

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Г.Т. МАХКАМОВА, Э.А. ШАМАНСУРОВА

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистон Республикаси, Ташкент

Последнее десятилетие в Узбекистане ознаменовалось успехами в деле иммунопрофилактики управляемых инфекций, резко - до 90-95% - повысился охват детского населения Узбекистана всеми календарными прививками, что повлекло за собой снижение заболеваемости. Резкое сокращение противопоказаний к введению вакцин, позволившее увеличить охват прививками, не сопровождалось ростом числа осложнений [1].

В настоящее время в Национальный календарь прививок включены вакцины лишь против девяти инфекций, их финансирование обеспечивается федеральными фондами. Современные технологии позволяют, однако, защитить детей от значительно большего числа инфекций. Многие вакцины, однако, могут быть рекомендованы для массового применения, например против гриппа и гепатита А, так что уместно поставить вопрос об их более широком использовании.

В Узбекистане есть зарегистрированные вакцины, которые пока еще не включенные ни в один календарь прививок; расширение их использования в массовом порядке или же по специальным показаниям зависит от местного финансирования или желания и возможностей родителей оплатить стоимость прививки. Эффективность такой «добровольной» иммунизации демонстрирует кривая заболеваемости гепатитом В: проведение прививок подросткам в рамках школьных программ (за счет местных фондов или родителей) привело к снижению в последние два-три года показателей заболеваемости этой инфекцией по всему Узбекистану с 31,6 до 26,6 на 100 000 населения [1].

Пневмококк - один из наиболее частых бактериальных возбудителей респираторных инфекций - вызывает тяжелые пневмонии у детей раннего возраста. В США ежегодно от пневмококковой инфекции погибает более 40 тыс. человек [31, 33, 36].

По данным Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан заболеваемость детей до 14 лет пневмониями за последние 3 года возросла, так если в 2010 году этот показатель составил 675,8 на 100 000

населения, то в 2012 году он достиг 691,6 на 100 000 населения [1].

Самым эффективным и экономически выгодным профилактическим мероприятием от пневмококковой инфекции, известным современной медицине, является вакцинация. Согласно позиции ВОЗ «... вакцинация - единственный способ существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией. Повышение уровня антибиотикорезистентности особенно подчеркивает важность иммунопрофилактики». В настоящее время для профилактики пневмококковых инфекций сертифицированы принципиально отличающиеся по составу и тактике применения две вакцины - полисахаридная и конъюгированная [29].

Полисахаридная пневмококковая вакцина иммуногенна лишь у детей старше двух лет. Так по данным российских исследователей, которые провели 65000 наблюдений показано, что использование вакцины пневмо-23, в состав которой входят полисахариды 23 серотипов возбудителя на 83% снизило риск инвазивного заболевания, вызванного входящими в вакцину серотипами пневмококка, и на 73% - вызванного серотипами возбудителя, не входящими в состав вакцины [6, 11].

С учетом возрастных ограничений - у детей старше двух лет и взрослых - вакцина пневмо-23 имеет целый ряд показаний. Так, у больных диабетом пневмококковая инфекция возникает не чаще, чем у здоровых, но протекает очень тяжело, летальность может достигать 40%. У больных с гуморальными и смешанными формами иммунодефицита, а также у пациентов с нейтропенией и ВИЧ-инфицированных тяжелое течение пневмококковых заболеваний обусловлено иммунными дефектами. Особая восприимчивость больных с анатомической или функциональной аспенией к пневмококковой инфекции (как и к другим инфекциям, вызываемым капсульными микроорганизмами - менингококками и *Haemophilus influenzae* типа b) связана с недостаточно выраженным образованием IgM-антител, хотя продукция IgG-антител у этих лиц адекватна. Относительный риск тяжелой пневмонии у больных лимфогранулематозом с удаленной селезенкой

(заболеваемость 226 на 100 тыс.) равен 20,5, по сравнению со всем населением, причем этот риск сохраняется спустя десятилетия после удаления селезенки [2, 5, 7].

