

# Эпидемиология и иммунопрофилактика пневмококковой инфекции

Антонович И.О, врач-эпидемиолог

Информационный материал для врачей общей практики, педиатров, терапевтов, иммунологов, пульмонологов, оториноларингологов, эндокринологов, аллергологов, кардиологов, урологов, эпидемиологов, бактериологов и др.

## *Введение*

Заболевания пневмококковой этиологии представляют серьезную медико-социальную проблему для многих стран мира, являясь актуальной проблемой практического здравоохранения, что обусловлено ведущей ролью *Streptococcus pneumoniae* в структуре инфекций дыхательных путей. По мнению экспертов ВОЗ, это наиболее часто возникающие бактериальные инфекции человека. Во всем мире пневмококковая инфекция является одной из распространенных причин заболеваемости и смертности у детей до пяти лет и пожилых лиц.

Вместе с тем, проблеме пневмококковой инфекции не уделяется должное внимание, несмотря на имеющиеся достижения в этой области. Главное из этих достижений – создание эффективных способов профилактики данной инфекции. Доказанная в многочисленных исследованиях эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции позволяет рассматривать это мероприятие в качестве перспективного и рекомендуемого в календарь профилактических прививок.

Цель настоящей работы – на основании обзора научной литературы, требований отечественного законодательства детализировать подходы по эпидемиологии и иммунопрофилактике пневмококковой инфекции на современном этапе.

В Национальный календарь Республики Беларусь профилактические прививки против пневмококковой инфекции были включены в 2012 году, но по определенным причинам рекомендованы только детям с такими состояниями как хронический гепатит, цирроз печени, хронические или врожденные заболевания почек, сердца, печени, иммунодефицитные состояния, муковисцидоз.

## *Эпидемиология и профилактика пневмококковой инфекции*

Пневмококковая инфекция – группа убикивитарно распространенных антропонозных болезней, обусловленных передающимся воздушно-капельным путем *Streptococcus pneumoniae*, характеризующихся способностью проникать в обычно стерильные среды организма человека, вызывая тяжелую серьезную патологию с высокой летальностью.

Повсеместность распространения пневмококковой инфекции связана с патогенетическими и эпидемиологическими особенностями инфекции.

Широкое, нередко протекающее без явных клинических проявлений носительство возбудителя в носоглотке приводит к его постоянной циркуляции среди населения, что обуславливает развитие различных клинических форм пневмококковой инфекции среди восприимчивых лиц.

По характеру клинических проявлений пневмококковая инфекция протекает в инвазивных и неинвазивных формах.

При инвазивных формах возбудитель обнаруживается в жидкостях и тканях организма, которые в нормальных условиях стерильны (кровь, спинномозговая, перитонеальная, плевральная, синовиальная жидкости и т.п.), вызывая при этом пневмонию с бактериемией, септицемию, менингит, септицемию, менингит, септический артрит, остеомиелит, перикардит, эндокардит.

Неинвазивные или мукозальные формы сопровождаются острыми инфекционно-воспалительными процессами в различных органах, вызывая отит, ринит, синусит, бронхит, конъюнктивит, перитонит, артрит и др.

Классификация пневмококковой инфекции (коды МКБ-10):

- септицемия, вызванная *Streptococcus pneumoniae* (A40.3)
- *Streptococcus pneumoniae* как причина болезней, классифицированная в других рубриках (B95.3)
- пневмококковый менингит (G00.1)
- пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae* (J13)
- пневмококковый артрит и полиартрит (M00.1).

Как уже отмечалось, пневмококки могут поражать любые органы и системы, но тропным органом следует считать лёгкие и дыхательные пути. Причины, определяющие тропизм пневмококков к бронхолёгочной системе, доподлинно не установлены. Вероятно, что капсульные антигены пневмококков имеют сродство к тканям лёгких и эпителию дыхательных путей. Внедрению возбудителя в лёгочную ткань способствуют ОРЗ, устраняющие защитную функцию эпителия дыхательных путей и понижающие общую иммунореактивность. Имеют значение и различные врождённые и приобретённые дефекты системы элиминации бактериальных антигенов: дефекты сурфактантной системы лёгкого, недостаточная фагоцитарная активность нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, нарушение проходимости бронхов, снижение кашлевого рефлекса и др. Особое место в патогенезе поражения лёгкого при пневмококковой инфекции отводится нарушениям функции реснитчатого эпителия бронхов, а также изменениям химического состава и реологических свойств бронхиального секрета.

В результате взаимодействия микро- и макроорганизма в бронхолёгочной системе формируется очаг воспаления с характерным морфологическим субстратом, свойственным тем или иным клиническим формам болезни (бронхит, пневмония, плеврит и др.).

