

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»

ФМБА России

На правах рукописи

САЛКИНА Ольга Анатольевна

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ  
ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ГРУПП РИСКА

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Снегова Надежда Федоровна

Москва - 2012

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ: ЭТИОЛОГИЯ, ПРОБЛЕМЫ, СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ.....	12
1.1 Микробиологическая характеристика <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	12
1.1.2 Факторы вирулентности <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	13
1.1.3 Характеристика резистентности <i>Streptococcus pneumoniae</i> к антимикробным химиопрепаратам.....	17
1.2 Носительство <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	20
1.3 Патогенетические аспекты пневмококковой инфекции.....	20
1.4 Факторы риска пневмококковой инфекции.....	21
1.5 Клинические проявления пневмококковой инфекции и их распространенность.....	24
1.6 Вакцинопрофилактика.....	26
1.6.1 Эволюция пневмококковых вакцин.....	26
1.6.2 Иммунный ответ на вакцинацию полисахаридными и конъюгированными пневмококковыми вакцинами у детей.....	30
1.6.3 Иммуногенность полисахаридной и конъюгированной вакцин у лиц с факторами риска развития инвазивных пневмококковых инфекций.....	34
1.6.4 Безопасность и эффективность пневмококковых вакцин.....	36
1.6.5 Сочетанное применение конъюгированной и полисахаридной вакцин.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Дизайн исследования.....	42
2.2. Общая характеристика пациентов.....	46
2.3. Методы исследования.....	51

2.3.1.Микробиологические методы исследования.....	51
2.3.2.Определение капсульных серотипов пневмококка методом мультикомплексной ПЦР.....	52
2.3.3.Метод определения Ig G антител к антигенам вакцины «Пневмо-23» и «Превенар».....	52
2.4.Характеристика использованных вакцин и схем иммунизации.....	54
2.5.Методы оценки безопасности вакцинации.....	55
2.6.Методы оценки эффективности вакцинации.....	55
2.7.Методы статистической обработки полученных данных.....	56
ГЛАВА 3. БАКТЕРИОНОСИТЕЛЬСТВО <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> У ДЕТЕЙ ГРУППЫ РИСКА. ВОЗМОЖНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ.....	57
3.1.Распространенность бактерионосительства <i>Streptococcus pneumoniae</i> у детей из закрытого коллектива.....	57
3.2.Характеристика антибиотикорезистентности и пейзажа серотипов выделенных штаммов <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	60
3.3.Влияние первичной иммунизации ПКВ7 на бактерионосительство <i>Streptococcus pneumoniae</i> у детей из закрытого коллектива.....	62
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ГРУПП РИСКА.....	66
4.1.Сравнительная оценка безопасности исследуемых схем иммунизации пневмококковыми вакцинами у детей групп риска.....	66
4.2.Безопасность вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной у детей групп риска.....	68
4.3.Иммунологическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей групп риска.....	71
4.4.Оценка клинико-эпидемиологической эффективности различных схем вакцинации против пневмококковой инфекции у детей групп риска.....	75
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	81

ВЫВОДЫ.....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	102
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	129

**ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

АГ - антиген

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВПС - врожденный порок сердца

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ДЦП - детский церебральный паралич

МПК - минимальная подавляющая концентрация

ПСБ - пенициллинсвязывающий белок

ИПИ - инвазивные пневмококковые инфекции

КЭ - коэффициент эффективности

КИН - комбинированный иммунодефицит

ИИ - инфекционный индекс

Th0 – функционально не определившиеся Т-лимфоциты

Th1 – Т-хелперы первого типа

Th2 – Т-хелперы второго типа

ИЛ - интерлейкин

CD4<sup>+</sup> - клетки – Т- лимфоциты, функционально характеризующиеся как хелперы и индукторы

CD3<sup>+</sup> -клетки – зрелые Т-лимфоциты

CD8<sup>+</sup> -клетки – Т-лимфоциты, функционально характеризующиеся как цитотоксические и супрессорные клетки

HLA – Human Leucocyte Antigens – главный комплекс гистосовместимости

ЧБД – часто и длительно болеющие дети

ОРЗ – острое респираторное заболевание

ОСО – острый средний отит

ППВ23 – пневмококковая полисахаридная вакцина 23-валентная

ПКВ7 – пневмококковая конъюгированная вакцина 7-валентная

ФСБ – фосфатно-солевой буферный раствор

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), пневмококковая инфекция ежегодно уносит жизни около 1 миллиона детей и является повсеместно наиболее частой причиной смертности детей младше 5 лет, предупреждение которой возможно с помощью вакцинации [1,50].

Этиологический агент пневмококковых инфекций (*Streptococcus pneumoniae*) является классическим представителем возбудителей антропонозов с аэрозольным механизмом передачи. На сегодняшний день различают 93 серотипа возбудителя, из которых 20 обладают наибольшей вирулентностью.

Инвазивные пневмококковые инфекции: бактериемия, менингит, пневмония и другие, характеризуются выделением возбудителя из обычно стерильных органов и тканей (кровь, цереброспинальная жидкость, реже – синовиальная, плевральная или перикардальная жидкость) [2,6,50,51].

Группами максимально высокого риска приобретения инфекций являются преимущественно дети младшего возраста и пожилые люди. Высокая восприимчивость детей обусловлена тем, что антигены полисахаридной капсулы пневмококка не иммуногенны у детей в возрасте до 2 лет. Среди детей раннего возраста наиболее подвержены инвазивной пневмококковой инфекции больные с иммунодефицитными состояниями, пороками развития сердца и бронхолегочной системы, тяжелой неврологической патологией. Значительную роль в развитии инфекции играют социальные факторы, одним из которых является скученность коллектива. Частота носительства пневмококка у детей, посещающих детские дошкольные учреждения, по данным Р.С. Козлова составляет от 25 до 72,2 %, постоянно находящихся в интернатах – от 11,1 до 86,7 % [2,26,45].

Представляя серьезную медико-социальную проблему для многих стран мира, пневмококковые инфекции актуальны и для России. Доля пневмококков в этиологической структуре менингитов у детей в разных

городах России, по данным А.Е. Платонова, составляет от 5 до 20%, или в среднем 8 на 100 тыс. детей в возрасте 0–5 лет (с колебаниями от 2 до 15 на 100 тыс.) [3]. В настоящее время в России учитываются преимущественно пневмококковые менингиты. Частоту остальных форм пневмококковой инфекции рассчитывают на основании экстраполяции данных стран европейского региона и отечественных исследований начала 90-х годов. Предполагается, что ежегодно более 3 тыс. детей страдают от пневмококковой бактериемии, около 39 тыс. переносят пневмококковую пневмонию и 713 тыс. заболевают пневмококковыми отитами [1,4].

Важной проблемой, связанной с пневмококковыми инфекциями, является рост устойчивости возбудителей, выделенных от больных с инвазивными инфекциями к антибиотикам. Устойчивость пневмококков к антимикробным препаратам пока не превысила 10 %, но в закрытых детских учреждениях эта цифра в 3-5 раз выше [1,45].

Самым эффективным и экономически выгодным мероприятием для профилактики пневмококковой инфекции является вакцинация. Повышение уровня антибиотикорезистентности особенно подчеркивает важность иммунопрофилактики. В Российской Федерации на сегодняшний день для профилактики пневмококковой инфекции зарегистрированы принципиально отличающиеся по составу и тактике применения две вакцины: полисахаридная («Пневмо-23») и конъюгированная («Превенар»).

Зарубежный опыт применения пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины показывает не только ее эпидемиологическую эффективность, но и хороший профиль безопасности, и высокую иммуногенность [4,53]. На сегодняшний день мало отечественных данных об эффективности вакцинации пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакциной как способа профилактики заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae*, в том числе у детей раннего возраста с высоким риском развития инвазивных пневмококковых инфекций.

В настоящее время назрела необходимость разработки и внедрения в практическое здравоохранение эффективных схем вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции, основанных на достижениях современной биомедицинской науки и практики здравоохранения.

### Цель исследования

Целью настоящего исследования явилась разработка эффективных, безопасных и экономически выгодных схем специфической иммунопрофилактики заболеваний, обусловленных *Streptococcus pneumoniae*, у детей раннего возраста, имеющих высокий риск развития инвазивных форм пневмококковой инфекции, с использованием конъюгированных и полисахаридных вакцинных препаратов.

Для достижения этой цели необходимо решить следующие задачи.

### Задачи исследования

1. Определить распространенность носительства *Streptococcus pneumoniae* и его антибактериальную чувствительность у детей раннего возраста с риском развития инвазивных форм инфекции.
2. Исследовать серопейзаж штаммов *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих у пациентов раннего возраста в закрытых детских коллективах г. Москвы.
3. Изучить влияние вакцинации ПКВ7 на уровень носительства пневмококка у детей с измененным преморбидным фоном в закрытом коллективе.
4. Оценить профиль безопасности и иммуногенность пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины у детей раннего возраста с риском развития инвазивных форм инфекции.
5. Изучить клинико-иммунологическую эффективность пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины у детей с отклонениями в состоянии здоровья.



б. Сравнить клиническую эффективность и переносимость различных схем иммунизации с использованием конъюгированных (ПКВ7 - «Превенар») и полисахаридных (ППВ23 - «Пневмо-23») пневмококковых вакцин.

#### Научная новизна исследования

Впервые:

- в России в проспективном исследовании с помощью комплексного клинико-иммунологического подхода получены данные об особенностях течения вакцинального процесса, профиле безопасности и иммуногенности конъюгированной 7-валентной пневмококковой вакцины (ПКВ7) у детей раннего возраста, имеющих высокий риск развития инвазивных пневмококковых заболеваний;
- изучено влияние вакцинации конъюгированной 7-валентной пневмококковой вакциной «Превенар» на уровень носительства пневмококка у детей группы риска;
- на основании современных представлений о механизмах иммунного ответа на Т-зависимые и Т-независимые антигены путем сравнительного анализа показаны преимущества применения комбинированной («2 ПКВ7 + ППВ23») или универсальной («ПКВ7 2+1») схем вакцинации против пневмококковой инфекции в сравнении с однократной иммунизацией полисахаридной пневмококковой вакциной (ППВ23) у детей раннего возраста из групп риска;
- установлено, что клиническая эффективность комбинированной («2 ПКВ7 + ППВ23») и универсальной («ПКВ7 2+1») схем вакцинации против пневмококковой инфекции сопоставима;
- научно обоснована и доказана целесообразность включения в Национальный календарь прививок вакцинации детей раннего возраста конъюгированной пневмококковой вакциной.

## Практическая значимость

Проведено исследование носительства серотипов *Streptococcus pneumoniae* и их микробиологических свойств среди детей с высоким риском приобретения инвазивных пневмококковых заболеваний, что даёт представление о возможностях и целесообразности вакцинопрофилактики.

Показана высокая клинико-иммунологическая эффективность и хороший профиль безопасности схем иммунизации с использованием пневмококковой конъюгированной вакцины у детей из группы риска.

Даны практические рекомендации по проведению иммунизации против пневмококковой инфекции детям с отклонениями в состоянии здоровья, в которых определены сроки, подходы и схемы вакцинации данного контингента детей.

Внедрение новой медицинской технологии в широкую педиатрическую практику позволит существенно снизить обусловленные пневмококковой инфекцией заболеваемость, инвалидизацию и смертность детей раннего возраста в основных группах риска.

### Основные положения, выносимые на защиту

1. В популяции детей раннего возраста с отклонениями в состоянии здоровья из закрытых коллективов г. Москвы, циркулируют преимущественно штаммы пневмококка, устойчивые к различным группам антибиотиков, в частности, к макролидам, цефалоспорином III поколения и линкосамидам. Выявленная высокая степень корреляции серотипов, входящих в состав пневмококковых вакцин, с серотипами пневмококков, циркулирующих у детей, подтверждает целесообразность вакцинопрофилактики.

2. Схемы иммунизации с использованием конъюгированного вакцинного препарата имеют высокий профиль безопасности и хорошую иммуногенность у детей групп риска, вне зависимости от преморбидного

фона, что позволяет рекомендовать их для селективной иммунизации данного контингента детей.

3. Проведение вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием конъюгированных вакцинных препаратов позволяет снизить частоту внебольничных пневмоний любой этиологии и острых средних отитов у детей раннего возраста с отклонениями в состоянии здоровья, особенно в закрытых коллективах.

# ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ: ЭТИОЛОГИЯ, ПРОБЛЕМЫ, СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ.

## 1.1. Микробиологическая характеристика *Streptococcus pneumoniae*

Микробиологические свойства пневмококка интересны исследователям, прежде всего, способностью микроорганизма, являющегося типичным комменсалом и бессимптомно колонизирующим верхние дыхательные пути человека, вызвать инфекционный процесс в клинических формах, сравнимых с инфекционным процессом, вызываемым опасными или особо опасными патогенами [5,54,55,56,57].

Пневмококк является классическим представителем возбудителей антропонозов с аэрозольным механизмом передачи. Представляет собой инкапсулированный грам-положительный, овальной или сферической формы кокк размером 0,5-1,25 мкм, располагающийся попарно, иногда в виде коротких цепочек. В 1881 г. Пастер и Стернберг выделили из мокроты больного пневмонией микроорганизм, который в 1886 г. Френкелем был назван пневмококком. Так как кокки располагаются попарно и имеют ланцетовидную форму, в 1920 г. название было изменено на диплококк. В 1974 г. из-за свойств, сходных со стрептококками, диплококк был отнесен к семейству *Streptococcaceae*, роду *Streptococcus*, и получил свое современное название [4,6]. В 1944 г. Avery, MacLeeg и McCarty описали различия капсульных и некапсульных штаммов.

