



Пневмококки: взгляд сквозь призму истории

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

Как отмечалось ранее, частота инвазивных форм пневмококковой инфекции является самой высокой у детей в возрасте до 2 лет. К сожалению, пневмококковая полисахаридная вакцина представляет собой Т-независимые антигены и, следовательно, недостаточно стимулирует иммунный ответ у детей в указанном возрасте. Такой тип антигенов индуцирует иммунный ответ, который, с одной стороны, не является долговременным, а с другой – не сопровождается формированием иммунологической памяти (т.е. после бустерного введения вакцины не наблюдается более выраженного иммунного ответа).

Клинические исследования пневмококковых капсулярных полисахаридных вакцин у детей раннего возраста показали или низкую эффективность, или отсутствие таковой. Кроме того, для большинства серотипов, которые чаще всего встречаются у штаммов, вызывающих заболевания у данной категории пациентов (6А, 14, 19F и 23F), иммунный ответ является недостаточным и у детей младше 5 лет [228, 367, 384]. Путем конъюгации полисахаридных антигенов с белком-носителем иммунный ответ становится Т-зависимым, как следствие, подобная вакцина приводит к стимулированию более высокого антительного ответа у детей раннего возраста – от 2 месяцев (рис. 25).

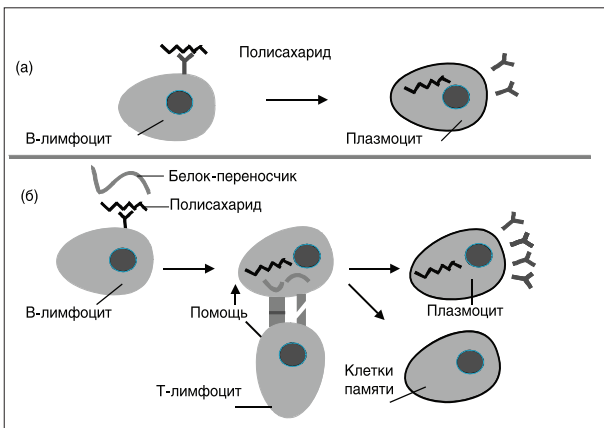


Рис. 25. Т-независимый (а) и Т-зависимый (б) иммунный ответ после введения полисахаридной и конъюгированной вакцин [246 с доп.]

В дополнение происходит выработка В-лимфоцитов памяти при первом контакте с антигеном и формирование иммунологической памяти, что выражается в быстром увеличении концентрации антител при повторном (бустерном) введении пневмококковой конъюгированной вакцины [474]. Ограничением конъюгированных пневмококковых вакцин является отсутствие возможности включения большего, чем определенное, количества серотипов [591].

В настоящее время зарегистрированные или находящиеся на различных стадиях клинических исследований вакцины содержат от 7 до 13 серотипов. Характеристики основных вакцин представлены в таблице 12.

Таблица 12. Сравнительные характеристики пневмококковых конъюгированных вакцин

Тип вакцины	Серотипы пневмококков, входящие в вакцину	Белковый носитель (конъюгат)
7-валентная (PCV7)	4, 6В, 9V, 14, 18, 19F, 23F	Нетоксичный вариант дифтерийного токсина – белок CRM197
10-валентная (PCV10)	4, 6В, 9V, 14, 18, 19F, 23F, 1, 5, 7F	D-белок H. influenzae
13-валентная (PCV13)	4, 6В, 9V, 14, 18, 19F, 23F, 1, 3, 5, 6А, 7F, 19А	Нетоксичный вариант дифтерийного токсина – белок CRM197

Следует принимать во внимание существенные региональные различия между серотипами, вызывающими инвазивные формы пневмококковой инфекции в различных частях мира. Так, согласно требованиям, предъявляемым к пневмококковым вакцинам в рамках Инициативы по авансированным обязательствам

в закупках вакцин (Advance Market Commitments – АМС), серотипы, входящие в вакцину, должны перекрывать по меньшей мере 60% серотипов, вызывающих инвазивные формы пневмококковой инфекции, и включать 1, 5 и 14 серотипы, являющиеся наиболее распространенными в странах, где мониторинг пневмококковой инфекции проводит Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации (Global Alliance for Vaccines and Immunization – GAVI) [626]. Перекрывание 60% серотипов, вызывающих инвазивные формы пневмококковой инфекции, возможно только в том случае, если в состав вакцины входит не менее 6 серотипов [626].