Из первичного очага поражения пневмококки начинают распространяться с током лимфы и крови, формируя пролонгированную бактериемию. Клинически это может проявляться инфекционно-токсическим синдромом, но

возможна и бессимптомная бактериемия.

У ослабленных детей пневмококки могут преодолевать гематоэнцефалический барьер и вызывать гнойный менингит или менингоэнцефалит.

Распространение инфекции контактным бронхогенным путём может приводить к возникновению гнойного плеврита, гайморита, среднего отита, мастоидита, перикардита, эпидурального абсцесса, эмпиемы. Пневмококковая бактериемия может закончиться развитием остеомиелита, гнойного артрита, абсцесса мозга.

Тяжёлые формы пневмококковой инфекции формируются почти исключительно у детей раннего возраста, при этом тяжесть клинических форм определяется не только реактивностью макроорганизма, но и вирулентностью возбудителя. Особенно тяжело инфекция протекает при массивной бактериемии и высокой концентрации капсульного антигена в крови.

В тяжёлых случаях пневмококковая инфекция сопровождается развитием реологических и гемодинамических нарушений вплоть до возникновения диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови, острой надпочечниковой недостаточности, отёка и набухания вещества мозга.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пневмококковые инфекции – самые часто встречающиеся бактериальные инфекции человека, которые ежегодно приводят к смерти 1,6 миллиона человек, в т.ч. 800 000 детей в возрасте до 2 лет и 200 000 детей от 2 до 5 лет.

В 2007 г. CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний США) было зарегистрировано около 5 млн. случаев пневмококковых отитов и синуситов, 500 тыс. пневмоний, 50 тыс. бактериемий и около 6 тыс. пневмококковых менингитов.

Учитывая актуальность пневмококковой инфекции для здравоохранения, ряд международных организаций при поддержке ВОЗ инициировали работу по оценке ее общего бремени для детей до 5 лет. Полученные данные показали, что в 2000 г. в мире общее число пневмококковых инфекций могло составить 14 500 000 (11 100 000-18 000 000) случаев, а количество смертей - 826 000 (582 000–926 000).

*Streptococcus pneumoniae* открыт в 1884 году, когда A. Frankel и A. Weinselbaum впервые установили этиологическую связь возбудителя с пневмонией. Пневмококки являются представителями резидентной (постоянной) микрофлоры верхних дыхательных путей (носоглотки и ротовой полости) человека.

Фенотипически *Streptococcus pneumoniae* представляет собой грамположительный кокк сферической или овоидной формы размером 0,5-1,25 мкм и относится к группе  $\beta$ -негемолитических стрептококков; факультативный анаэроб, диплококк.

Возбудитель относится к микроорганизмам с природной хромосомной трансформабельностью. Геном *Streptococcus pneumoniae* представляет собой однокольцевую хромосому, состоящую из 2-2,2 млн. пар оснований и включающую 2 236 идентифицированных генов и 6 рРНК оперонов. Некоторые

гены кодируют факторы вирулентности, которые позволяют пневмококкам преимущественно размножаться в определенных тканях или вызывать инвазию.

С точки зрения медицинской значимости возбудителя, выделяют факторы патогенности пневмококка, локализованные в клеточной стенке, цитоплазме и капсуле.

Основным фактором вирулентности является поверхностная полисахаридная капсула, построенная из 10-20 моносахаридов и обладающая антифагоцитарным эффектом. Биологически активным компонентом полисахарида клеточной стенки является тейхоевая кислота, содержащая фосфохолин, с помощью которого пневмококки прикрепляются к активированным эндотелиальным клеткам.

Другим важным биологическим свойством капсулы является ее способность ограничивать аутолиз и снижать активность антибиотиков.

На основании изучения химического состава полисахаридов капсулы и иммунологических реакций в настоящее время выделено 96 серотипов пневмококков. Близкие серотипы, имеющие типовые и межтиповые детерминанты, объединены в серогруппы (около 50).

Частота встречаемости различных серотипов зависит от географического местоположения, времени года, локализации инфекции, возраста. Наиболее часто инфекционный процесс вызывают около 20 серотипов пневмококка.

Существует закономерность между тяжестью пневмококковой инфекции и серотипом возбудителя. Вирулентность пневмококков разных серогрупп варьирует. К группе с высоким инвазивным потенциалом относятся серотипы 1, 3, 4, 5, 7F, 8, 14, 19A, с низким – 6A, 6B, 11A/11E, 15B, 19 F, 23 F.

Серотип 1 является основной причиной пневмоний с эмпиемой и вызывает более 10% инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ) у детей до 5 лет. Серотип 3 – основная причина отитов и пневмоний с эмпиемой. Серотип 5 связан с «эпидемическими» вспышками, серотип 6A колонизирует носоглотку у детей раннего возраста.