Пневмококки являются факультативными анаэробами. Они плохо растут на обычных питательных средах, но хорошо развиваются на сыровоточном или асцитическом агаре, образуя мелкие округлые колонии с зеленым окрашиванием среды за счет окисления гемоглобина среды конечным продуктом метаболизма бактерий – пероксидазой. Это обусловило

еще одно название микроорганизма –  $\alpha$ -гемолизирующий стрептококк [5,6,8].

Относительная устойчивость микроорганизма к воздействиям внешней среды способствует его широкому распространению. В высушенной мокроте пневмококки сохраняются в течение 1-2 месяцев, на инфицированных пленках – 1-2 недели. При кипячении погибают мгновенно, а при температуре 50-60°C - в течение 10 минут. Возбудитель высокочувствителен к обычным дезинфицирующим растворам [8,12,13].

Пневмококки имеют хорошо организованную капсулу. В зависимости от ее полисахаридного состава выделяют различные серотипы микроорганизма. Согласно классификации, разработанной в 1980 году в Дании, выделяют 46 серогрупп возбудителя. Серогруппа объединяет несколько серотипов, связанных серологически. Серотипирование пневмококков осуществляется по К-антигену с помощью диагностических пневмококковых К-сывороток. На сегодняшний день различают 93 серотипа возбудителя, из которых 20 обладают наибольшей вирулентностью, а 13 серотипов вызывают 70–75% заболеваний [1,46,51,58].

### 1.1.2. Факторы вирулентности *Streptococcus pneumoniae*

У пневмококка описаны следующие факторы вирулентности:

- М-белок капсулы, обеспечивающий пневмококкам способность к адгезии и устойчивость к фагоцитозу;
- гемолизины, агрессивины и лейкоцидины, повреждающие клетки тканей;
- пептидаза, расщепляющая секреторный IgA;
- гиалуронидаза, способствующая распространению микроорганизмов в тканях.

Под капсулой в составе клеточной стенки пневмококка располагается М-белок, обладающий антигенной специфичностью. Основу ригидного слоя клеточной стенки составляет пептидогликан, общий для всех стрептококков,

а также комплекс фосфатрибитола и тейхоевой кислоты, ковалентно связанной с пептидогликанами. Связывание тейхоевой кислоты происходит с холином, встроенным в рибитолфосфатсодержащие клеточные стенки хозяина, что является признаком патогенности. Эта функция генетически обусловлена и кодируется *lic*-регионом генома микроба. Холин-независимые (*Cind*) непатогенные штаммы пневмококка могут «реверсировать» и начать продуцировать холинсвязывающую тейхоевую кислоту за счет активации в геноме *lic* оперона при большей концентрации в окружении холина [59,60,61,62,63,64]. Полисахаридная композиция микробной капсулы и ее способность к вариабельности определяет вирулентность микроорганизма [46,57,58]. Описаны серотипы стрептококка, схожие морфологически и генетически, но обладающие различной степенью вирулентности [6,65]. Генетический контроль вариабельности до конца не изучен. Инвазивные серотипы обладают большей вирулентностью, а штаммы, формирующие бактерионосительство, большей изменчивостью.

В настоящее время широко изучается адгезивная способность штаммов пневмококка, выделенного при внебольничной пневмонии [7,9]. Особенно привлекают внимание исследования начального этапа колонизации. Установлено, что макролиды угнетают адгезирующую способность клеток пневмококка, снижая образование экзоэнзимов (фосфолипаза С, эластаза, протеаза, лецитиназа, ДНК-аза, лейкоцидин и коагулаза) [9,10,15].

Обнаружены и исследованы на молекулярном уровне особенности адгезии микроорганизма через поверхностные адгезины и, в частности, через поверхностный пневмококковый антиген А (*PsaA*). Его основной функцией является перенос ионов магния и цинка в цитоплазму бактерий, что необходимо для адгезии и колонизации пневмококка на мукозальной поверхности. Антитела к этому антигену снижают адгезию и колонизацию *Streptococcus pneumoniae* [62].

Пневмококковый поверхностный протеин А (*PspA*) описан как антигенвариабельный холинсвязанный протеин, экспрессированный на

поверхности всех пневмококков [66]. Взаимодействует с С3-компонентом комплемента, нарушая процесс сборки комплемента, комплементнезависимый фагоцитоз и клиренс, связывая лактоферрин [67,68,69,70]. Это позволяет пневмококку конкурировать с клетками хозяина за железо, необходимое для метаболизма возбудителя [71,72].

Перспективным использование результатов исследования вирулентности пневмококков является еще и потому, что, к примеру, пневмолизин, *pspA* и *psaA* представляют собой группу из трех серотипнезависимых антигенов, что может быть применено в разработке новых диагностических направлений и в создании новых вакцинальных препаратов [62,73,74]. Но следует отметить, что антитела к пневмококковому поверхностному протеину не защищают человека от инвазивной инфекции [6,62,75].

Одним из первых в семействе холинсвязывающих протеинов стрептококка был описан холинсвязанный протеин А (*CbpA*) или (*PspC*). Он образует пили между мембраной клетки микроорганизма и человека, связывается с секреторным компонентом IgA- и H-фактора комплемента, подавляет цитокиновую продукцию, снижает экспрессию рецепторов на поверхности клеток хозяина. Контакт *Streptococcus pneumoniae* с клетками хозяина происходит непосредственно через поверхностные рецепторы, когда *PspC* взаимодействует с полимеразным иммуноглобулиновым рецептором – *pIgR* и platelet-активирующим фактором – *PAFr*, или опосредованно. В настоящее время изучается роль структурных протеинов пилей – *rrgA*, *rrgB*, *rrgC* [70,73,76,93].

Аутолизин пневмококка (*LytA*) также является представителем семейства холинпротеинов. По своей биохимической структуре представляет собой пептидогликан, нековалентно связанный с фосфорилхолином тейхоевой кислоты на поверхности пневмококка. В исследованиях показано, что нарушение регуляции действия обоих аутолизинов способствует обеспечению необратимых эффектов действия бета-лактамов

антимикробных химиопрепаратов на *S.pneumoniae* [7,11,12]. Кроме того, на основании экспериментальных данных был сделан вывод о том, что основное участие аутолизина в патогенезе пневмококковой инфекции заключается в высвобождении пневмолизина и других повреждающих компонентов клеточной стенки [77,78,79].

В настоящее время широко изучается один из доминирующих факторов вирулентности пневмококка - пневмолизин, представляющий собой токсин белковой природы, поражающий клетки бронхиального эпителия, эндотелия легочных артерий, способный проходить легочно-капиллярный барьер и вызывающий характерные для пневмококковой пневмонии гистопатологические изменения. По своим биохимическим характеристикам токсин относится к семейству тиолактированных токсинов, продуцируемых большинством представителей грамположительной микрофлоры [80,81,82,83,84,85]. Доказано, что кроме прямого цитолитического действия, пневмолизин способен активировать фосфолипазу А в клетках эндотелия легочных артерий, что способствует образованию трансмембранных пор, причем оба эти этапа являются температурозависимыми стадиями патогенетического процесса. Кроме того, пневмолизин способен активировать систему комплемента по классическому пути при отсутствии специфических антител, присоединяя Fc рецептор IgG, результатом чего является снижение опсонизирующей способности сыворотки [39]. Пневмолизин также активирует выработку таких компонентов иммунного ответа, как маннозосвязывающий лектин первого типа, лизоцима, 1-катенина, кадерины 17, капсазы 4 и 6 типов, рецептора к интерлейкину 8, рецептора к интерлейкину 15, простагландину E, тромбоцитактивирующему фактору, к липопроотеидам низкой плотности. Описана гомологичность аминокислотной последовательности пневмолизина С-реактивному белку [13]. Таким образом, пневмолизин стимулирует воспаление путем связывания с C1 фракцией комплемента и замедляет



колебания реснитчатого эпителия носа, а при высоких концентрациях обладает и прямым цитолитическим действием [7,14].

Попытки выявить естественные причины, приводящие к увеличению или уменьшению токсигенности пневмолизина, до сих пор остаются несостоятельными [86,87]. Сравнение аминокислотного состава показало значительное сходство результатов и практически 90% сходство аминокислотных последовательностей, входящих в состав пневмолизина в штаммах различных серотипов, что подтвердило мнение о патогенетической роли токсина в развитии инфекционного процесса независимо от серотипа изолята [88,94].

Практически все пневмококки обладают видоспецифичной гиалуронидазой, основная часть которой связана с клеточной стенкой и обеспечивает пневмококкам эффективное проникновение в ткани, хотя до сих пор не удалось доказать эффективность защитной роли антител к пневмококковой гиалуронидазе [7,11,79,87].

Немаловажным аспектом, связанным с микробиологическими особенностями микроорганизма и определяющим его эпидемические особенности среди возбудителей всех инфекций дыхательных путей, является способность к образованию устойчивости к различным антибактериальным химиопрепаратам.

### 1.1.3. Характеристика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антимикробным химиопрепаратам

Важной проблемой, связанной с пневмококковыми инфекциями, является рост устойчивости возбудителей, выделенных от больных с инвазивными инфекциями к антибиотикам (пенициллину, цефалоспорином III поколения, макролидам, тетрациклинам, хинолонам и рифампицину) [15,16,89,90]. В настоящее время резистентные штаммы встречаются чаще всего у детей независимо от региона проведения исследования. Многие

исследователи связывают это с широким применением антимикробных химиопрепаратов у детей в сочетании с более высоким назофарингеальным носительством, скученностью и более благоприятными к трансформации условиями [91].

По данным первого этапа международного исследования «Alexander project» (1992-1993), резистентность к пенициллину в США и странах Европы составила 6-54% [17,95,96,108]. Причем, если в начале проекта - в 1991-1992 годах - только 4% пневмококков оказались устойчивыми к эритромицину, то во второй половине 90-х уже у 16-20% умеренно резистентных пневмококков наблюдалась резистентность к эритромицину, аналогичная ситуация отмечалась у 49-57% штаммов [97,98,108].

В некоторых странах мира встречается до 35% пневмококков, нечувствительных к пенициллину [99]. По результатам мультицентрового российского исследования ПеГАС-I (1999-2003 гг.), частота выделения пенициллинорезистентных пневмококков составила 9,8 % (при этом в высокой степени - только 1,9 %). Устойчивость к макролидам в центральном регионе отмечалась в 10,8% случаев, резистентность к тетрациклину и ко-тримаксозолу была значительной (28,8% и 31,7 % соответственно). 11,8 % штаммов микроорганизма были полирезистентны, причем большинство полирезистентных штаммов *S.pneumoniae* выделялись в Центральном федеральном округе (53 %).

Исследование ПеГАС-II (2004-2005 гг.) продемонстрировало стабильность устойчивости пневмококка в отношении пенициллина (10%) и макролидов (11,3%) и ее отрицательную динамику в отношении тетрациклина (32,7%) и ко-тримаксозола (40,8%). Полирезистентность микроорганизма снизилась, но статистически недостоверно [2,14,15,107]. В основном выделяются умереннорезистентные штаммы, для которых МПК по пенициллину составляет 0,1-1 мкг/мл, что не составляет клинической проблемы, так как для лечения вполне достаточно дозы пенициллина 150000-200000 ЕД/кг [15]. Исследования показали, что первым кластером генов,

связанных с толерантностью у клинических штаммов, является *vex/pep*" /*vncS/R*. *VncS-VncR* представляет собой двухкомпонентную регуляторную систему, используемую для передачи сигнала запуска аутолизина через бактериальную мембрану с помощью пептидинкиназы *VncS* [15,100]. *VncR*, в свою очередь, является регулятором экспрессии гена. В настоящее время считается, что накопление внеклеточного *Pep27* определяется системой *VncS/R*, что приводит к активации аутолизина, вследствие чего мутация в любом из компонентов приводит к развитию толерантности [15,101,102].

Механизм резистентности пневмококка к пенициллину и цефалоспорином связан с модификацией ферментов ПСБ, которые являются мишенями действия  $\beta$ -лактамов и участвуют в синтезе клеточной стенки бактерий. В результате модификации у некоторых ПСБ уменьшается сродство  $\beta$ -лактамам, что проявляется в повышении минимальной подавляющей концентрации этих препаратов и снижении клинической эффективности. Устойчивость пневмококков к препаратам ряда макролидов у 75% штаммов связана с наличием механизма эффлюкса, у 25% штаммов - с изменением в рибосомах, опосредованных ферментами метилазами [2,6,14,105,106,108]. Относительно механизма формирования резистентности к хинолонам сейчас, помимо ее основного механизма - мутации в области «хинолонового кармана», активно обсуждается роль снижения проницаемости внешних структур и активное выведение [61,104]. Устойчивость ряда штаммов к сульфаниламидам и ко-тримаксозолу связывают с приобретением генов ферментов, устойчивых к ингибированию. Чаще всего резистентные штаммы *S.pneumoniae* относятся к одному из следующих серотипов: B6, 9V, 14, 19f, 23F [18,45,109].