Вакцинация этих категорий больных важна еще и потому, что в мире быстро нарастает доля устойчивых к антибиотикам пневмококков; лица с асплией и больные диабетом отвечают на вакцинацию полисахаридной вакциной заметным нарастанием IgG-антител. Вакцинация больных с асплией и нейтропенией гемофильной и менингококковой вакцинами также обеспечивает достаточный уровень защиты и является безопасной [8, 36].

У детей от одного до трех лет успехи в борьбе с пневмококковой инфекцией связаны с внедрением конъюгированных вакцин (7-11 валентных), которые начали использовать в отдельных странах (США, Великобритания, Австрия); более широкое их применение ограничено из-за высокой стоимости препаратов. При массовом применении эти вакцины приводят к снижению заболеваемости пневмококковой пневмонией и менингитом на 89-100%, но незначительно сокращают распространенность отитов (большинство которых вызывается другими возбудителями). Вакцинация также снижает частоту носительства пневмококков [34].

Плановая вакцинация детей раннего возраста 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (PCV7) была начата в США в 2000 г. Хотя частота развития инвазивных пневмококковых инфекций с тех пор значительно снизилась, влияние данного мероприятия на частоту госпитализации по поводу пневмонии остается неизвестным [27, 32].

Целью исследования, выполненного C.G. Grijalva и соавт. (США), являлось оценить влияние рутинной вакцинации детей пневмококковой конъюгированной вакциной на частоту госпитализации по поводу пневмонии любой этиологии и пневмококковой пневмонии. В ходе исследования данные из «Nationwide Inpatient Sample» - крупнейшей базы госпитализированных пациентов в США - подвергались анализу с использованием метода прерванных временных рядов. Проводилось сравнение ежемесячной частоты госпитализации по поводу вышеуказанной патологии после внедрения плановой вакцинации с ожидаемой частотой, рассчитанной на основании данных, полученных до её внедрения (1997-1999 гг.) [19].

Согласно полученным результатам, к концу 2004 г. частота госпитализации по поводу пневмонии любой этиологии у детей раннего возраста, являвшихся целевой группой программы плановой вакцинации, снизилась на 39% (95% доверительный интервал (ДИ) 22-52).

Исследователями было также отмечено ежегодное снижение частоты госпитализации по поводу пневмонии любой этиологии на 506 (291-675) эпизодов на 100000 детей в возрасте до 2 лет, что, в свою очередь, позволило предотвратить около 41000 эпизодов госпитализации по поводу указанной патологии в 2004 г. [16]

В течение 8-летнего периода исследования 10659 (2%) детей в раннем возрасте были госпитализированы по поводу пневмококковой пневмонии. С внедрением программы плановой вакцинации было отмечено снижение частоты госпитализации по поводу данного заболевания на 65% (47-77%), что составило 17 предотвращённых эпизодов госпитализации на 100000 детей в 2004 г. [25]

Во Франции через год после введения вакцинации детей первых 2-ух лет жизни, уровень заболеваемости пневмококковыми менингитами снизился с 8 до 6 на 100 000 детей [18].

В Нидерландах через год после начала иммунизации детей первого года жизни пневмококковой вакциной отмечено снижение частоты инвазивными пневмококковыми инфекциями на 70% [29].

В Норвегии уровень заболеваемости инвазивными заболеваниями пневмококковой этиологии у детей 0 – 2 лет снизился с 47,1 до 13,7 на 100 000 детей первого года жизни [33].

В Испании уровень заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями через год после введения вакцинопрофилактики снизился на 64,3% у детей до 1 года и на 39,7% - у детей 1-2-ух лет [28].

Сравнение частоты заболевания пневмококковой инфекцией, включая пневмококковый менингит, у вакцинированных и не вакцинированных детей в большинстве проведенных за рубежом испытаний показало 80% - 95% эффективность вакцинации [12, 16, 26, 35].