Высокий риск летальных исходов связан с серотипами 3, 6A, 6B, 9N, 19 F. Менингит чаще вызывают серотипы 18C, 19F, 6B, эмпиему плевры – серотипы 3,1, 19A.

В Беларуси чаще других колонизирует носоглотку серотипы 3, 19 F, 23 F, а в Минске преобладают серотипы: 18, 23, 19A, 19F, 6, 14 и 3.

В настоящее время устойчивость микроорганизмов к антибиотикам приобрела планетарный масштаб. Повсеместно растет устойчивость и пневмококков, выделенных от больных с ИПИ, к пенициллину, цефалоспорином III поколения, макролидам, тетрациклинам, хинолонам и рифампицину. Формируется перекрестная устойчивость к большинству антибиотиков, возбудитель приобретает полирезистентность, т.е. устойчивость к трем и более классам антибиотиков. Механизмы устойчивости к антибиотикам определяются хромосомными и внехромосомными факторами наследственности.

Серотипы, вызывающие ИПИ, как правило, несут маркеры устойчивости к антибиотикам. Так, серотипы 14 и 19A обладают самым высоким уровнем антибиотикорезистентности.

Максимально часто резистентность к антибиотикам выявляется при остром отите и гайморите. Наиболее часто устойчивые пневмококки выделяются от больных детей младшего возраста и пожилых людей.

Эколого-эпидемиологическая классификация стрептококков: возбудителями антропонозов являются 27 видов и, прежде всего, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* и др.

Единственным эпидемически значимым резервуаром и источником возбудителя пневмококковой инфекции является человек. Повсеместное распространение пневмококковой инфекции определяется шириной резервуара и многочисленными источниками возбудителя, которыми являются не только больные, но и бессимптомные «здоровые» носители. Среди носителей доминируют преимущественно посещающие организованные коллективы дети младшего возраста (до 45%) и проживающие совместно с детьми взрослые (до 30%). Фактором риска носительства резистентных к антибиотикам штаммов является их недавний прием.

Механизм передачи пневмококков – аспирационный. Возбудитель передается воздушно-капельным путем от источника к восприимчивым лицам при тесном общении, кашле, чихании и др. экспираторных актах, вызывая эпидемическое распространение среди населения.

Эпидемический процесс пневмококковой инфекции проявляется в виде спорадической (единичные случаи) и вспышечной заболеваемости, регистрируемой круглогодично и повсеместно в развитых и развивающихся странах, среди городского и сельского населения. Наибольшее количество заболевших отмечается в осенне-зимний период, сопровождая подъем заболеваемости острыми респираторными инфекциями и гриппом. Пик повышения заболеваемости в Беларуси приходится на октябрь—ноябрь, что, вероятно, связано с поступлением детей в организованные коллективы.

Вспышки, обусловленные чувствительными и устойчивыми к антибиотикам пневмококками, встречаются в открытых и закрытых коллективах детей и взрослых, т.е. чаще всего среди так называемого «организованного» населения. Учреждениями риска считаются стационарные лечебные учреждения, детские дошкольные учреждения образования, войсковые части, социально-педагогические приюты, исправительные учреждения и т.п.

Фактором, способствующим формированию вспышечной заболеваемости среди детей, является их пребывание в организованных коллективах, что повышает риск развития инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) для детей в возрасте до 2 лет более чем в 2 раза, с 2 до 5 лет – в 3 и более раз.

В Республике Беларусь у детей, находящихся в закрытых организованных коллективах, колонизация пневмококками происходит на первом году жизни и именно в это время достигает максимального уровня (средняя частота носительства  $75,08 \pm 2,56\%$ ). Таким образом, носительство пневмококка можно отнести к важнейшему фактору риска развития инфекции.

В то же время риск заболеваемости ИПИ у «организованных» и «неорганизованных» детей в возрасте 2 лет и старше примерно одинаков. Выше он среди взрослых, проживающих в семьях с детьми, посещающими детские

учреждения, которые рассматриваются как резервуары антибиотикоустойчивых пневмококков.

Существует гипотеза, что детские коллективы представляют особую экологическую нишу, в которой происходит накопление и распространение чувствительных и устойчивых к антибиотикам пневмококков, а клональная структура каждого из пневмококков уникальна по серологическому пейзажу, антибиотикограмме и молекулярно-биологическим параметрам. Разные клоны возбудителя могут отличаться по предрасположенности к носительству, способности вызывать инвазивную инфекцию, эпидемиологической опасности. Исход паразито-хозяйниных отношений зависит от многих факторов, важнейшим из которых является восприимчивость человека.