Рост приобретенной резистентности *S.pneumoniae* к антибиотикам наряду с высокой распространенностью пневмококковых инфекций предопределили работы по созданию вакцин и целесообразность широкой вакцинации, проводимой в настоящее время во многих странах мира.

## 1.2. Носительство *Streptococcus pneumoniae*

Пневмококк колонизует верхние дыхательные пути и является частью нормальной назофарингеальной микрофлоры человека. Его носительство не сопровождается проявлением каких-либо симптомов. На первом году жизни, после утраты материнских антител, дети в возрасте 5-6 месяцев начинают синтезировать собственные антитела, что свидетельствует о транзитном носительстве [1,2,110]. К 1 году бактерионосителями являются 6-15% детей, в детских садах - 49,3% (25,0-72,2%), в интернатных учреждениях - 50,7% (11,0-86,7%), при начале посещения детского учреждения носительство может достигать 85%, и это прямо зависит от длительности пребывания ребенка в учреждении и числа детей в группе [111]. В начальной школе происходит снижение числа бактерионосителей до 35% и в старших классах - до 25%. У взрослых, проживающих с детьми, пневмококк выделяется существенно чаще, чем у живущих без детей (18-29% и 6% - соответственно) [120]. Во вновь образующихся коллективах, вне зависимости от возраста, частота возрастает, среди новобранцев в армии до 45,0% [19,112]. У носителей часто и длительно выделяются инвазивные штаммы *Streptococcus pneumoniae*. Носительство одного типа пневмококка может продлиться от 1 до нескольких месяцев, затем микроорганизм элиминируется, но это не препятствует колонизации другим типом *Streptococcus pneumoniae*.

## 1.3. Патогенетические аспекты пневмококковой инфекции

Пневмококковая инфекция передается воздушно-капельным и контактным путем от больных и здоровых носителей. От проникновения *Streptococcus pneumoniae* в дистальные отделы респираторного тракта защищают неиммунные (чихание, кашель, бактерицидные свойства слюны и носовой слизи, мукоцилиарный аппарат трахеобронхиального дерева) и иммунные (лимфоидные миндалины, фагоцитарная активность нейтрофилов

и альвеолярных макрофагов, секреторные иммуноглобулины, система комплемента, интерферон и специфические антитела) механизмы [6,8,19,79,113]. При нарушении или незрелости (у детей раннего возраста) любого из механизмов защиты возникает заболевание. Например, в случае респираторных вирусных инфекций или хронических бронхитов, пневмококк достигает локусов, которые в нормальном состоянии являются стерильными [114]. Биологическая основа развития пневмококковой инфекции после инфицирования респираторными вирусами определяется воздействием нейраминидазы вирусов на клетки слизистой оболочки, что ведет к ослаблению механической защиты от пневмококка [115].

В патогенезе развития пневмококковой инфекции можно условно выделить несколько этапов: 1 - пассивная адсорбция (проникновение возбудителя и адаптация в месте проникновения); 2 - адгезия (активное прикрепление); 3 - колонизация, пенетрация и диссеминация (размножение и распространение за пределы первичного очага) [20,116,117,118].

#### 1.4. Факторы риска пневмококковой инфекции

Группами максимально высокого риска приобретения пневмококковой инфекции являются преимущественно дети младшего возраста и пожилые люди, что продемонстрировано исследованиями, проведенными в США и Европе [2,119,120,121,123]. Так заболеваемость в США для детей от 6 до 11 месяцев составила 235 на 100 000, от 0 до 12 мес. - 165 на 100 000, с 12 до 23 мес. - 203 на 100 000, старше 7 лет - 6,1 на 100 000. У пациентов в возрасте от 45 до 64 лет пневмококковая инфекция регистрировалась с частотой 2,8 на 100 000, старше 65 лет - 18,3 на 100 000, причем в этой возрастной группе пневмония с бактериемией в 10-60% приводила к летальному исходу. В Северной Европе пневмококковые пневмонии от числа всех регистрируемых у детей в возрасте от 0 до 4 лет составляют 83%, от 5 до 9 лет - 45% и в 10-16 лет - 26%. Высокая восприимчивость младенцев обусловлена тем, что

антигены полисахаридной капсулы пневмококка не иммуногенны у детей в возрасте до 2 лет [76,132].

Значительную роль в развитии инфекции играют социально-экономические факторы, загрязненность окружающей среды, употребление алкоголя, опиатов, воздействие сигаретного дыма и других поллютантов, скученность коллектива [123-128]. Дети в возрасте от 24 до 59 месяцев, посещающие детские учреждения, уже в первые 2-3 месяца имеют риск отита и пневмонии в 2-3 раза выше, чем неорганизованные дети, и этот риск пропорционален числу детей в группе и длительности пребывания ребенка в учреждении [2,19]. Ниже перечислены факторы риска по пневмококковой инфекции, обусловленные состоянием здоровья пациента, в зависимости от частоты заболеваемости [1,21,119,129,130,131].

1. Факторы высокого риска, сопровождающиеся заболеваемостью более 150 случаев на 100 000:

1.1 Гематологические заболевания;

1.1.1 функциональная и анатомическая аспления;

1.1.2 спленэктомия;

1.1.3 гомозиготная форма серповидно-клеточной анемии;

1.1.4 талассемия;

1.1.5 сиблинги детей, перенесших онкологические заболевания.

1.2 Иммунодефицитные состояния:

1.2.1 дети, рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами;

1.2.2 ВИЧ-инфекция в любой стадии;

1.2.3 первичные иммунодефициты;

1.2.4 вторичные иммунодефициты;

1.2.5 пациенты на иммуносупрессивной терапии;

1.2.6 пациенты после трансплантации органов и тканей;

1.2.7 неоплазии или лимфомы на иммуносупрессивной или лучевой терапии;

1.2.8 болезнь Ходжкина;

1.2.9 лейкопения;

1.2.10 пациенты, которые находятся на системной стероидной терапии более одного месяца в дозе, эквивалентной 20 или более мг преднизалона в день, или дети с массой менее 20 кг при дозе стероидов от 1 мг/кг/сутки.

2. Факторы риска пневмококковых инфекций, для которых частота инфекций не определена:

2.1 Хронические болезни органов дыхания:

2.1.1 гормон-зависимая бронхиальная астма (на длительной кортикостероидной терапии);

2.1.2 муковисцидоз;

2.1.3 эмфизема;

2.1.4 бронхоэктазы;

2.1.5 интерстициальный легочный фиброз;

2.1.6 бронхолегочная дисплазия;

2.1.7 постаспирационные состояния;

2.1.8 нарушения функции дыхания, сопровождающиеся риском аспирации и обусловленные нейро-мышечными расстройствами и заболеваниями: ДЦП, миотонический синдром.

2.2 Контактные по туберкулезу:

2.2.1 дети, контактные по туберкулезу в семье или детском образовательном учреждении;

2.3 Хронические сердечно-сосудистые заболевания:

2.3.1 врожденные пороки сердца с цианозом («синие» пороки);

2.3.2 кардиопатии;

2.3.3 артериальная гипертензия;

2.3.4 хроническая сердечная недостаточность.

2.4 Хронические заболевания почек:

2.4.1 нефротический синдром;

2.4.2 хроническая почечная недостаточность;

2.4.3 трансплантация почек.

2.5 Хронические заболевания печени:

2.5.1 цирроз;

2.5.2 атрезия желчных протоков;

2.5.3 хронический гепатит.

2.6 Сахарный диабет, требующий инсулинотерапии или назначения оральных гипогликемических препаратов.

2.7 Оперативные вмешательства на органе слуха.

2.8 Неврологическая патология:

2.8.1 внутричерепная гипертензия (с установкой шунта);

2.8.2 посттравматическое или постхирургическое повреждение костей черепа с подтеканием ликвора.

## 1.5. Клинические проявления пневмококковой инфекции и их распространенность

По критерию тяжести течения пневмококковые инфекции разделяют на инвазивные и мукозальные. К инвазивным пневмококковым инфекциям традиционно относят оккультную бактериемию, менингит, пневмонию и другие патологические состояния, при которых возбудитель выделяется из обычно стерильных органов и тканей (кровь, цереброспинальная жидкость, реже - синовиальная, плевральная или перикардальная жидкость). К мукозальным синдромам - синусит, отит (пневмококк в основном выделяется со слизистых) [2,6,8,12,14,20,51,92,120].

Оккультная бактериемия - угрожающая жизни форма инфекции, когда бактерии попадают в системный кровоток и начинают стремительно размножаться, что может перейти в септицемию с развитием тяжелого шокового повреждения органов. В 80% случаях оккультная бактериемия обусловлена пневмококками. Уровень смертности при данной форме заболевания составляет 20%. Клиническим проявлением оккультной



бактериемии является лихорадка без видимого очага инфекции, которую переносят 15 - 20% детей, преимущественно в раннем возрасте (от 5,4% до 22% в возрасте 0-3 месяцев, от 3% до 8 % - в 3-36 месяцев). В Российской Федерации из-за отсутствия практики посева крови в первые 3 дня от начала заболевания у лихорадящих пациентов оккультная бактериемия не диагностируется. Бактериемия без лечения в 25 % случаев приводит к пневмонии и в 3-10 % - к менингиту [95,133-136].

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 1 млн. случаев гнойных бактериальных менингитов, из которых 200 тыс. заканчивается летально [50]. В нашей стране пневмококк занимает по частоте третье место среди возбудителей менингитов после менингококка и гемофильной палочки типа b. Показатели летальности при гнойных бактериальных менингитах в зависимости от возраста, клинических форм болезни и от этиологического агента в развитых странах составляют в среднем 3–19%, а в развивающихся - от 37 до 69% [2,4,12,14,16,137]. По данным А.Е. Платонова с соавторами, доля пневмококков в этиологической структуре менингитов у детей в разных городах России составляет от 5 до 20%, или в среднем 8 на 100 тыс. детей в возрасте 0–5 лет (с колебаниями от 2 до 15 на 100 тыс.) [3]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что менингит пневмококковой этиологии сопровождается наиболее высоким уровнем летальности (до 15%) и инвалидности (до 60%). Кроме того, он вызывает задержку психического развития у каждого шестого ребенка, эпилепсию у каждого седьмого, глухоту - у каждого четвертого [1,52]. По данным А.А. Вильниц с соавторами, в Санкт-Петербурге в 2000–2004 гг. летальность от пневмококкового менингита составила 7,8%, полное выздоровление наступало лишь у 61% переболевших [22].

Для оценки заболеваемости пневмококковыми пневмониями пользуются данными отдельных исследователей. Популяционные исследования, проведенные в Финляндии и США, показали, что в этиологической структуре пневмоний у детей от 0 до 5 лет пневмококки

занимают более 80%, в старшем возрасте – около 50% [138]. В.К. Таточенко приводит расчетные данные, которые свидетельствуют о 125 тыс. случаях пневмококковых пневмоний в России в год у детей от 0 до 15 лет (заболеваемость 4,9 на 1000) и 85 тыс. - у детей от 0 до 5 лет (заболеваемость 10,6 на 1000) [1]. При пневмококковой пневмонии у детей раннего возраста чаще, чем при всех остальных формах пневмонии, развивается деструкция и эмпиема легких, повышающие риск неблагоприятного исхода. В России ежегодно подобными формами болеет около 20 тыс. детей, из них половина - в возрасте до 5 лет [1,2,23].

Неинвазивные (мукозальные) бактериальные инфекции - острый средний отит и синусит - ведущая патология верхних дыхательных путей у детей. Среди возбудителей этих заболеваний пневмококки делят первое место с гемофильной палочкой (из пунктата среднего уха пневмококки высеваются в 27–52% случаев, при синусите - в 40-60%). Предполагается, что именно пневмококки вызывают более тяжелые и рецидивирующие случаи среднего отита. Это часто приводит к ухудшению слуха, задержке развития речи и когнитивной функции, к нарушениям поведения. Большинство осложнений отита (мастоидит, отогенный менингит) и гнойный синусит, протекающий с отеком клетчатки орбиты, также вызываются пневмококками [2,4,24,139,140].

## 1.6.Вакцинопрофилактика

### 1.6.1.Эволюция пневмококковых вакцин

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» [50].

Первые попытки провести иммунизацию были предприняты в 1911 году, когда А. Райт с соавторами разработали и впервые применили с относительным успехом цельноклеточную убитую пневмококковую вакцину для вакцинации золотоискателей в Южной Африке [25,141]. После установления роли полисахаридной капсулы пневмококка в 1923 -1927г.г. в 1945г. довольно успешно была апробирована четырехвалентная пневмококковая вакцина [142,143,144]. Две первых шестивалентных полисахаридных вакцины были зарегистрированы в США в конце 1940-ых годов, но интерес к вакцинации временно был потерян из-за широкого применения антибиотиков. Вспышка инвазивной пневмококковой инфекции в 1952-1962 гг. с летальностью, достигавшей 25%, вызвала повторную волну интереса к вакцинации [145,146,147]. В 1977г. была создана и зарегистрирована в США 14-валентная вакцина, содержащая по 50 мкг полисахаридов, а в 1983 году ее сменили 23-валентные препараты, которые не только имеют больший спектр антигенов, но и сниженное их содержание - по 25 мкг. В течение длительного времени существовало три варианта полисахаридных вакцин: «Пневмовакс-23» (фирмы «Мерк Шарп Доум»), «Пне-иммун-23» (фирмы «Wyeth») и «Пневмо-23» («Санофи Пастер»). С 2002 года «Wyeth» перестала выпускать полисахаридную вакцину и производит только конъюгированную [6,25].