Массовое использование пневмококковой вакцины, в частности введение пневмококковой вакцины в календарь профилактических прививок, приводит также к существенному снижению носительства *Streptococcus pneumoniae* [9]. В свою очередь, уменьшение носительства пневмококка

способствует снижению заболеваемости пневмококковой инфекцией у не привитых детей и взрослых. В результате после введения пневмококковой конъюгированной вакцины в календарь профилактических прививок в большинстве развитых стран достигнуто значимое снижение заболеваемости генерализованными (инвазивными) формами пневмококковой инфекции [4, 6, 15].

У детей первого года жизни, начиная с 2-ух месячного возраста, при использовании различных схем вакцинации продемонстрировано формирование защитного иммунного ответа после серии первичной вакцинации (из 3 доз) и вторичного иммунного ответа на последнюю дозу, т.е. при ревакцинации. После введения трех доз при первичной вакцинации и последующей ревакцинации отмечен значительный подъем уровня антител. ПКВ индуцирует образование функциональных антител ко всем серотипам вакцины. Антитела ко всем серотипам, включенным в вакцины, вырабатываются в титре выше защитного по определению ВОЗ (0,35 мгк/мл) [3, 14, 21].

У детей в возрасте от 2 до 5 лет выраженное образование антител ко всем серотипам вакцины наблюдается после однократного введения пневмококковых конъюгированных вакцин, при этом иммунный ответ практически совпадал с таковым у детей первых двух лет жизни после серии первичной иммунизации [23, 30].

Иммунологическая память после применения пневмококковой конъюгированной вакцины у детей в возрасте до 6 мес. со временем не снижается [24].

Массовая вакцинация детей против пневмококковой инфекции рекомендована ВОЗ и ЮНИСЕФ: «Имея подтверждение безопасности и эффективности пневмококковых конъюгированных вакцин, ВОЗ и ЮНИСЕФ считают необходимым включить эти вакцины для детей в национальные программы иммунизации». Данная рекомендация была выполнена в 45 странах из различных регионов мира [10, 20, 22].

Заключение: таким образом, внедрение программы плановой вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной в детском возрасте привело к значимому сокращению частоты госпитализации детей по поводу пневмонии. По мнению многих авторов, степень снижения данного показателя является отражением доли пневмококковых инфекций, в

том числе и пневмоний, поддающихся профилактике путём вакцинации [6, 13, 17].

Литература:

1. Алимов А.В., Муталова З.Д., Магдолиев О.Д. Сборник статистических материалов деятельности учреждений Республики Узбекистан. – Т., 2012. – 296 с.
2. Баранов А.А., Намазова Л.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания – серьезная проблема современного здравоохранения // Журн. Педиатрическая фармакология. - 2008. - Том 5. - № 1. - С.28-33
3. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. – Смоленск: Смоленская государственная медицинская академия, 2005. – 128 с.
4. Козлов Р.С. с соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999-2005 гг: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. // КМАХ, 2006, том 8, №1.
5. Конъюгированная пневмококковая вакцина для иммунизации детей - рекомендации ВОЗ. // Педиатрическая фармакология 2007, т.4 - №5 – с.1 -3
6. Макинтош Д.Д. Международный опыт применения 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины // Педиатрическая фармакология 2009 – т.6 - №2 – с. 8 – 10 (14)
7. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Катосова Л.К., Гречуха Т.А., Пинелис В.Г., Намазова-Баранова Л.С. // Вопросы диагностики в педиатрии, 2010, №6, с.6-10
8. Мельникова А.А., Королева И.С., Белошицкий Г.В. Актуальные проблемы пневмококковой инфекции. // Ремедиум 2009. – август-сентябрь – с. 18 - 20
9. Практические рекомендации «Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae*» под редакцией Л.С. Страчунского // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2000 – том 2 - №1 – С. 88 – 98
10. Рекомендации расширенного заседания Совета экспертов на тему «Бремя пневмококковых заболеваний в России», ВСП, 2009, Т.8, №2
11. Сидоренко С.В., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Королева И.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики – эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России.// Вопросы современной терапии 2010, т.9 - №1 – с. 54 – 61

12. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., Пневмококковая инфекция. Руководство по клинической вакцинологии, Москва, 2006
13. Black R.E., Cousens S, Johnson HL et al. Global, regional and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. // *Lancet* 2010. – V.375. – P. 1969-1987
14. Casado-Flores J., Rodrigo C., Aristegui J. et al. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Inf. Dis. J.*, 2008, v. 27, p. 1020-1022
15. De Carvalho Gomes H, Muscat M, Monnet DL, Giesecke J, Lopalco PL. Use of seven - valent pneumococcal conjugate vaccine in Europe, 2001-2007. // *Euro Surveill* 2009. V. 14(N12).
16. De Carvalho Gomes H, Muskat M, Monnet D.L. Use of seven-valents pneumococcal vaccine (PCV 7) in Europe, 2001 – 2007 // *Euro Surveill* 2009. – V.14 – N12
17. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease in United States, 1998 – 2003 // *MMWR* 2005. – V.54 – P. 893-897
18. Dubous F. et al. Decline in pneumococcal meningitis after the introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in northern France // *Arch Dis Child* 2007 – V. 92. – P. 1009-1012.
19. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007;369(9568):1179-86
20. Hsu H.E., Shutt K.A., Murr M.R. et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis // *NEJM* 2009. – V. 360 – N3.- P. 244 – 256
21. Huss A., Scott P., Stuck A.E et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: meta-analysis. *CMFJ*, 2009, v 180. - 1503
22. Ishiwada N, Kurosaki T, Terashima I, Kohno Y. The incidence of pediatric invasive pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan (2003 – 2005) // *Journal of Infection* 2008. – V. 359. – P. 254-258
23. Kaijalanen T, Kharit S.M., Kvetnaya A.S. et al. Invasive infectious diseases caused by *Neisseria meningitidis*, *Hemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* among children in St Petersburg. // *Clin Microbiol Infect* 2008. – V. 14. – P. 507-510
24. Klugman KP, Madhi SA, Albrich WC. Novel approaches to the identification of *Streptococcus pneumoniae* as the cause of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47(Suppl 3):S202–6
25. Klugman, K.P., McGee, L. Resurgence of the Multiresistant *Pneumococcus* in the United States: A Commentary // *Pediatric Infectious Disease Journal*. June 2007.- 26(6):473-474
26. O'Brien K.L., Walsfson L.J., Watt J.P. et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimate. // *Lancet* 2009; V. 374 – 893 - 902
27. Pavia M, Bianco A, Nobile C.A. Efficacy of Pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis // *Pediatrics* 2009 - V. 123 – e 1103 – e 1110
28. Perez-trallero E. et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children and older adults in the north of Spain before and after the introduction of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009. – V. 28. – P. 731-738.
29. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec* 2007; V.82: 93-104
30. Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine--United States, 1997-2006. // *MMWR* 2009;58(1):1-4.
31. Reinert RR. Pneumococcal conjugate vaccines - a European perspective. *Int J Med Microbiol* 2004;294(5):277-94
32. Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clinical Microbiology and Infection* 2009;15(s3):7-11
33. Ruckinger S, van der Linden M, Reinert R. et al. Reduction in the invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent PCV in Germany. // *Vaccines* 2009. – V.27 – P. 4136-4141.
34. Schnoor M, Hedicke J, Dalhoff K, Raspe H, Schafer T. Approaches to estimate the population-based incidence of community acquired pneumonia. *J Infect* 2007; 55(3):233-9.
35. Vestreim et al. Effectiveness of 2+1 schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway // *Vaccine* 2008. – V. 26. – P. 3277-3288 (21)
36. Welte T, Kohnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30(2):127-35