Факторами риска возникновения вспышек пневмококковой инфекции считают высокую частоту носительства пневмококков, особенно среди детей младшего возраста, переуплотнение в помещениях и их недостаточную вентиляцию, иммунологический статус подвергающихся воздействию этих факторов лиц, связанный с недостаточным питанием, наличием острой или хронической патологии, в т.ч. инфекционной природы, предшествующим приемом антибиотиков, низким социальным статусом.

Группами риска являются дети раннего возраста, взрослые в возрасте старше 65 лет, иммунокомпроментированные лица с первичным или вторичным иммунодефицитом.

Среди детей к группам риска по развитию тяжелой пневмококковой инфекции относятся организованные дети, дети с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, получающие иммуносупрессивную терапию при онкологических заболеваниях; с анатомической или функциональной аспленией; недоношенные дети; находящиеся в закрытых коллективах (дома ребенка, детские дома, интернаты и т.п.); с кохлеарным имплантом или планирующие на эту операцию; с подтеканием спинномозговой жидкости; с бронхиальной астмой, с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек, сахарным диабетом, реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющие, инфицированные туберкулезом.

Группами риска среди взрослых являются лица с врожденным или приобретенным иммунодефицитами /включая дефекты В- и Т-лимфоцитарного звена, системы комплемента, фагоцитов, за исключением хронических гранулематозных заболеваний), ВИЧ-инфекцией, хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, лейкозом, лимфомой, лимфогранулематозом, генерализованными злокачественными опухолями, множественной миеломой, трансплантацией солидных органов и ятрогенной иммуносупрессией (в т.ч. с длительной терапией системными кортикостероидами и лучевой терапией), анатомической или функциональной аспленией; подтеканием ликвора или кохлеарным имплантом, хроническими заболеваниями легких, сердца, эндокринной системы.

Кроме того, к группе риска относятся асоциальные группы населения, призывники, лица старшего возраста и престарелые, находящиеся в окружении

детей до 2 лет, проживающие в хосписах, домах для престарелых и инвалидов, страдающие алкоголизмом и курильщики.

Как уже отмечалось, в целом на территории Беларуси эпидемиологический надзор за пневмококковой инфекцией, не налажен.

Эпидемиологический надзор (эпидемиологическое слежение) представляет собой комплексное слежение за эпидемическим процессом инвазивной пневмококковой инфекцией на определенной территории и в конкретный период времени в целях организации профилактических и противоэпидемических мероприятий, т.е. основными задачами эпидемиологического надзора за ИПИ является оценка эпидемической ситуации с целью выработки рекомендаций по проведению наиболее рациональных мер борьбы с ИПИ.

Поскольку наиболее радикальной мерой борьбы с инвазивными и неинвазивными формами пневмококковой инфекции является вакцинопрофилактика, эпидемиологический надзор должен служить основанием для решения вопроса о проведении вакцинопрофилактики, выборе места, времени и порядке ее проведения, а в случае принятия этого решения – должен позволить контролировать изменение эпидемической ситуации как результата выполнения программы вакцинации.

Эпидемиологическая диагностика, проводимая в рамках эпидемиологического надзора, призвана выявить причины и условия развития конкретной ситуации по пневмококковой инфекции. Обеспечить решение данной задачи позволяет проведение ретроспективного и оперативного анализа. Задачей ретроспективного анализа, позволяющего выявить группы и территории риска, является отдельный учет лабораторно подтвержденных случаев пневмонии, менингита и септицемии пневмококковой этиологии на основе официальных учетных документов и информационных программ.

Эпидемиологический надзор предусматривает также сбор, анализ и оценку информации о свойствах возбудителя, в т.ч. его антибиотикорезистентности. В настоящее время рост резистентности пневмококков делает макролиды полностью непригодными для лечения респираторных инфекций.

Частота выделения резистентных к антибиотикам пневмококков от больных с разными клиническими формами инфекции неодинакова. Максимально часто устойчивые культуры изолируют при остром отите и гайморите, реже – при бактериемии. Нередко устойчивые к пенициллину пневмококки выделяют от больных детей и пожилых лиц.

Устойчивые к  $\beta$ -лактамам пневмококки часто принадлежат к определенным клонам (клоновым линиям), большинство из которых устойчивы и к другим антибиотикам (эритромицину, хлорамфениколу, триметоприм/сульфаметоксазолу и тетрациклину). Поэтому в интересах надзора важно внедрение молекулярно-генетического мониторинга (пульс-электрофорез, секвенс-типирование и др.), что позволяет установить клоны, которые могут иметь локальное, региональное и даже глобальное распространение. Поэтому неслучайно признается важность проведения молекулярно-эпидемиологических исследований перед вакцинацией, во время ее завершения и после завершения.

Учитывая, что в ближайшее время перспектива создания новых антибактериальных препаратов невелика, основным средством сдерживания распространения пневмококковой инфекции, ведущим профилактическим мероприятием с высокой потенциальной эффективностью остается вакцинопрофилактика.