В состав полисахаридных вакцин входят полисахариды капсулы 23 серотипов пневмококков 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Именно это штаммы вызывают до 90% инвазивных пневмококковых инфекций в развитых и развивающихся странах, около 80% серотипов пневмококка определяются у здоровых носителей и больных ОРЗ, и 92% серотипов выделяют у больных острыми бронхитами и пневмониями [120,148,149,150]. Из них наиболее часто встречаются серотипы - 7F, 10A, 11A, 22F, 23F. Формируют наименьший

уровень антител при носительстве - 9N, 9V, 19A. Серотипы, представленные в вакцине, являются антигенно более стабильными представителями серогруппы, создающими перекрестный иммунитет. Например, 15B, антитела к которому перекрестно реагируют с 15C и 6B, формирует защиту и от 6A. Серотип 5 включен, как наиболее частая причина заболевания в Африке и других развивающихся регионах [112,151-155].

Несмотря на подтвержденную многолетними наблюдениями эффективность и безопасность пневмококковой полисахаридной 23-валентной вакцины, определивших включение ее в календарь прививок для пациентов с факторами риска, пожилых людей, а в США для всех здоровых взрослых курящих, начиная с 18 лет, за прошедшие годы выявились определенные проблемы. Через несколько лет после вакцинации происходит снижение уровня защиты, отсутствует выраженный бустер эффект при ревакцинации, не достаточная эффективность у детей до 2-х лет и некоторых групп риска. Вакцинация полисахаридной вакциной не влияет на бактерионосительство и предупреждение формирования антибиотикорезистентных штаммов. Все это привело к пониманию необходимости создания вакцины для маленьких детей и пациентов групп высокого риска [53,54,156,157,158,159,160,161].

Проводились исследования по разработке вакцин на основе пневмококковых поверхностных протеинов, некапсульных антигенов, нуклеарных кислот, ДНК-вакцин на основе рекомбинантных штаммов других микроорганизмов, экспрессирующих пневмококковые антигены, по включению сильных адьювантов, но наиболее результативным оказался метод конъюгации полисахаридов с протеинами [67,68,80,162-165].

Предложенный в 1928 году Goebel и Avery принцип конъюгации полисахаридов с протеинами был усовершенствован при производстве конъюгированных гемофильной тип В и менингококковой вакцин. Различные фирмы производители более 15 лет развивают производство конъюгированных вакцин, и на сегодняшний день это направление считается

наиболее перспективным. Количество серотипов пневмококков, входящих в состав вакцин, варьирует от 7 до 13. Все препараты ориентированы на специфический набор серотипов (табл. 1.1).

Таблица 1.1

## Антигенный состав конъюгированных вакцин [6]

Фирма-производитель	Название	Серотипы	Носитель	Адъювант
Pfizer (Wyeth)	Превенар	4,6В,9V, 14,18С,19F,23F	CRM197	Алюминия фосфат
		1,4,5,6В,9V, 14,18С,19F,23F		
		1,3,4,5,6А,6В,7F,9V, 14,18С,19А,19F,23F		
GlaxoSmith Kline	-	1,3,4,6В,7F,9V, 14,18С,19F,23F	Протеин D гемофильной палочки тип В	-
Sanofi pasteur	-	1,3,4,5,6В,7F,9V, 14,18С,19F,23F	Дифтерийный анатоксин, столбнячный протеин	-
Merk	-	4,6В,9V, 14,18С,19F,23F	Протеиновый мембранный комплекс N. meningitidis	Алюминия гидроксифосфат

Количество полисахарида для каждого конъюгата также различается от 1 до 10 мг на серотип. Следует отметить, что пневмококковые конъюгаты содержат меньше полисахарида, чем лицензированные ХИБ вакцины. В качестве носителей применяют разные протеины. В «Превенар» использован CRM<sub>197</sub> - нетоксичный мутант дифтерийного токсина, в разрабатываемой фирмой «Санофи Пастер» вакцине – два разных конъюгата, для серотипов 3, 6В, 14 и 18С – дифтерийный анатоксин, для остальных – столбнячный протеин. «Мерк Шарп и Доум» применяет модифицированный наружный протеиновый мембранный комплекс *N. Meningitidis*, тот же, что использован

при производстве конъюгированной противогемофильной вакцины этой фирмы, «Глаксо Смит Кляйн» в вакцине «Синфлорикс» использует протеин *D* от *H Influenzae*.

Рассматриваются варианты использования и других протеинов (сальмонеллы, бычий альбумин, человеческий IgG, компоненты комплемента и др.). В процессе производства используются различные способы конъюгации. На сегодняшний день в разработке находятся более 20 конъюгированных вакцин. ВОЗ считает: «... разработка безопасных, эффективных, оптимальных по цене пневмококковых вакцин, обеспечивающих широкого спектра защиту от пневмококковой инфекции, должна рассматриваться в качестве одной из высокоприоритетных задач. Следует активно продолжать работу по альтернативным стратегиям создания пневмококковых вакцин, таким, как, например, метод разработки препарата на основе общего белкового антигена» [6,14,50,53,89,166-170].

#### 1.6.2. Иммунный ответ на вакцинацию полисахаридными и конъюгированными пневмококковыми вакцинами у детей

В Российской Федерации на сегодняшний день для профилактики пневмококковой инфекции зарегистрированы и разрешены к применению принципиально отличающиеся по составу и тактике применения две вакцины – полисахаридная 23-валентная («Пневмо-23») и конъюгированная 7-валентная («Превенар»). Антигенный состав «Пневмо-23» соответствует на 90% характеристике пневмококков, выделенных от здоровых носителей, больных пневмонией и острым бронхитом на территории России. Отсутствует только 5 серотипов пневмококков (21,24,25,29,38), выделенных у здоровых носителей и 1 серотип (24) из 7, выделенных от больных пневмонией. На долю пневмококков с серотипами, входящими в состав и/или перекрестно реагирующими ПКВ7, приходится от 72,2 % в европейской до 96,4% в азиатских частях России, и в среднем составляет 84,4% [1,6,26,27].

Полисахариды вызывают иммунный ответ по Т-независимому механизму, поэтому стимулируют антителообразование у детей старше года, а к серотипам 6А, 14, 19F и 23А высокий титр не формируется до 5 лет. После вакцинации формируются специфические IgM и IgG антитела. Специфические IgM определяются на 5-8 дни после прививки «Пневмо-23», но уже через несколько месяцев не обнаруживаются. Пик IgG достигается только к 70-100 дням после вакцинации и сохраняются они около пяти лет, медленно снижаясь и возвращаясь к уровню до иммунизации. Различные авторы описывают разный уровень титров, являющийся защитным от 0,05 до 0,4 мкг/мл, однако большинство исследователей определяли титр через 6-8 недель после прививки, возможно, это необходимо было проводить позже [58,76,171,172-175]. Полисахаридные вакцины не стимулируют Т-зависимый иммунитет, и, следовательно, Т-клеточная иммунологическая память не формируется, поэтому повторные введения вакцины не оказывают значительного длительного бустерного эффекта. Однако после вакцинации отмечено увеличение клеток, секретирующих гамма-интерферон, т.е. относящихся к Th1, и не выявлено увеличения продукции ИЛ-4 и ИЛ-5 - маркеров Th2. Кроме того, снижался ответ на протеиновые антигены. Клиническая интерпретация этих фактов не ясна [112,176]. Наибольшее увеличение титров отмечено для антител субкласса IgG2. Полисахаридная вакцина индуцирует синтез и IgA, в том числе секреторные IgA2 субклассы. Они синтезируются и у бактерионосителей, но IgA-ответ после вакцинации намного длительнее, чем при инфекции.

У некоторых индивидуумов отмечается сниженный иммунный ответ на отдельные серотипы пневмококка, входящие в вакцину. Это может быть связано с генетическими факторами: с генами, кодирующими синтез тяжелых цепей IgG2(G2m(23) аллотип) и Km легких цепей иммуноглобулинов, а также вариабельностью V-региона, детерминирующего конечную специфичность В-клеток. Этот процесс регулируется и системой HLA [6,177-182].

У детей определенный уровень антител к полисахаридам пневмококка определяется уже с рождения, после 2-х месяцев он снижается, так как это – материнские антитела. При введении первой дозы вакцины в возрасте около 1 года отмечается формирование высокого иммунного ответа к 3, 4, 8, 9N штаммам, средний уровень антител к 1, 2, 7F, 18С, 19F, 25 и низкий титр – к 12, 14, 23, 6А, 6В. Синтезируются все субклассы IgG, но, как и у взрослых, преимущественно IgG2. Введение второй дозы вакцины, как правило, не приводит к увеличению титров антител. Синтез IgA подобен IgG, местная защитная функция антител обусловлена тем, что антитела обоих классов трансфундируют из сыворотки в полость среднего уха и формируют мукозальный иммунитет, защищающий ребенка от отитов [6,183-188].

Конъюгированные вакцины - Т-зависимые антигены. Вакцинный антиген распознается и дезинтегрируется дендритными клетками. После молекулярного процессинга эпитопы в комплексе с антигенами главного комплекса гистосовместимости II класса представляются CD4+ клеткам. Под влиянием интерлейкинов 2 и 4 (ИЛ-2, ИЛ-4) происходит клональная активация Th0 и Th2, последние синтезируют ИЛ-4,5,6, что стимулирует превращение В-клеток в антителопродуцирующие. В результате взаимодействия Т-и В-клеток в герминальном центре происходит дифференцировка В-клеток на клетки памяти и плазматические антителопродуцирующие. После праймирования В-лимфоциты могут функционировать и как антигенпрезентирующие для Т-клеток. Конъюгат является с одной стороны носителем, с другой – адъювантом, и это способствует сильному Т-зависимому ответу даже у детей первых месяцев жизни. В начале иммунного ответа происходит активация В-клеток с низкой степенью аффинности. В течение их пролиферации в герминальном центре гены, кодирующие переменные регионы иммуноглобулинов, подвергаются мутации и, в присутствии антигена происходит селекция высокоаффинных В-клеточных клонов. Это приводит к синтезу высокоаффинных антител. Клетки, синтезирующие низкоаффинные антитела, подвергаются апоптозу в



течение 2-х недель. Клетки, продуцирующие высокоавидные антитела, накапливаются и создают плато через 6-7 недель после вакцинации. Важнейший механизм защиты, создаваемый конъюгированной вакциной, – формирование протеин-специфических Т- и полисахарид-специфических В-клеток памяти, которые позволяют создавать высокую концентрацию высокоавидных антител при контакте с инфекцией [6,26,28,189,190,191]. Введение пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины «Превенар» индуцирует образование функциональных антител к капсулярным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae* серотипов 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F у детей первого года жизни, начиная с 2-х месячного возраста, и формирует полноценный иммунный ответ после серии первичной вакцинации, в возрасте старше 2-х лет - после однократного введения.

Данные о защитном уровне антител варьируют у различных авторов от 0,2 до 0,35 мг/мл. ВОЗ определило титры антител ко всем серотипам выше защитного уровня – 0,35 мкг/мл [46,170]. Помимо уровня специфических Ig G, определяемых с помощью иммуноферментного анализа (ELISA), иммуногенность конъюгированных вакцин оценивают по опсонизирующей активности антител (ОРА). Защитная эффективность вакцины подтверждается уровнем опсонизирующей активности антител не менее 8. При обследовании 212 детей, вакцинированных тремя дозами вакцины, определили, что титр  $\geq 0,15$  мг/мл был у 92% к штаммам пневмококка 6В и 23А, в 100% к 4 типу, 90% к 19F, а у 51% привитых титр к 9V был более 1,0 мг/мл. У маленьких детей защита от инвазивных пневмококковых заболеваний, вызываемых серотипами, содержащимися в вакцине, превышает 90% и сохраняется 2-3 года, хотя считают, что она будет значительно продолжительнее [170,192-196]. Вакцина формирует Т-клеточный, гуморальный ответ, иммунитет слизистых оболочек, что приводит к снижению назофарингеального бактерионосительства [195,197,198,199]. Пять серотипов вакцины «Превенар» включают большую часть антибиотикорезистентных.

### 1.6.3. Иммуногенность полисахаридной и конъюгированной вакцин у лиц с факторами риска развития инвазивных пневмококковых инфекций

Дети с врожденными (тотальными и парциальными) нарушениями антителопродукции, комбинированными дефектами (комбинированная иммунная недостаточность с атаксией–телеангиоэктазией), исходным дефицитом субклассов IgG2 имеют сниженные титры антител по сравнению с здоровыми [29,30]. У детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, имеются материнские антитела к пневмококкам, но в титрах значительно меньших чем у здоровых, несмотря на исходно более высокий уровень общего пула IgG из-за поликлональной активации В-лимфоцитов. ВИЧ-инфицированные дети предрасположены к повторным пневмококковым инфекциям, что определяет важность вакцинации. Несмотря на то, что полисахаридная вакцина Т-независимая, продемонстрирована связь иммунного ответа со стадией инфекции, т.е. исходным числом CD4+ клеток. При снижении числа CD4+ менее 200 клеток в мл ответ на вакцинацию – субоптимальный [30]. Снижение титров до исходного уровня после прививки у ВИЧ-инфицированных происходит быстрее, через 1-3 года, что обуславливает необходимость повторного введения вакцины после первичной вакцинации. Эффективность вакцинации оказалась выше при сочетанном использовании конъюгированной пневмококковой вакцины и полисахаридной на фоне антиретровирусной терапии (зибавудином), в ранней стадии ВИЧ-инфицирования, пока отсутствуют симптомы иммунодефицита. В связи с этим, вакцинацию следует проводить как только поставлен диагноз ВИЧ-инфекции [30,200-207].