На рисунке 26 представлены данные по доле инвазивных форм пневмококковой инфекции у детей, предотвращаемых вакцинацией, при использовании 7-, 10- и 13-валентных конъюгированных пневмококковых вакцин в различных регионах мира [277].

Так, 7-валентная пневмококковая вакцина в наибольшей степени предотвращает инфекции в Северной Америке, в меньшей степени – на территории Европы, РФ, Южной Америки, Африки и Австралии, в наименьшей степени – в Азии. Это связано с тем, что PCV7 изначально синтезировалась на основании данных о распространенности отдельных серотипов на территории США и некоторых стран Западной Европы. Это привело к тому, что в США вакцина перекрывает 86% штаммов, а на других континентах указанный показатель гораздо ниже: так, в Европе и Австралии – примерно 70%, в Южной Америке и Африке – около 60%, в странах Азии – менее 40%. PCV10 будет предотвращать более 80% случаев пневмококковой инфекции у детей во всех регионах, за исключением Азии, где доля предотвращаемых инфекций при применении 10-валентной конъюгированной вакцины увеличится до 66%. Дополнительные антигены из серотипов 1, 5, 7F повысят совпадение по циркулирующим серотипам с 86 до 88% в США и с 71 до 84% в Европе. Внедрение 13-валентной вакцины повысит совпадение по серотипам пневмококков, входящим в вакцину, на 4-6% в Америке, Африке, Австралии и Европе, а главное, перекрытие серотипов возрастет до 73% в Азии [277].

Первая 7-валентная конъюгированная вакцина (PCV7) была зарегистрирована в США в 2000 г. и в настоящее время разрешена к применению более чем в 90 странах мира, при этом более чем в 30 из этих государств она включена в национальные календари профилактических прививок. Связывание полисахаридных антигенов с белковым носителем – нетоксичным мутантом дифтерийного токсина CRM197 – обеспечивает выраженный Т-зависимый иммунный ответ и долговременную иммунологическую память.

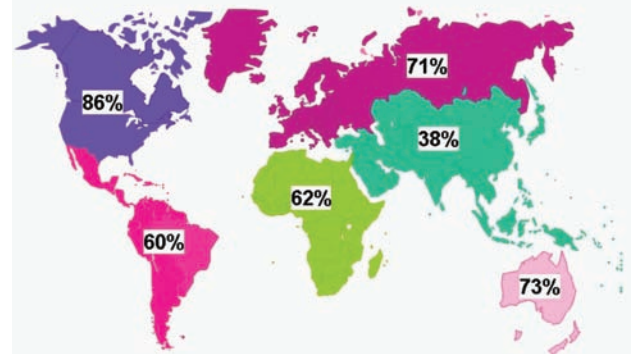
Результаты двойного слепого рандомизированного исследования PCV7 у 37 868 новорожденных и детей раннего возраста в Калифорнии (США) показали общую эффективность вакцины для профилактики инвазивных форм пневмококковой инфекции, равную 97% [146].