Иммунопрофилактика – это система мероприятий, осуществляемых в целях предупреждения и ограничения распространения инфекционных заболеваний путем проведения профилактических прививок. Иммунопрофилактика в настоящее время рассматривается как одно из направлений государственной политики в области обеспечения национальной безопасности и регулируется в Беларуси законодательством. Иммунопрофилактика направлена на восприимчивость населения и ее основными задачами является формирование специфического иммунитета у индивидуума, а также создание коллективного иммунитета путем проведения профилактических прививок.

11 мая 2012 года на 65-й генеральной ассамблее по здравоохранению ВОЗ представила глобальную концепцию десятилетия вакцин – иммунобиологических лекарственных средств для создания у населения активного иммунитета. Согласно данному документу, иммунизация должна стать основой стратегии профилактики, а страны - нести ответственность за создание надлежащей системы обеспечения вакцинопрофилактики.

Как уже отмечалось, потребность в пневмококковых вакцинах стала особенно заметной на фоне быстрого распространения среди возбудителей антибактериальной резистентности. Эффективная вакцинация может обеспечить снижение использования антибиотиков за счет снижения заболеваемости (до 50%).

Капсульные полисахариды являются основными протективными антигенами пневмококков, но их разнообразие затрудняет создание вакцины, содержащей все 93 варианта пневмококковых полисахаридов. Более перспективным направлением оказалось создание вакцин, содержащих ограниченное количество актуальных полисахаридных антигенов. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что на глобальном уровне более 80% наиболее тяжелых инвазивных форм заболеваний вызываются 20 серотипами, 13 серотипов вызывают 70-75% заболеваний.

В настоящее время для иммунопрофилактики пневмококковых инфекций используют два вида вакцин:

- полисахаридные поливалентные вакцины (ППВ);
- поливалентные конъюгированные вакцины (ПКВ).

В Республике Беларусь Министерством здравоохранения зарегистрированы три вакцины:

- полисахаридная Pneumovax® 23 (Пневмовакс 23), производитель Merck Sharp & Dohme, Corp., Нидерланды;
- конъюгированная Synflorix (Синфлорикс), производитель GlaxoSmithKline Biologicals (Бельгия);
- конъюгированная Prevenar 13 (Превенар 13), производители Wyeth



Pharmaceuticals Division of Wyeth Holdings Corporation, США, Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Ирландия, Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC, США.

На сегодняшний день 153 страны используют пневмококковую вакцину в Национальном календаре профилактических прививок. В соответствии с Национальным календарем в Беларуси вакцинация против пневмококковой инфекции проводится детям в соответствии с возрастом (2, 4 и 12 месяцев) и имеющим одно из следующих заболеваний или состояний: хронический гепатит, цирроз печени, хронические заболевания почек, сердца и легких, иммунодефицитные состояния, муковисцидоз.

Первой пневмококковой вакциной, вошедшей в медицинскую практику в 1977 году, была 14-валентная полисахаридная вакцина, а 1983 году была внедрена 23-валентная полисахаридная вакцина (ППВ23 – коммерческое название Пневмо23, компании *Sanofi Pasteur S.A.*, Франция, производившаяся до 2017г.). Препарат защищал против 85% серотипов пневмококков, циркулирующих в Европейском регионе, 90% серотипов, устойчивых к пенициллину.

В настоящий момент для профилактики пневмококковых инфекций применяется поливалентная вакцина Пневмовакс® 23, содержащая смесь высокоочищенных капсульных полисахаридов 23 наиболее распространенных и инвазивных серотипов *Streptococcus pneumoniae*: 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Вакцину Пневмовакс® 23 производят по технологии, разработанной в исследовательских лабораториях компании Мерк Шарп и Доум. Вакцина содержит приблизительно 90% серотипов, вызывающих инвазивные пневмококковые инфекции в развитых и развивающихся странах, серотипы, которые наиболее часто являются причиной инвазивной лекарственнорезистентной пневмококковой инфекции – 6В, 19 F, 19А, 23 F.

Иммунная реакция после вакцинации полисахаридной пневмококковой вакциной подразумевает следующие этапы:

- связывание В-лимфоцитов с полисахаридными антигенами вакцины
- активация и пролиферация В-лимфоцитов без помощи Т-лимфоцитов
- трансформация части В-лимфоцитов в плазматические клетки
- выработка на поверхности плазматических клеток специфических рецепторов – белков иммуноглобулинов, антител (преимущественно IgM).