Иммунный ответ на вакцинацию против пневмококковой инфекции у детей, перенесших спленэктомию, лучше при ее проведении за 2 недели до операции или начала химиотерапии, а при вакцинации после спленэктомии варьирует, так как у одних пациентов иммунодефицита нет (спленэктомия после травмы), а у других – есть. Защитная эффективность при отсутствии

иммунодефицита составляет 77%, однако опсонизирующая активность антител зависит от срока проведения прививки (через 2 недели выше, чем при вакцинации в 1-7 дни после операции). После прививки целесообразно осуществлять контроль титров антител и, вследствие сохраняющегося высокого риска пневмококковой инфекции, проводить ревакцинацию через 5 лет. У больных с серповидноклеточной анемией как гомозигот (SS), так и гетерозигот (SC) имеет место функциональная аспления и снижение опсонизирующей активности сыворотки, что связано с дефектом классического и альтернативного пути комплемента. После прививки иммунный ответ невысокий и быстро снижается. Ревакцинация через 5 лет переносится хорошо, увеличивает титр антител в 2 и более раз, но через 10-15 месяцев он возвращается к исходному. Планирование и проведение спленэктомии – показание к обязательному введению полисахаридной пневмококковой вакцины даже для тех, кто до 2-х лет был привит конъюгированной вакциной против пневмококка [208-212].

Пациенты с онкогематологией (острый лимфобластный лейкоз, неходжкинская лимфома, болезнь Ходжкина, миелома), привитые до лечения или через 2 года после выхода в ремиссию, имеют титр антител практически, как здоровые дети, поэтому лучшее время вакцинации - до начала терапии, как только установлен диагноз.

Иммунизация пациентов с миеломной болезнью не эффективна, им рекомендуют ежемесячное внутривенное введение специфического иммуноглобулина в дозе 0,42г/кг. При солидных опухолях уровень антител зависит от терапии, при малых и средних дозах цитостатиков сравним со здоровыми, но уже через два года после прививки снижается. Ревакцинация приводит к увеличению титра, но не длительно, даже повторное введение вакцины через 1 год после первого не увеличивает эффективность.

У пациентов с трансплантацией костного мозга, стволовых клеток, печени, сердца достаточный иммунный ответ на вакцинацию против пневмококка отмечен при проведении прививки до пересадки и через 2 года

после трансплантации.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, иммунный ответ на вакцинацию против пневмококковой инфекции несколько ниже, чем у здоровых людей.

У детей с нефротическим синдромом и другими хроническими заболеваниями почек иммунный ответ на первичную вакцинацию обычно адекватный. Приводятся данные о неэффективности иммунизации полисахаридной вакциной у детей с нефротическим синдромом, обусловленным мутацией генов *NPHS2*, *NPHS1* [32,34]. При аутоиммунных заболеваниях антительный ответ на введение полисахаридной вакцины зависит от терапии, активности процесса, общего уровня IgG [6,31,33].

#### 1.6.4.Безопасность и эффективность пневмококковых вакцин

В настоящее время накоплен значительный опыт применения полисахаридной вакцины «Пневмо-23» как за рубежом, так и в России. Изучение реактогенности показало высокую безопасность полисахаридной вакцины. После введения препарата у 30-50% привитых регистрировали местную реакцию в первые три дня. Максимально в первый день, в виде боли, отека, уплотнения, не превышающего 2,5 см. Реакции чаще развиваются у молодых взрослых, у тех, кто имеет исходно высокий титр антител к полисахаридам какого-либо штамма, входящего в вакцину, возможно, за счет предшествующего носительства [112,213,214].

Здоровые дети переносят вакцинацию хорошо, отсутствуют сообщения о развитии тяжелых локальных реакций. У детей не выявлено корреляции между развитием выраженных местных реакций и титром исходных антител, так как в среднем титр антител, видимо, у них существенно ниже. В литературе описана единственная анафилактикоидная реакция у двухлетнего ребенка, прививавшегося перед трансплантацией печени. Ее развитие было связано с высоким титром специфических IgE антител к полисахаридам

пневмококка, которые сформировались в результате предшествующей оккультной бактериемии [215]. Продемонстрирована безопасность сочетанной вакцинации «Пневмо-23» с вакцинами против кори, паротита, гриппа, АДС-М.

Эффективность иммунизации по предупреждению ОРЗ, бронхитов и пневмоний составила 92,8%, сократив заболеваемость в 13,9 раза. Введение вакцин «Пневмо-23» отдельно или в сочетании с гриппозной рекомендовано НИИ фтизиопульмонологии ММА им. Сеченова МЗ РФ для детей с латентными формами туберкулеза, часто болеющих неспецифическими инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних и нижних отделов респираторного тракта. Эффективность вакцинации в организованных коллективах в отношении инвазивных форм пневмококковой инфекции составила 56% - 81%, заболеваемость любыми пневмониями снизилась в 3 раза, острыми бронхитами и ОРЗ в 2 раза, острыми средними отитами и синуситами в 4 раза [20,33,35,37,38,43]. Показано, что применение полисахаридной вакцины у детей с аденоидными разрастаниями 2-3 степени, сопровождающимися кондуктивной тугоухостью, привело в 85% к сокращению вегетаций до 1-2 степени и нормализации слуха в 100% [36]. Иммунизация детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, бронхиальной астмой снизила частоту рецидивов основного заболевания и сенсibilизацию к пневмококку, которая поддерживала инфекционно зависимые обострения бронхиальной астмы [39,40,41,42]. Несмотря на подтвержденную многолетними наблюдениями эффективность и безопасность 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины, неэффективность ее у детей до 2-х лет и некоторых групп риска побудила к созданию новых препаратов.

В России с января 2009г. зарегистрирована пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина «Превенар» (ПКВ7), которая применяется в США с 2000 года для вакцинации детей от 2-х месяцев до 5 лет. В настоящее время включена в десятки иммунизационных программ

более чем в 80 странах мира [50]. На сегодняшний день в международной практике нет четких данных по кратности вакцинации. В большинстве стран, согласно рекомендациям ВОЗ используют 3 дозы в течение первого года жизни, с возраста 6 недель, внутримышечного, с интервалом 4-8 недель, раздельно или одновременно с другими вакцинами при условии, что используются различные шприцы и места инъекций. Вакцинация в возрасте 6 недель, 10 недель и 14 недель так же эффективна, как в возрасте 2 месяцев, 4 месяцев и 6 месяцев. Дополнительная доза, назначаемая после достижения 12 месяцев, может улучшить иммунный ответ и особенно влияет на назофарингеальное носительство. Имеются данные о сопоставимой эффективности схемы «2+1» с «3+1» у детей раннего возраста [240,241,242]. В некоторых странах применяется двукратное введение в младенческом возрасте (например, в возрасте 2 и 4 месяцев) и третьей дозы в возрасте 12-13 месяцев. С октября 2007г. комитет по иммунизационной практике США рекомендует для здоровых детей 24-59 мес. с неполным графиком прививок ПКВ7 ввести 1 дозу; для детей 24-59 мес. с медицинскими показаниями, если ранее введены 3 дозы, ввести -1, если менее 3 доз – ввести 2 с интервалом 8 недель. Альтернативный вариант для детей старше 2-х лет использовать 1 дозу полисахаридной 23-валентной вакцины, если ранее ребенок получил 3 дозы ПКВ7 [31,121,216-219,239].

Результаты анализа массовой вакцинации детей ПКВ7 выявили непредвиденный эпидемиологический и социальный эффект по снижению частоты инвазивных пневмококковых инфекций среди всех возрастных групп. Эффективность указанной вакцины в отношении предотвращения случаев пневмонии любой этиологии у детей первых 2-х лет жизни в США составила – 30-55%. Эффективность вакцинации по предотвращению инвазивных пневмококковых инфекций, вызванных серотипами, представленными в вакцине, оказалась еще выше и составила 92 % [220-225]. Эффективность ПКВ7 против острого среднего отита в Финляндии составила 34% - против бактериологически подтвержденного любого пневмококкового

отита, 57% - против отита, вызванного серотипами вакцины [50]. Наблюдение в США в течение 3,5 лет за детьми, прошедшими иммунизацию, показало, что риск повторного отита уменьшился на 10-26% [226,227,228]. После внедрения ПКВ7 число инвазивных заболеваний, вызываемых пенициллин-резистентными штаммами, у детей в США уменьшилось на 80%. Введение вакцины на 7,3% снижает частоту использования антибиотиков у привитых. В результате иммунизации снижается циркуляция штаммов, входящих в вакцину. Однако поскольку использование конъюгированной вакцины может привести к изменению спектра циркулирующих серотипов пневмококка, вызывающих тяжелые заболевания, в частности 19А, необходимо тщательное наблюдение за этими показателями [229,230,231].

Проведенные клинические исследования в различных регионах мира показали высокий профиль безопасности вакцины Превенар, в том числе у ВИЧ-инфицированных [44,50,232,233]. В Соединенных Штатах Америки при вакцинации более 20 млн. детей не было выявлено значительных нежелательных реакций. У 4,7 % привитых отмечалось развитие отека и болезненности в месте инъекции до 2,5 см и преходящей гипертермии  $\geq 39$  °С. Нет данных об увеличении частоты и тяжести побочных реакций после введения последующих доз. Единственным противопоказанием к иммунизации вакциной ПКВ7 является тяжелая реакция гиперчувствительности при предыдущем введении препарата [169]. Что касается сообщений в средствах массовой информации о смерти в поствакцинальном периоде трех малышей в Голландии (ноябрь 2009 г) и 5 младенцев в Японии (февраль 2011г.), привитых «Превенаром» одновременно с вакцинами против гемофильной инфекции, коклюша, дифтерии и столбняка, необходимо отметить, что в ходе проведенного расследования независимая экспертная комиссия не выявила связи летальных случаев с прививками.

Таким образом, многочисленные клинические исследования,

проведенные в разных странах, доказали эффективность и безопасность пневмококковых вакцин, в том числе конъюгированной. Принимая это во внимание, а также высокую распространенность и серьезную значимость пневмококковой инфекции особенно среди детей раннего возраста, ВОЗ поддерживает приоритетность ее включения во все Национальные программы иммунизации [50].

#### 1.6.5. Сочетанное применение конъюгированной и полисахаридной вакцин

Ограничением конъюгированных пневмококковых вакцин является отсутствие возможности включения большего, чем определенное количество серотипов [235]. Одним из возможных подходов применения вакцин у детей старше 2-х лет с факторами риска инвазивных форм пневмококковой инфекции может быть введение конъюгированной вакцины с целью прайминга иммунной системы с последующим введением 23-валентной полисахаридной вакцины для стимулирования вторичного иммунитета к серотипам, входящим в обе вакцины, а также Т-независимого ответа к входящим только в полисахаридную вакцину. В литературе содержатся противоречивые данные об эффективности сочетанного использования конъюгированных и полисахаридных вакцинных препаратов. Американские авторы описывают хороший иммунный ответ на ревакцинирующую дозу полисахаридной вакцины после 2 введений конъюгированной и, наоборот, на ревакцинирующую дозу конъюгированной после первоначального введения 1 дозы полисахаридной у детей с факторами риска инвазивной инфекции (спленэктомия, ВИЧ), что определило в США разрешение в ряде случаев такого применения вакцин.[236,237]. В исследованиях, проведенных в Англии с привлечением взрослых от 50 до 70 лет, показана низкая иммуногенность ревакцинирующей дозы ППВ23 после 2-х введений ПКВ7, сравнивая по эффекту с однократной иммунизацией конъюгированной вакциной [238]. До настоящего времени в мировой практике окончательно не



решен вопрос о кратности введения пневмококковых вакцин.

Таким образом, недостаток и противоречивость результатов исследований, посвященных сравнительному изучению влияния различных схем вакцинации на заболеваемость наиболее распространенными формами пневмококковой инфекции, носительство и формирование специфического иммунитета у детей групп риска определили цель и задачи настоящей работы.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использован проспективный метод оценки профиля безопасности и клинико-иммунологической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей групп риска. В проспективном исследовании предполагалось изучить безопасность, эффективность, особенности формирования специфического иммунитета, течения вакцинального процесса с использованием комплекса клинико-иммунологических методов исследования с учетом клинических особенностей детей, подлежащих вакцинации.

С этой целью нами разработан Протокол проспективного исследования по иммунопрофилактике вакцинами «Превенар» и «Пневмо-23». Протокол, соответствующий национальному стандарту РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и Федеральному закону Российской Федерации № 61 «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г., одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

### 2.1. Дизайн исследования

Проспективное исследование являлось рандомизированным, открытым, сравнительным на параллельных группах детей обоего пола в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. Отбор пациентов осуществлялся в соответствии с разработанными нами критериями включения и исключения.

