная вакцинными серотипами, снизилась более чем на 75%. Общая заболеваемость пневмококковыми отитами уменьшилась практически в два раза. Произошло снижение частоты заболеваемости отитами, вызванными вторичной микрофлорой по отношению к пневмококкам (гемофильная палочка и моракселла). Предполагается, что пневмококки могут способствовать внедрению другой патогенной микрофлоры.

В отношении пневмоний в Уругвае, где проводилась плановая вакцинация препаратом Превенар[®] 13, отмечалось снижение уровня пневмонии в целом, пневмококковой пневмонии и эмпиемы.

Превенар[®] 13 показал на сегодня наиболее широкий охват по наиболее актуальным серотипам пневмококковой инфекции и высокую эффективность в улучшении показателей качества жизни и снижения смертности среди населения, в большей степени у детей раннего возраста.

Каждый ребенок должен быть максимально защищен от возможных заболеваний, и в этом поможет вакцина с наиболее широким спектром серотипов.

Директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО Смоленской медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Роман Сергеевич Козлов продемонстрировал первые результаты серотипирования и определения резистентности к антибиотикам препаратам *S. pneumoniae*, выделенных у пациентов Украины.

— Пневмококк — одна из наиболее распространенных бактерий в мире. Пневмококк был первым микроорганизмом, описанным у человека с пневмонией в 1875 г. А. Клебсом. Луи Пастер и Дж. Стернберг доказали возможность носительства пневмококка у здоровых и больных людей.

Основными свойствами пневмококка является его способность к колонизации носоглотки у здоровых лиц. Наибольшую летальность пневмококковая инфекция вызывает у детей до двух лет и людей пожилого возраста (старше 65 лет, для стран СНГ — старше 60). До внедрения вакцин Превенар и Превенар[®] 13 в США ежегодно регистрировалось 7 млн случаев пневмококковых средних отитов, из которых 5,1 млн — у детей в возрасте до пяти лет,



570 тыс. пневмоний, 55 тыс. бактериемий, 6 тыс. пневмококковых менингитов. Следует обратить внимание, что у 20% детей даже после эффективного антибактериального лечения остаются стойкие

неврологические отклонения. При экстраполяции этих данных на Российскую Федерацию частота пневмококковых отитов должна составлять около 6 млн, пневмоний — около 85 тыс., бактериемий — 9 тыс. и пневмококковых менингитов — 1700. Сейчас проходит несколько исследований в больших дозорных регионах, разных по территориальным масштабам.

В мире ежегодно регистрируется 120 млн случаев пневмококковой инфекции, 13 млн больных госпитализируются, около 1,5 млн человек погибают. От пневмококкового менингита умирает каждый шестой ребенок.

Таким образом, пневмококковая инфекция остается одной из основных причин летальности и заболеваемости. В связи с этим в будущем необходимо рассматривать противопневмококковую вакцинацию не только в отношении детей, но и взрослого населения, для снижения заболеваемости пневмококковой инфекцией во всех возрастных категориях.

В наше время остро стоит проблема диагностики пневмококковых инфекций и определения их чувствительности к антибиотикам. В связи с этим в будущем необходимо рассматривать противопневмококковую вакцинацию не только в отношении детей, но и взрослого населения, для снижения заболеваемости пневмококковой инфекцией во всех возрастных категориях. Несмотря на то, казалось бы, благоприятную ситуацию, проблема резистентности к инфекциям очевидна. На сегодня из арсенала клиницистов ушли клотримазол, тетрациклины, растет частота встречаемости пенициллин-устойчивых пневмококков. В крупном многоцентровом исследовании SPARS в 91 лечебном учреждении разных регионов Российской Федерации было проведено обследование 4153 детей, частота носительства пневмококка составила 49,3%. В азиатской части России этот показатель был выше. В детских домах и детских дошкольных учреждениях определялись серотипы с высокой степенью резистентности к антибиотикам. Большинство взрослых приобретают резистентные штаммы микроорганизмов от детей, посещающих детские дошкольные учреждения. Особенно это характерно для семей, где вместе с детьми дошкольного возраста проживают лица старше 60 лет. Следовательно, использование пневмококковой конъюгированной вакцины дает возможность снизить уровень резистентности микроорганизмов к антибиотикам и сохранить их для будущих поколений.