При этом В-лимфоциты не дифференцируются в клетки памяти, т.е. формируется Т-независимый иммунный ответ, не эффективный у детей раннего возраста. Протективная активность ППВ выше при инвазивных пневмококковых инфекциях, однако, к основным недостаткам этого вида вакцин относятся именно низкая иммуногенность у детей до 2 лет, которые являются наиболее уязвимым контингентом, а также неспособность индуцировать иммунологическую память, поскольку полисахариды относятся к Т-независимым антигенам. В связи с этим полисахаридные вакцины применяются

для проведения селективной иммунизации населения.

У взрослых сила иммунного ответа на ППВ с возрастом снижается. Для ППВ характерна низкая эффективность бустерных доз, риск гипореспонсивности, отсутствие популяционного эффекта, отсутствие влияния на носительство и распространенность антибиотикорезистентных серотипов.

Полисахаридные вакцины предназначены и рекомендованы детям в возрасте старше 2 лет с повышенным риском возникновения пневмококковой инфекции и взрослым в возрасте 50 лет и старше.

Таким образом, селективной вакцинации ППВ подлежат иммунокомпетентные лица старше 50 лет, дети и лица старше 2 лет, живущие в особых социальных условиях и условиях среды обитания, а также с

- хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая застойную сердечную недостаточность и кардиомиопатию,
- хроническими заболеваниями легких, включая хроническую обструктивную болезнь легких и эмфизему,
- сахарным диабетом,
- хроническими заболеваниями печени, включая цирроз, алкоголизмом,
- функциональной или анатомической аспленией, включая серповидно-клеточную анемию и спленэктомию.

Подлежат вакцинации и иммунокомпроментированные лица:

- старше 2 лет со сниженным иммунитетом (иммунодефицитные состояния при ВИЧ-инфекции, лейкозах, лимфоме, болезни Ходжкина, множественной миеломе, злокачественных опухолях, хронической почечной недостаточности или нефротическом синдроме,
- получающие иммуносупрессивную химиотерапию, включая кортикостероиды, реципиенты после пересадки костного мозга и трансплантации органов.

У 80% молодых здоровых вакцинированных лиц через 2-3 недели после вакцинации наблюдается двухкратное и более повышение титров типоспецифических антител. Иммунный ответ на содержащиеся в вакцине 23 антигена разный. У иммунодефицитных лиц антитела часто не выявляются или их титры низкие.

У взрослых сила иммунного ответа на ППВ23 с возрастом снижается: после вакцинации большее количество антител Ig G. После введения ППВ23 уровни серотип-специфических антител снижаются через 5-10 лет, а у лиц пожилого возраста и более быстрыми темпами.

Первая вакцинация ППВ приводит к снижению силы иммунного ответа на повторную вакцинацию; этот феномен и известен как гипореспонсивность.

Иммунная реакция после вакцинации полисахаридной пневмококковой вакциной, конъюгированной с белком /протеином/ (ПКВ), подразумевает следующие этапы:

- связывание В-лимфоцитов с вакцинными полисахаридными антигенами, связанными с протеином-носителем

- активация и пролиферация В-лимфоцитов при взаимодействии с вовлеченными в иммунную реакцию Т-лимфоцитами
- трансформация части В-лимфоцитов в плазматические клетки и образование клеток памяти путем дифференциации активированных В-лимфоцитов
- выработка на поверхности плазматических клеток специфических рецепторов – белков иммуноглобулинов, антител (IgM и IgG).

То есть в отличие от ППВ, ПКВ способны вырабатывать Т-зависимый иммунный ответ, а поэтому эффективны у детей раннего возраста, у пожилых людей и пациентов с иммуносупрессией. Они вырабатывают долговременную иммунную память и имеют выраженный вторичный иммунный ответ, в т.ч. на ревакцинирующую дозу.

Вакцины ПКВ, содержащие актуальные для конкретной территории антигены, позволяют обеспечить максимальную эффективность массовой и селективной иммунопрофилактики, а также проведения иммунизации по эпидемическим показаниям. Они обладают высокой иммуногенностью, безопасностью, доказанной эффективностью против неинвазивных пневмоний у взрослых, возможностью однократного введения, длительностью защиты, снижением носительства.

У здоровых детей в возрасте 6 недель – 18 месяцев самыми частыми нежелательными реакциями были болезненность в месте инъекции и случаи кратковременного ограничения объема движения конечностей из-за болезненности, умеренная лихорадка, раздражительность, снижение аппетита и нарушение сна.

В вакцине пневмококковой 10-валентной Синфлорикс антигены 10 серотипов *Streptococcus pneumoniae* (1, 4, 5, 6В, 7F, 14, 18С, 19F и 23F) конъюгированы с D-протеином-носителем (поверхностные антигены нетипируемых *Haemophilus influenzae*), а также со столбнячным и дифтерийным анатоксинами, которые адсорбированы на алюминия фосфате. В состав вакцины включены полисахаридные антигены серотипов *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих наибольшее число случаев инвазивной пневмококковой инфекции (50-96%) и пневмоний у детей младше 5 лет в мире. После введения вакцины наблюдается иммунный ответ на дифтерийный, столбнячный анатоксины и D-протеин *Haemophilus influenzae*, который, вместе с тем не может заменить плановую вакцинацию против этих инфекций.