#### Критерии включения

- Дети обоего пола, в возрасте от 6 месяцев до 5 лет.

- Наличие у пациентов хотя бы одного из ниже перечисленных факторов риска приобретения инвазивных форм пневмококковой инфекции:
  - а) первичный иммунодефицит;
  - б) бронхолегочная патология;
  - в) врожденные пороки сердца;
  - г) тяжелая неврологическая патология;
  - д) нефротический синдром;
  - е) функциональная или анатомическая аспления;
  - ж) наследственная гемолитическая анемия;
  - з) глубокая недоношенность;
  - и) рождение от ВИЧ-инфицированной женщины;
  - й) постоянное пребывание в закрытых детских учреждениях.

- Наличие подписанного информированного согласия родителей и/ или опекуна.

#### Критерии исключения

Вакцинация должна назначаться в строгом соответствии с критериями включения. В исследование нельзя включать пациентов, у которых имеется что-либо из нижеперечисленного:

- острые инфекционные заболевания, в т.ч. туберкулёз;
- активная фаза хронического вирусного гепатита;
- почечная или печёночная недостаточность;
- злокачественные новообразования;
- хронические заболевания в стадии обострения;
- применение иммуноглобулинов и/или препаратов крови, или их предполагаемое назначение во время исследования;

- наличие у пациента прогрессирующей энцефалопатии с текущими приступами судорог;
- участие в других клинических исследованиях в течение 4 недель перед включением в данное исследование;
- гиперчувствительность к компонентам вакцины;
- тяжёлые осложнения на предшествующие вакцинации;
- уровень CD4+ клеток менее 200 в мкл;
- неспособность родителей (опекуна) понять цели и задачи исследования и/или подписать информированное согласие.

#### Критерии исключения из исследования

- Нарушение Протокола.
- Возникновение у участника исследования заболевания или состояния, указанного в критериях исключения.
- Возникновение нежелательного явления, вынуждающего прекратить проведение вакцинации по графику.
- По желанию родителей/ опекунов.

Для решения поставленных задач уточнялись анамнестические сведения: наличие отклонений в состоянии здоровья, перенесенные заболевания (госпитализация по поводу бактериальных осложнений) в год, предшествующий вакцинации и последующий после законченной иммунизации. Вакцинальный анамнез уточнялся по амбулаторным картам (форма N112), учетным картам профилактических прививок (форма N63) и формам N112-1/у-00 «Медицинская карта ребенка, воспитывающегося в доме ребенка».

Схема исследования и наблюдения состояла из 5-ти визитов, предусматривающих комплекс клинических и лабораторных (микробиологических и серологических) методов обследования в динамике (до вакцинации, через 1, 6 и 12 мес. после вакцинации) (табл. 2.1).

Таблица 2.1

## Схема обследования и наблюдения

Перечень проводимых мероприятий	Визит 1 скрининг	Визит2 <sup>1*2**3***</sup> рандомизация и вакцинация	Визит 3	Визит 4	Визит 5
	день 0 перед вакцинацией	день 10-й после 1-го визита. <b>Вакцинация</b>	день 30-й после вакцинации	день 180-й после законченной вакцинации	день 360-й после законченной вакцинации
Проверка критериев включения	•				
Проверка критериев исключения	•	•	•	•	
Подписание информированного согласия	•				
Проверка противопоказаний для вакцинации		•			
Сбор медицинского анамнеза	•				•
Физикальное обследование с термометрией перед вакцинацией	•	•			
Микробиологическое обследование (мазок с задней стенки глотки на флору)	•		•		
Забор образца крови для серологического исследования	•			•	
<b>Вакцинация</b>		•			
Регистрация поствакцинальных реакций		•	•		

Примечания: 1\* - для первой группы детей, второй визит включал 2 посещения с интервалом 60 дней;

2\*\* - для второй группы – 3 посещения (первые два с интервалом 60 дней, третье – по достижению 2-х летнего возраст;

3\*\*\* - второй визит для третьей группы – одно посещение.

## 2.2.Общая характеристика пациентов

В исследование включено 285 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 5 лет (средний возраст  $1,7 \text{ год} \pm 0,9 \text{ года}$ ) обоего пола с различными отклонениями в состоянии здоровья и факторами риска, предрасполагающими к развитию инвазивных пневмококковых заболеваний, в т.ч. 59 детей постоянно пребывающих в специализированных учреждениях закрытого типа.

Распределение по полу было практически одинаковым и составило: 156 (54,7%) - мальчиков и 129 (45,3%) - девочек. Возрастная структура представлена на рисунке 2.1.

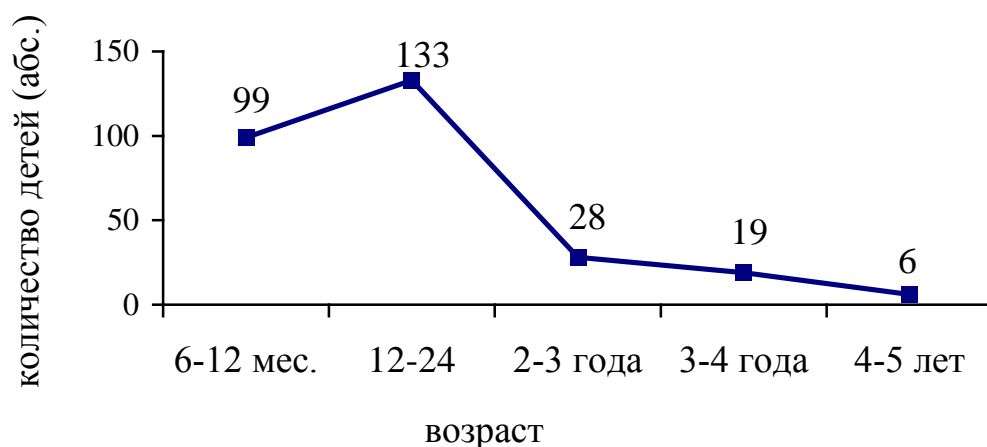


Рисунок 2.1 Возрастная структура детей, включенных в исследование.

В связи с тем, что большинство летальных исходов пневмококковых заболеваний регистрируется у детей младше 2 лет, нам представлялось необходимым детальное изучение вакцинального процесса у данной категории пациентов, что обусловило преобладание пациентов ранней возрастной группы (81,4%).

В течение 2009–2011г.г. в рамках совместных исследований клиники ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии» ФМБА России (директор – академик

РАН и РАМН Р.М. Хаитов, главный врач д.м.н., профессор Н.И.Ильина) отделения иммунопатологии у детей (заведующий отделением – д.м.н., М.Н. Ярцев), микробиологической лаборатории (заведующий лабораторией – д.м.н., профессор А.Д. Черноусов), лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ГУ НИИ вакцин и сывороток РАМН имени И.И. Мечникова (заведующий лабораторией – д.м.н., профессор М.П. Костинов), отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии НИИ детских инфекций ФМБА России, г. Санкт-Петербург (руководитель – д.м.н., профессор С.В. Сидоренко), Городского консультативно-диагностического Центра по специфической иммунопрофилактике (главный врач – д.м.н., профессор И.А. Лешкевич), «Специализированных домов ребенка» № 24 (главный врач - Н.М. Караневская) и № 21 г.Москвы (главный врач – Е.Б. Белкина) проводилось обследование, вакцинация против пневмококковой инфекции и наблюдение за 285 детьми с различными отклонениями в состоянии здоровья.

До включения в исследование все дети вакцинированы в соответствии с Национальным календарем прививок. В результате рандомизации было сформировано 3 группы с привлечением детей, вакцинированных против пневмококковой инфекции. К первой группе были отнесены дети, привитые по универсальной схеме конъюгированной семивалентной вакциной «Превенар» («ПКВ7 2+1») (n=218), ко второй группе - получившие первичную иммунизацию вакциной «Превенар» с последующей ревакцинацией полисахаридной вакциной «Пневмо23» (ППВ23) по схеме «2 ПКВ7+ППВ23» (n=31), к третьей группе (группа сравнения) - однократно вакцинированные «Пневмо-23» (табл.2.2). Первая группа пациентов оказалась наиболее репрезентативной, что обусловлено одной из важнейших задач по изучению профиля безопасности вакцины ПКВ7, впервые появившейся на Российском рынке.

Группы вакцинированных пациентов  
(проспективное исследование)

№ группы	Группа пациентов, вакцинированных по схеме	Общее количество пациентов		Средний возраст (годы)
		N (чел.)	%	
1	«ПКВ7 2+1»	218	76,5	1,1 ± 0,7
2	«2 ПКВ7+ППВ23»	31	10,9	1,8 ± 0,3
3	ППВ23 (ГС)	36	12,6	3,1 ± 0,3
ИТОГО		285	100	1,7 ± 0,9

Исследуемые пациенты были сопоставимы по полу и возрасту (табл.2.3). Представленность сопоставимых групп дала возможность провести сравнительную оценку переносимости вакцинации, способности к выработке защитных антител и длительности их сохранения.

Таблица 2.3

Распределение привитых детей по возрасту и полу в соответствии с применявшейся схемой вакцинации  
(проспективное исследование)

Группа	6-12 мес.	12-24 мес.	2-5 лет	Мальчики	Девочки	Итого
1	96 (44%)	112 (52,4%)	10 (4,9%)	117	101	218
2	3 (9,7%)	21(67,8%)	7(22,6%)	18	13	31
3 (группа сравнения)			36 (100%)	21	15	35
Итого:	99	133	53	156 (54,7%)	129 (45,3%)	285



Отсутствие пациентов моложе 2-х лет в контрольной группе обусловлено ограничением применения пневмококковой полисахаридной вакцины у детей раннего возраста, согласно инструкции к препарату.

Наличие функциональных нарушений и/или патологических процессов со стороны органов и систем накладывает отпечаток на состояние здоровья ребенка в целом и, в том числе, на его иммунную систему. Поэтому оценка структуры преморбидного фона детей, включенных в исследование, имела особую значимость.

Все дети, включенные в исследование, относились к группе высокого риска по развитию тяжелых (инвазивных) форм пневмококковой инфекции. В таблице 2.4 представлены основные факторы риска, предопределившие отбор пациента на вакцинацию.

Наряду с социальными и биологическими факторами риска у всех пациентов имелись отклонения в состоянии здоровья, увеличивающие риск развития ИПИ. На первом месте в структуре заболеваний, пациентов имелись отклонения в состоянии здоровья, увеличивающие риск развития ИПИ. На первом месте в структуре заболеваний, характеризующих преморбидное состояние детей сравниваемых групп, стояла бронхолегочная патология, на втором – психоневрологические заболевания. У большинства пациентов регистрировалась сочетанная патология.

Распределение пациентов в зависимости от преобладающего фактора  
риска  
(проспективное исследование)

Факторы риска	Группы		
	1 (n=218)	2 (n=31)	3 (n=36)
Возраст менее 24 месяцев	208 (95,4%)	24 (77,4%)	
Скученность	59 (27,1%)		
Обусловленные состоянием здоровья пациента			
Хронические болезни органов	55(25,2%)	16 (51,6%)	24 (66,7%)
-повторные обструктивные бронхиты	32	7	14
-бронхиальная астма	19	9	10
-бронхолегочная дисплазия	4		
Психоневрологические заболевания	42 (19,3%)	7 (19,3%)	3(8,3%)
-резидуальные поражения ЦНС	7		
-гидроцефалия с установкой шунта	17	3	
-детский церебральный паралич	11	4	3
-органическое поражение головного мозга	4		
-врожденные пороки развития головного мозга и костей черепа	3		
Первичные иммунодефициты	25 (11,5%)		
-транзиторная младенческая гипоиммуноглобулинемия	17		
-селективная недостаточность IgA	8		
Перинатальный контакт по ВИЧ	20 (9,2%)		
Гемолитические анемии	2 (0,9%)	2 (6,5%)	
Генетические синдромы	18 (8,3%)	1(3,2%)	
Недоношенность 2-3 степени	15 (6,9%)		
ВПС, оперированные	14 (6,4 %)	4 (12,9%)	4 (11,1%)
Муковисцидоз	10 (4,6%)		
Анатомическая аспления	1 (0,5%)		1(2,7%)
Часто болеющие острыми респираторными заболеваниями (более 6 эпизодов в год), без серьезных отклонений в состоянии здоровья	16 (7,3%)	1(3,2%)	4 (11,1%)
Сочетанная патология	198 (90,8%)	27 (87%)	27 (75%)

## 2.3. Методы исследования

Всем детям проводился подробный сбор анамнеза, в том числе по частоте эпизодов ОРИ. Обследование пациентов включало лабораторные методы (клинический анализ крови, общий анализ мочи); части пациентов проведено микробиологическое обследование (бактериологические посевы на флору и чувствительность микроорганизмов к антибиотикам со слизистой зева, миндалин, носа); иммунологические (серологическое исследование для определения исходного специфического иммунитета против *Streptococcus pneumoniae* до вакцинации с последующим контролем после иммунизации препаратами «Превенар» и «Пневмо-23»).