Согласно данным Программы эпидемиологического надзора за основными бактериальными патогенами Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) за 1998-2001 гг. распространенность инвазивных форм пневмококковой инфекции после внедрения PCV7 снизилась в среднем с 24,3 случая на 100 тыс. населения в 1998-1999 гг. до 17,3 случая на 100 тыс. населения в 2001 г. [665]. Максимальная эффективность наблюдалась у детей в возрасте до 2 лет, у которых частота заболеваний в 2001 г. уменьшилась на 69% по сравнению с исходной (59,0 и 188,0 случаев на 100 тыс. детского населения соответственно). Распространенность заболевания в 2001 г. по сравнению с 1998 г. снизилась и у взрослых пациентов: среди лиц в возрасте 20-39 лет – на 32% (7,6 против 11,2), 40-64 лет – на 8% (19,7 против 21,5), 65 лет и старше – на 18% (49,5 против 60,1) [665]. Таким образом, использование пневмококковой конъюгированной вакцины приводит

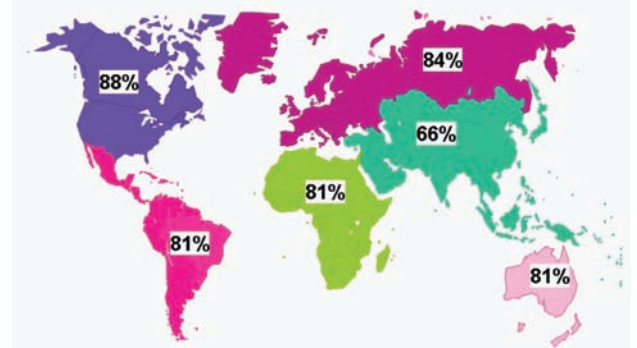


Доктор медицинских наук, профессор Р.С. Козлов

7-валентная конъюгированная вакцина



10-валентная конъюгированная вакцина



13-валентная конъюгированная вакцина

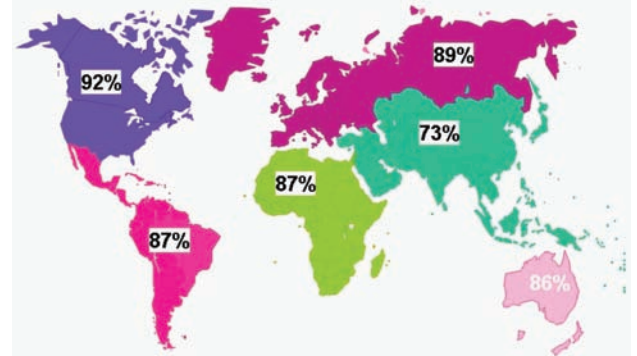


Рис. 26. Доля случаев инвазивных форм пневмококковой инфекции у детей, предотвращаемых вакцинацией при использовании 7-, 10- и 13-валентных пневмококковых вакцин в различных регионах мира [277]

к значительному снижению частоты инвазивных форм пневмококковой инфекции не только у детей раннего возраста – вакцина также обладает профилактическим действием у взрослых [665].

Применение PCV7 в США снизило частоту пневмококковой бактериемии у детей 0-4 лет, вызванной входящими в состав вакцины антигенами пневмококков, с 81,9 до 1,7 случая на 100 тыс. [167]. Несмотря на некоторое учащение бактериемий, вызванных не входящими в вакцину пневмококками определенных серотипов (с 16,8 до 21,7 случая на 100 тыс.), общее число случаев бактериемии снизилось в 4 раза – с 98,7 до 23,4 случая на 100 тыс. населения [167]. Кроме воздействия на популяцию вакцинированных детей, использование PCV7 оказало положительное влияние и на другие категории пациентов: так, пневмонии с бактериемией стали реже наблюдаться и у непривитых детей 5-15 лет (снижение частоты на 38%), и у взрослых (уменьшение на 47% у лиц в возрасте 15-45 лет, на 20% – у 45-65-летних и на 36% – у лиц старше 65 лет). Влияние на показатели заболеваемости лиц старше 5 лет, не получивших вакцину, является результатом снижения передачи инфекции от привитых детей более младшего возраста, что, в свою очередь, обусловлено снижением носительства – так называемый феномен коллективного иммунитета [167].

Продолжение следует.