Вакцина пневмококковая конъюгированная адсорбированная 13-валентная Превенар13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком-носителем CRM197 и адсорбированные на фосфате алюминия. Вакцина включает до 90% штаммов пневмококков, являющихся причиной инвазивных пневмококковых инфекций (менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии), в т.ч. устойчивых к антибиотикам.

Вакцинация ПКВ проводится в рамках Национального календаря профпрививок согласно утвержденным срокам и схемам. Рекомендована также

селективная вакцинация лицам из групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. с ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию; с анатомической или функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующие на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек, сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам из организованных коллективов (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам инфицированным микобактерией туберкулеза; лицам старше 50 лет; табакокурильщикам.

Для ПКВ13 доказано наличие выраженного иммунного ответа после вакцинации в различных возрастных группах (больные серповидно-клеточной анемией, ВИЧ-инфицированные, дети и взрослые, которым выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток /ТГСК/).

Противопоказаниями к проведению вакцинации являются повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар (анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции); повышенная чувствительность к дифтерийному токсину или др. вспомогательные вещества; острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний.

Согласно рекомендациям, вакцинацию против пневмококковой инфекции следует начинать с поливалентной конъюгированной вакцины, введение которой приводит к выраженному вторичному иммунному ответу, что указывает на наличие иммунной памяти. На сегодняшний день ПКВ включена в Национальные календари вакцинопрофилактики 127 стран мира для массовой вакцинации детей первых двух лет жизни.

В соответствии с рекомендациями CDC, плановая вакцинация против пневмококковой инфекции детей ПКВ13 может быть начата уже с 6-недельного возраста. Схема вакцинации включает прививки в возрасте 2, 4, 6 мес. и 12-15 мес. (бустерная доза). Взаимозаменяемость вакцин ПКВ10 и ПКВ13 не доказана, однако при отсутствии возможности завершить серию прививок одним и тем же ИЛС допускается использовать другую ПКВ.

В календари профилактических прививок многих стран с возраста 2 лет также включена ППВ23, которой прививают лиц из групп риска, в т.ч. пожилых.

Для детей групп высокого риска все рекомендуемые дозы ПКВ13 должны быть получены до вакцинации ППВ23, которая вводится не ранее 2 мес. после завершения курса вакцинации ПКВ.

Кроме детей в возрасте до 2 лет обязательной вакцинации подлежат все взрослые с 65 лет. С 2014г. такая вакцинация начата в США и уровень охвата вакцинацией в этой возрастной группе в 2016г. достиг 40%. В странах Европы этот показатель различается – от 5% во Франции и более 70% в Испании и Великобритании. ППВ23 используется для получения иммунного ответа после первичной иммунизации ПКВ в качестве бустерной дозы, при этом

минимальный интервал составляет 2 мес., а оптимальный – 1 год.

В Беларуси профилактические прививки против пневмококковой инфекции с использованием пневмококковой конъюгированной вакцины рекомендуется проводить всем детям в возрасте 2-59 месяцев.

Серия профилактических прививок против пневмококковой инфекции в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 17 мая 2018 года № 42 «О профилактических прививках» состоит из трех доз и проводится детям в возрасте 2, 4 и 12 месяцев.

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, в этом возрасте вакцинация против пневмококковой инфекции настоятельно рекомендована детям, имеющим одно из следующих заболеваний или состояний:

**иммунодефицитные состояния** (в т.ч. ВИЧ-инфекция, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром, хронический гепатит, цирроз печени, заболевания, связанные с назначением иммуносупрессивной терапии или лучевой терапии,

злокачественные новообразования, лейкозы, лимфомы, болезнь Ходжкина, после трансплантации донорского органа, врожденный иммунодефицит, функциональная или анатомическая аспления /серповидно - клеточная анемия, другие гемоглобинопатии, врожденная или приобретенная аспления/;

**рецидивирующий острый гнойный средний отит** (более 3 эпизодов в течение года);

**рецидивирующие пневмонии;**

bronхолегочная дисплазия, врожденные пороки дыхательных путей, первичная цилиарная дискинезия, дефицит  $\alpha 1$  -антитрипсина;

пороки сердца, требующие гемодинамической коррекции и с обогащением малого круга кровообращения;

наличие кохлеарного имплантата или планирование проведения данной операции;

**сахарный диабет;**

**бронхиальная астма.**

Национальный календарь предполагает и вакцинацию детей других возрастов до достижения ими возраста 5 лет в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, прилагаемой к иммунобиологическому лекарственному средству, и имеющие одно из вышеуказанных заболеваний или состояний.