### 2.3.1. Микробиологические методы исследования

Для оценки распространенности *Streptococcus pneumoniae* и определения антибактериальной чувствительности у детей из группы риска, мы провели микробиологическое исследование мазков из носоглотки. Забор материала производился рабочей частью стерильного одноразового аппликатора (STARSTED, Италия) с задней стенки глотки, крипт миндалин и носовых ходов до и после проведения иммунизации препаратом «Превенар» (через 6 месяцев после первичной вакцинации). После забора материала аппликатор помещали в стерильную одноразовую пробирку, в которой материал доставлялся в микробиологическую лабораторию ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии» ФМБА России (заведующий лабораторией доктор медицинских наук А.Д. Черноусов). Идентификация микроорганизмов и определение антибиотикорезистентности проводилась с помощью автоматического анализатора («Becton Dickinson», США). У выделенных штаммов определялась чувствительность к следующим группам антибиотиков:  $\beta$ -лактамам (оксациллину, амоксицилину, цефокситину, цефоперазону), макролидам (эритромицину, кларитромицину), линкосамидам (клиндамицину), ванкомицину, тетрациклинам

(доксциклину), фторхинолонам (ципрофлоксацину). Забор материала со слизистой носоглотки проводился в период отсутствия острого заболевания.

### 2.3.2. Определение капсульных серотипов пневмококка методом мультикомплексной ПЦР

С целью оценки актуального серотипового пейзажа пневмококков в детской популяции и обоснования проведения последующей иммунизации проводилось серотипирование выделенных штаммов *Streptococcus pneumoniae* в лаборатории отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии НИИ детских инфекций ФМБА России, г. Санкт-Петербург (руководитель – д.м.н., профессор С.В. Сидоренко) с помощью мультикомплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) (амплификатор IQ5, производство «Bio-Rad»). Все штаммы были серотипированы, согласно общепринятой методике с использованием Pneumotest panel (Statens Seruminstitut, Копенгаген, Дания).

### 2.3.3. Метод определения IgG-антиел к антигенам вакцины «Пневмо 23» и «Превенар»

В работе использовали метод иммуноферментного анализа на твердофазном носителе. Планшеты разборные для ИФА, производства ВНИИ «Медполимер» (Москва), сорбировали вакцинами «Пневмо-23» («Авентис Пастер», Франция) и «Превенар» («Пфайзер», Австрия, серия 075322 годен до 10.2011 г.). Для сорбции пластин одну дозу вакцины (0,5 мл) разводили фосфатно-солевым буферным раствором (ФСБ) до объема 50 мл. Десять планшетов сорбировали раствором АГ (100 мкл в лунку) в течение 16 часов при + 4°C. Затем содержимое лунок вытряхивали, лунки отмывали однократным ФСБ с твином 3 раза. После чего в лунки вносили в дублях рабочие растворы анализируемых сывороток по 100 мкл в лунку. Рабочее

разведение сывороток составляло для «Пневмо-23» - 1:100, для «Превенар» - 1:50. В качестве контроля использовали пул сывороток 100 клинически здоровых людей в том же разведении. Реакция сывороток с иммуносорбентом (антигеном на полистироле) продолжалась 60 минут при 20 - 22°C. Затем содержимое лунок встряхивали, лунки промывали 3 раза ФСБ с твином. Следующий этап постановки ИФА состоял в реакции антител, прореагировавших с антигеном, с конъюгатом. В качестве конъюгата использовали антитела кроличьи против IgG человека, меченные пероксидазой (производство ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи). Содержимое ампулы доводили стабилизирующим раствором до 5 мл. Использовали рабочее разведение 1:400. Рабочий раствор конъюгата в объеме 100 мкл/лунка разливали в лунки планшетов и выдерживали 30 минут при 20 – 22 °С для реакции IgG-антител, прореагировавших с антигеном, с анти-IgG конъюгата. После этого лунки трехкратно отмывали ФСБ с твином от не прореагировавшего конъюгата. Затем вносили в каждую лунку планшета по 100 мкл индикаторного раствора, основой которого является хромоген – тетраметилбензидин фирмы «Merck» (Германия) и выдерживали в темном месте при комнатной температуре в течение 20 минут. После этого реакцию останавливали добавлением в каждую лунку по 50 мкл 0,9 моль/л серной кислоты. Затем проводили измерение результатов анализа на энзиметре при  $\lambda=450$  нм. Полученные результаты в величинах оптической плотности переводили в условные единицы с помощью формулы (1.1):

$$\frac{ОП_{ан}}{ОП_{к-} + 0,25} \times 100, \quad (2.1)$$

где  $ОП_{ан}$  – оптическая плотность анализируемой сыворотки,

$ОП_{к-}$  - оптическая плотность отрицательного контроля.

Условное распределение уровней антител: менее 40 у.е. – низкий, 40 – 100 у.е. – средний; более 100 у.е. – высокий.

## 2.4. Характеристика использованных вакцин и схем иммунизации

В нашем исследовании проведена вакцинация против пневмококковой инфекции препаратами «Превенар» («Пфайзер», Австрия) и «Пневмо-23» («Санофи Пастер», Франция) 285 детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с различными отклонениями в состоянии здоровья. Вакцинация проводилась с согласия родителей и/или опекунов после подписания двух экземпляров Информированного согласия (приложение №1) в соответствии с Законом об иммунопрофилактике.

В первой группе пациентов иммунизация проводилась исключительно 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной («Превенар»). Первичный вакцинальный комплекс состоял из 2 введений препарата с интервалом 45 – 60 дней. Последующая бустеризация проводилась через 6-12 месяцев после первичного вакцинального комплекса. Дети старше 2 лет прививались однократно. У 87 детей вакцинация «Превенаром» проводилась одновременно с другими препаратами «Национального календаря профилактических прививок», за исключением БЦЖ-М.

Во второй группе дети получали первичную иммунизацию ПКВ7 (двукратно с интервалом 45-60 дней) с последующей бустеризацией в возрасте 24 месяцев и старше полисахаридной пневмококковой вакциной «Пневмо-23».

Дети контрольной группы однократно вакцинировались препаратом «Пневмо-23» без первичного вакцинального комплекса.

Способ введения препаратов определялся возрастом ребенка. Детям, не достигшим 2-х летнего возраста, вакцины вводились внутримышечно в верхнюю треть переднелатеральной поверхности бедра в объеме 0,5 мл, детям с 2 до 5 лет – в дельтовидную мышцу.

В работе использованы коммерческие серии вакцин: «Превенар» - 75322, срок годности до 10.2011г.; «Пневмо-23» - E0675-1, сроком годности

до 07.2011. Вакцинация проводилась в соответствии с инструкцией к каждому препарату.

## 2.5.Методы оценки безопасности вакцинации

Безопасность вакцинации оценивали по характеру течения поствакцинального периода. С этой целью нами регистрировались все неблагоприятные события в течение 4-х недель после иммунизации, включая легкие нежелательные реакции и присоединение интеркуррентных заболеваний. в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами 3.3.2342-08 – «Обеспечение безопасности иммунизации» и методическими указаниями 3.3.1879-04 – «Расследование поствакцинальных осложнений». К легким нежелательным реакциям относили общие симптомы в виде подъема температуры тела, нарушения сна и аппетита, и местные (локальные), такие как болезненные ощущения, гиперемию, уплотнение или отек в месте инъекции.

Болезненность оценивали по субъективным ощущениям как отсутствие – 0 баллов, слабая – 1 балл, средней степени выраженности – 2 балла, выраженная – 3 балла.

При отсутствии неблагоприятных событий в течении 4 недель после иммунизации течение поствакцинального периода оценивали как «бессимптомное».

## 2.6.Методы оценки эффективности вакцинации

За всеми вакцинированными детьми проводилось катamnестическое наблюдение в течение 12 и более месяцев, что позволило оценить влияние вакцинации на заболеваемость, обусловленную пневмококковой инфекцией.

Для оценки клинико-эпидемиологической эффективности применяемых схем вакцинации в группах сравнения анализировались анамнестические данные: число эпизодов ОРЗ, острых средних отитов и внебольничных пневмоний, как наиболее распространенных в детской популяции форм пневмококковой инфекции за предыдущий год и через год после вакцинации.

Для оценки профилактической эффективности вакцинации использовался коэффициент эффективности (КЭ), который рассчитывался исходя из разницы числа заболеваний до вакцинации и числа заболеваний после вакцинации [47].

$$КЭ = \frac{(\text{число заболеваний до вакцинации} - \text{число заболеваний после вакцинации}) \times 100}{\text{число заболеваний до вакцинации}}$$

КЭ считался высоким, если приближался к 100 %.

Для оценки качества профилактических мероприятий (специфической профилактики) применялся инфекционный индекс (ИИ), определяемый как соотношение суммы всех случаев заболевания в течение года к возрасту [48]. В норме ИИ составляет 0,2 - 0,3.

## 2.7. Методы статистической обработки полученных данных

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программы SPSS 16.0. Для переменных с количественными данными приводили в качестве описательной статистики медиану и 25; 75 перцентили. Изменения параметров в группах и между ними анализировались для последовательных данных по критерию Стьюдента для парных выборок. При отсутствии признаков нормального распределения, с помощью непараметрических критериев (Пирсона, Вилкоксона, Мак-Нимара, тесту Фишера). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ , так как эта величина является стандартным уровнем статистической значимости).



### ГЛАВА 3. БАКТЕРИОНОСИТЕЛЬСТВО *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* У ДЕТЕЙ ГРУПП РИСКА. ВОЗМОЖНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ.

#### 3.1 Распространенность бактерионосительства *Streptococcus pneumoniae* у детей из закрытого коллектива

Для установления распространенности носительства *Streptococcus pneumoniae* и оценки актуального серопейзажа штаммов, циркулирующих в закрытом детском коллективе, 59 пациентам в возрасте от 2 месяцев до 4 лет из специализированных детских учреждений закрытого типа (табл. 3.1) проведено микробиологическое исследование мазков из зева с определением серотипов и чувствительности к антибиотикам. Забор материала со слизистой носоглотки проводился в период отсутствия острого заболевания у пациента, что позволило трактовать результаты микробиологического исследования как бактерионосительство.

Таблица 3.1

Общая характеристика обследованных детей из специализированных детских учреждений круглогодичного пребывания г. Москвы, абс.(%), n=59

показатели	
Средний возраст, годы, $M \pm m$	1,2 $\pm$ 0,7
пол, абс.,(%)	
• мальчики	37 (62,7)
• девочки	22 (37,3)
преморбидное состояние, абс.,(%)	
резидуальные поражения ЦНС	25 (42,4)
гидроцефалия с установкой шунта	5 (8,5)
детский церебральный паралич	4 (6,8)
органическое поражение головного мозга	4 (6,8)
врожденные пороки развития головного мозга и костей	3 (5)
Синдром Дауна	18 (30,5)
сочетанная патология	56 (94,9)
количество детей, имевших в анамнезе 6 и более эпизодов ОРИ	39 (66,1)

Среди обследованных детей преобладали мальчики (62,7%). Большинство пациентов имели сочетанную патологию (94,9 %) и страдали повторными инфекциями дыхательных путей, ЛОР–органов (66,1%).

Спектр микроорганизмов, выявленных при бактериологическом обследовании верхних дыхательных путей, представлен в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Результаты бактериологического исследования у детей, постоянно пребывающих в закрытом коллективе, %, (абс)

Выделенный микроорганизм	Процент числа носителей (n=59)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	23,7 ± 5,5 (14)
<i>Streptococcus parasangius</i>	3,4 ± 2,4 (2)
<i>Streptococcus sangius</i>	8,5 ± 3,6 (5)
<i>Streptococcus mitis</i>	16,9 ± 4,9 (10)
<i>Streptococcus intermedius</i>	20,3 ± 5,2 (11)
<i>Streptococcus crista</i>	1,7 ± 1,7 (1)
<i>Streptococcus constellatus</i>	5,1 ± 2,9 (3)
<i>Streptococcus vestibularis</i>	3,4 ± 2,4 (2)
<i>Streptococcus oralis</i>	3,4 ± 2,4 (2)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8,5 ± 3,6 (5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	28,8 ± 5,9 (17)
<i>Candida albicans</i>	55,9 ± 6,5 (33)
Другие микроорганизмы	10,2 ± 3,9 (6)

У обследованных детей, со слизистой носоглотки чаще всего выделялся золотистый стафилококк (28,8%), грибы рода *Candida* (55,9%) и различные виды стрептококков. У 14 детей обнаружен пневмококк.

По полученным результатам распространенность бактерионосительства *Streptococcus pneumoniae* среди детей, постоянно пребывающих в закрытом коллективе, составила 23,7% (n=14), что не противоречит литературным данным [1,2,6,46]. У большинства обследованных отмечались сочетанные формы носительства пневмококка с золотистым стафилококком и грибами рода *Candida*, что проиллюстрировано на рисунке 3.1.