Сравнительная характеристика открыты различными вакцинами *S. pneumoniae*, выделенными из крови, ликвора и ткани легкого, в Российской Федерации показала 99,8% соответствие для препарата Превенар[®] 13. Показатель охвата серотипов для Украины, по результатам назофарингеальных мазков, составил 69,4%, проб, взятых у пациентов с острым средним отитом — 49,8%, внебольничной пневмонией — 48,3%.

Существующие зарубежные данные о хороших результатах применения вакцины Превенар[®] 13 могут быть экстраполированы на Российскую Федерацию и Украину. Вакцинация препаратом Превенар[®] 13 позволит снизить частоту инфекционных заболеваний,

при которых наиболее часто применяется антибактериальная терапия. Использование вакцин является действенным методом снижения уровня резистентности к антибактериальным препаратам, заболеваемости и летальности в детской популяции и у пациентов старшей возрастной группы.

София Мезнер, профессор Национального института здоровья детей (Будапешт, Венгрия), поделилась опытом использования препарата Превенар[®] 13 для массовой профилактики пневмококковой инфекции у детей.



— В Венгрии Превенар первоначально стал применяться для иммунизации детей из групп риска. Однако на этом этапе вакцинация не показала должных результатов, так как в 75-90% случаев

ИПИ встречаются у здоровых детей. В период 2002-2004 гг. были проведены исследования и сбор данных по заболеваемости пневмококковой инфекцией в Венгрии. За два года было выявлено 95 случаев ИПИ, среди них 17 случаев менингита (четыре с летальным исходом), частота ИПИ составила 14,92 у детей до пяти лет и 12,49 — до двух лет на 100 тыс. населения. В дальнейшем были созданы рекомендации по профилактике пневмококковой инфекции, принятые министерством здравоохранения Венгрии в 2006 г., в 2008 г. рекомендации обновили с включением профилактической вакцинации с использованием препарата Превенар, после внесения изменений в клинические данные схема профилактики была обновлена и охват вакцинации достиг 83% в течение 6 мес. В 2011 г. в схему вакцинации был включен Превенар[®] 13. В настоящее время Национальная программа иммунизации предполагает иммунизацию детей в возрасте от 2 до 24 мес.

В 2010 г. было продолжено изучение ИПИ и пневмококковых пневмоний в исследовании ASPECT, также была внедрена национальная база данных по пневмококковым менингитам, и начиная с 2008 г. проводится эпиднадзор за всеми случаями пневмококковой инфекции в стране.

При сравнении частоты случаев менингита до начала проведения массовой вакцинации в 2008 г. и после отмечалось значительное (более чем в два раза) снижение данного показателя на фоне применения пневмококковой конъюгированной вакцины.

При серотипировании оказалось, что наиболее часто причиной ИПИ у детей раннего возраста являются серотипы вакцинных штаммов. При этом наибольший охват серотипов соответствует препарату Превенар[®] 13.

Таким образом, внедрение вакцины Превенар[®] 13 в Национальную программу иммунизации Венгрии показало положительные результаты — снижение заболеваемости пневмококковыми заболеваниями. Данные эпидемиологических исследований подтверждают высокую эффективность вакцины Превенар[®] 13, имеются также сведения по ранней эффективности препарата Превенар[®] 13. В мини-исследованиях, проведенных на базе стационара 3-го уровня, было показано существенное снижение частоты госпитализаций по поводу рентгеноположительной пневмонии среди детей в возрасте до двух лет.

Подготовил **Владимир Савченко**

Статья напечатана при поддержке компании Файзер.
UA-PVR-13-007

3