Иммунизация с использованием пневмококковой полисахаридной вакцины рекомендуется всем лицам в возрасте 65 лет и старше, а также детям в возрасте 2-17 лет и взрослым лицам в возрасте 18 - 64 года, имеющим хронические заболевания почек, сердца, печени и легких, бронхиальную астму, диабет, серповидно-клеточную анемию и другие гемоглобинопатии,

асплению, кохлеарные имплантанты, ликворею, врожденные или приобретенные иммунодефицитные состояния.

Дети в возрасте 7-11 месяцев, ранее не вакцинированные против пневмококковой инфекции, должны получить две дозы с интервалом не менее 4 недель и третью дозу в течение второго года жизни, не менее чем через 2 месяца после введения второй профилактической прививки.

Ранее не вакцинированные дети в возрасте от 12 месяцев и старше должны получить профилактические прививки согласно Инструкции по применению вакцины.

Недоношенным детям, которые получили полную серию профилактических прививок против пневмококковой инфекции до 13-месячного возраста, вводится четвертая профилактическая прививка в течение второго года жизни с минимальным интервалом 2 месяца.

Следует отметить, что иммунизация против пневмококковой инфекции вместе с вакцинацией против гриппа рассматривается в качестве первоочередного мероприятия, направленного на сокращение смертности, в первую очередь, в группах риска.

### *Заключение*

Современная стратегия вакцинопрофилактики направлена на уменьшение бремени пневмококковой инфекции, а именно, на снижение заболеваемости и смертности от тяжелых и инвазивных форм, борьбу с антибиотикорезистентностью возбудителя и создание коллективного иммунитета среди населения. Эти задачи достижимы при условии применения доказавших свою эффективность программ вакцинации, которые на настоящем этапе ориентированы на проведение массовой вакцинации среди детей раннего возраста и взрослых, а также селективную иммунизацию населения из групп риска.

Обобщив многолетний опыт и результаты вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции во многих странах, ВОЗ признает вакцинацию единственным способом повлиять на заболеваемость и смертность от пневмококковой инфекции, а также обеспечить снижение уровня антибиотикорезистентности возбудителя. Имея подтверждение безопасности и эффективности пневмококковых вакцин, ВОЗ и ЮНИСЕФ считают необходимым включить эти вакцины для детей во все национальные программы иммунизации. При этом обращается внимание, что максимальный защитный эффект достигается при рутинной массовой вакцинации всех детей до 2 лет, взрослых старше 65 лет, а не только пациентов групп риска.

## Список использованных источников

1. Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Костинов М.П., Симонова Е.Г., Федосеенко М.В. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции. Междисциплинарное учебное пособие для врачей. М., 2017; с.9, 11-13, 19–23, 37-39, 46-61, 73-75.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В. К., Брико Н. И. и др. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*. Методические рекомендации МР 3.3.1.0027–11. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2011. 27 с.
3. Покровский В.И., Брико Н.И., Ряпис Л.А. Стрептококки и стрептококкозы. М.: Издательская группа «Гэотар-Медиа». 2006. С. 541.
4. Баранов А. А., Намазова Л. С., Таточенко В. К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания — серьезная проблема современного здравоохранения // Педиатрическая фармакология. 2008, т. 5, № 1, с. 7–13.
5. Таточенко В. К. Антибактериальная терапия пневмоний у детей // Фарматека. 2002, № 11, с. 24–26.
6. Страчунский Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлов С. Н. Антибактериальная терапия (Практическое руководство). М.: Фарммединформ, 2000, с.192.
7. Баранов А. А., Таточенко В. К., Намазова Л. С. Нужно ли защищать детей от пневмококковой инфекции? // Вопросы современной педиатрии. 2008, т. 7, № 1, с. 13–17.
8. Скворцова В. В., Дмитраченко Т. И., Зенькова С. К., Жильцов И. В. // Вестн. ВГМУ.— 2005.— Т. 4, № 1.— С. 98—102.
9. Скворцова В.В. Клинико-микробиологическое обоснование выбора этиотропной терапии при пневмококковой инфекции: Автореф. ... дис. канд. мед. наук.— Витебск, 2006.
10. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*. Методические рекомендации МР 3.3.1.0027-11, М, 2011.
11. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика -2014. Справочник -12-е издание, дополненное, М, 2014
12. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 17 мая 2018 года № 42 «О профилактических прививках».
13. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь 27.02.2014 №191 «Об утверждении Инструкции по тактике проведения профилактических прививок среди населения в Республике Беларусь».