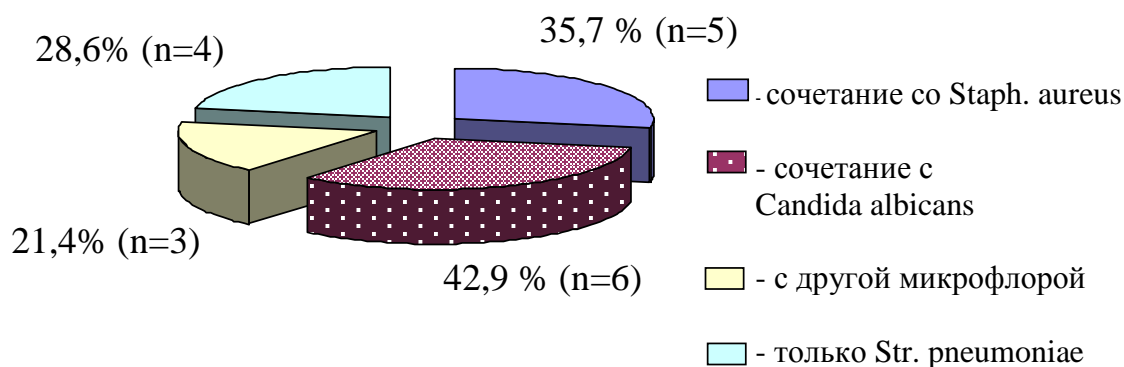


Рисунок 3.1. Частота сочетанных форм бактерионосительства *Streptococcus pneumoniae* у детей из закрытого коллектива (n=59).

У девочек бактерионосительство *Streptococcus pneumoniae* выявлялось в 3 раза чаще 40,9 % (n=9) чем у мальчиков 13,5 % (n=5).

Среди детей–бактерионосителей пневмококка большинство имели тяжелую патологию ЦНС 64,9 % (n=9) в сочетании с пороками развития сердца, почек, гипотиреозом. Характеристика заболеваемости респираторными инфекциями в данной группе детей приведена в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Характеристика заболеваемости респираторными инфекциями у детей с выявленным бактерионосительством *Streptococcus pneumoniae*

Имели в анамнезе	n=14
до 6 эпизодов ОРВИ	8 (57%)
более 6 эпизодов ОРВИ	6 (43%)
рецидивирующий обструктивный бронхит	6 (43%)
острый средний отит	5 (35,7%)
пневмонию	4 (28,5%)

13 (92,8%) из 14 пациентов данной группы получали

антибактериальную терапию по поводу инфекций дыхательных путей. Шестеро детей получали лечение антибиотиками более 4 раз. У наблюдаемых детей по частоте применения среди антибиотиков лидировали макролиды и цефалоспорины 3 поколения.

### 3.2. Характеристика антибиотикорезистентности и пейзажа серотипов выделенных штаммов *Streptococcus pneumoniae*

Анализ антибиотикорезистентности штаммов пневмококка, выделенных от детей-носителей из закрытого коллектива, показал наличие устойчивости к различным группам антибиотиков в 92,8 % случаев (n=13). Структура устойчивости к антибиотикам выделенных штаммов *Streptococcus pneumoniae* представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Характеристика антибиотикорезистентности штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от детей из закрытого коллектива (n=14)

антибиотик	чувствительные	умеренно резистентные	резистентные
амоксиклав	13 (92,9%)	1 (7,1 %)	
цефотаксим	3 (21,4%)	4 (28,6%)	7 (50%)
цефоперазон	8 (57,1%)	5 (35,7%)	1 (7,1%)
эритромицин	2 (14,3%)	1 (7,1 %)	10 (71,4%)
клиндамицин	5 (35,7%)	1 (7,1 %)	8 (57,1%)
доксциклин	6 (42,9%)	4 (28,6%)	4 (28,6%)
ванкомицин	14 (100%)		
левофлоксацин	7 (50%)	6 (42,9%)	1 (7,1%)

\*p < 0,05

Данные, приведенные в таблице 3.4, свидетельствуют, что при отсутствии пенициллинрезистентных штаммов достаточно высок удельный

вес штаммов, устойчивых к макролидам (71,4%), линкосамидам (57,1%) и цефалоспорином 3 поколения (50%). В популяции штаммов пневмококка, выделенных от носителей, также можно отметить развитие устойчивости к доксициклину (28,6%). Все выделенные штаммы оказались чувствительны к ванкомицину (100%), что, вероятнее всего, связано с ограниченным применением данной группы антибактериальных препаратов в широкой педиатрической практике.

У 9 детей (64,2%) были выделены полирезистентные штаммы *Streptococcus pneumoniae*. Высокая частота резистентности пневмококка к макролидам и цефалоспорином 3 поколения объяснима широким применением антибиотиков перечисленных групп в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта у детей с неблагоприятным преморбидным фоном.

Среди прочих микроорганизмов, выделенных от детей из закрытого коллектива, высокой частотой устойчивости к антибактериальным препаратам характеризовался *Staphylococcus aureus* 86,7 % (n=13).

Высокая распространенность антибиотикорезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae* среди детей, наиболее подверженных ИПИ, подтверждает целесообразность вакцинопрофилактики.

Для обоснования проведения последующей иммунизации мы исследовали серогрупповой состав штаммов пневмококка, полученных от детей-бактерионосителей из специализированных учреждений закрытого типа г.Москвы. Все выделенные штаммы пневмококка (n=14) были серотипированы на базе лаборатории отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии НИИ детских инфекций ФМБА России, г. Санкт-Петербург (руководитель – д.м.н., профессор С.В. Сидоренко) с помощью мультикомплексной ПЦР. Частота выявления серотипов пневмококка представлена на рисунке 3.2.

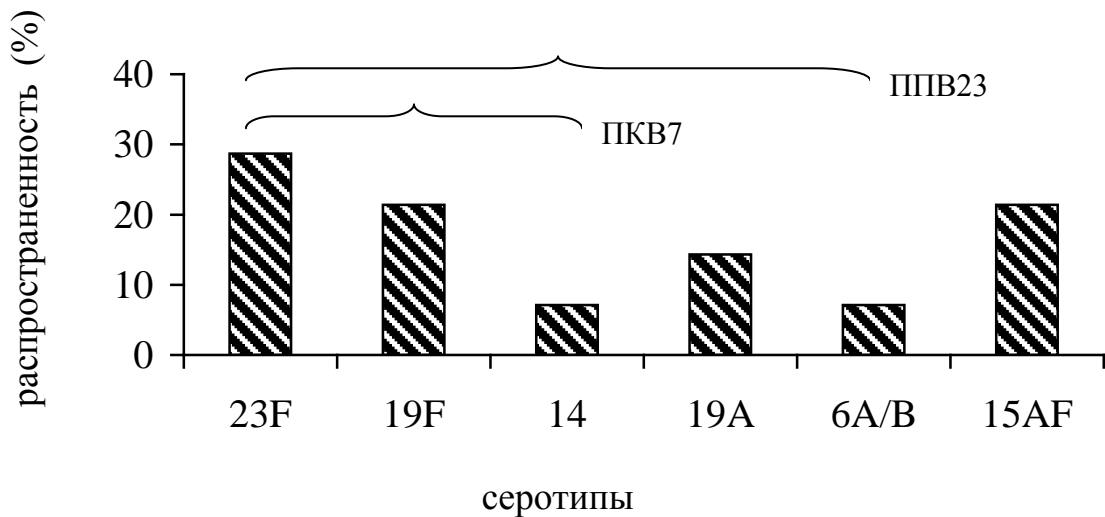


Рисунок 3.2. Распределение серотипов пневмококка по частоте выявления у детей-бактерионосителей из специализированных детских учреждений закрытого типа г. Москвы (n=14).

Анализируя серогрупповой состав штаммов, выделенных при носительстве, следует отметить доминирующую роль серотипов 23F (28,65%), 15AF (21,4%) и 19F(21,4%), на совокупную долю которых пришлось около 60% всех типированных штаммов. Доля серотипов, представленных в ПКВ7 (F23, F19,14), составила более 50%. Практически все выделенные штаммы, за исключением 15AF, входили в состав ППВ23. Несмотря на то, что полисахаридная вакцина обеспечивает более полное покрытие по выделенным серотипам, ее применение у детей раннего возраста ограничено из-за низкой иммуногенности.

Полученные данные обосновывают необходимость и целесообразность иммунизации против пневмококковой инфекции у детей группы риска.

### 3.3 Влияние первичной иммунизации ПКВ 7 на бактерионосительство *Streptococcus pneumoniae* у детей из закрытого коллектива

При первом визите, вне острых проявлений ОРЗ, микробиологически обследованы 59 детей, постоянно пребывающих в специализированном

учреждении закрытого типа. По результатам проведенного обследования уровень носительства в общей выборке детей из ДР составил 23,7 % (n = 14).

Повторные исследования проводились всем детям в той же группе пациентов (n=59) через 6 мес. после первичной иммунизации ПКВ7. В ходе первичной иммунизации вводилось 2 дозы ПКВ7 с интервалом от 45 до 60 дней.

В таблице 3.5 представлены данные, демонстрирующие влияние вакцинации 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной на уровень носительства в группе детей из ДР.

Таблица 3.5

Динамика уровня носительства *Streptococcus pneumoniae*, у детей из закрытых коллективов, привитых ПКВ 7 (n=59)

До вакцинации		Через 6 месяцев после первичной иммунизации		Критерий
количество детей без высева <i>S. pneumoniae</i>	количество бактерионосителей <i>S. pneumoniae</i>	количество детей без высева <i>S. pneumoniae</i>	количество бактерионосителей <i>S. pneumoniae</i>	
45 (76,3%)	14 (23,7 %)	46 (78%)	13 (22%)	Мак-Нимара $p > 0,5$

После первичной иммунизации ПКВ7 уровень бактерионосительства *S. pneumoniae* уменьшился лишь на 1,7% и составил 22% (n=13). Различия в группах до и после вакцинации статистически не значимы, что позволяет сделать вывод об отсутствии влияния первичной иммунизации ПКВ7 на назофарингеальное носительство *Streptococcus pneumoniae* в исследуемой популяции детей.

Из числа детей с положительным результатом микробиологического исследования при первом визите (n=14) более половины (n=8, 57,1%) продолжали выделять пневмококк через 6 месяцев после вакцинации ПКВ7.

Для более достоверной оценки влияния иммунизации ПКВ7 на бактерионосительство *Streptococcus pneumoniae* мы проводили серотипирование штаммов, полученных от носителей через 6 месяцев после первичного вакцинального комплекса.

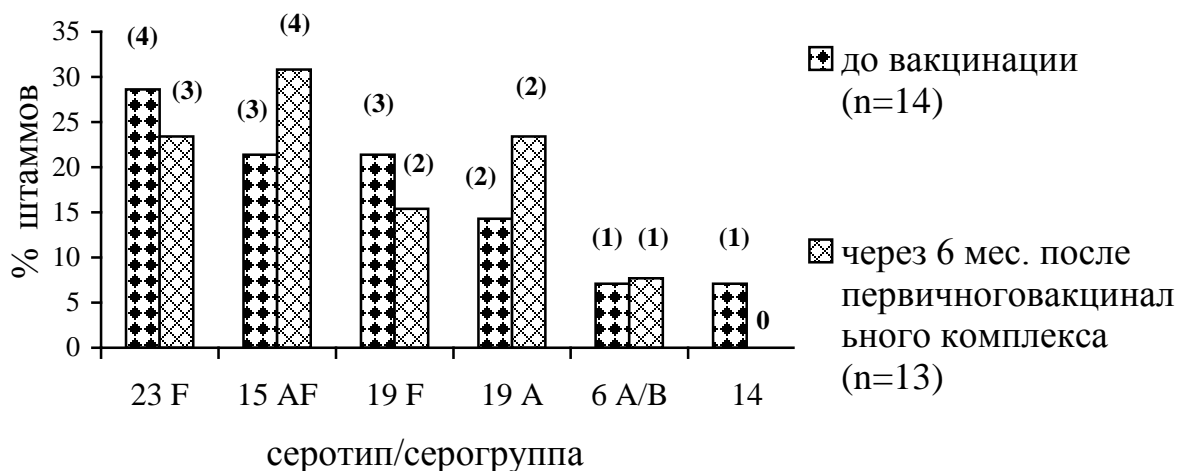


Рисунок 3.3. Распределение серотипов пневмококка по частоте выявления до и после первичной иммунизации ПКВ 7.

Примечание. В скобках указано абсолютное количество серотипов.

Как видно из рисунка 3.3, после первичной иммунизации ПКВ7 статистически значимого изменения серопейзажа пневмококков, циркулирующих у детей в закрытом коллективе г. Москвы, не произошло. Отмечено небольшое снижение частоты выявления вакцинассоциированных штаммов (23F – с 28,6 % до 23,1%; 19F – с 21,4% до 15,4%, 14 – с 7,1% до 0) на фоне увеличения доли серотипов, не представленных в ПКВ 7 (15 AF – с 21,4% до 30,8%; 19A – с 14,3% до 23,1%). Частота носительства серотипа 6 A/B оставалась на довакцинальном уровне (7,1 – 7,7%).



Сравнительный анализ частоты носительства и распределения серотипов пневмококка на довакцинальном и поствакцинальном этапах, позволил нам сделать вывод об отсутствии значимого влияния первичной иммунизации ПКВ7 на распространенность бактерионосительства *Streptococcus pneumoniae* в закрытом коллективе детей. Полученные результаты не противоречат литературным данным, указывающим на необходимость введения бустерной дозы ПКВ 7 для предотвращения назофарингеального носительства *Streptococcus pneumoniae* [6,193,197].

## ГЛАВА 4. АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ГРУПП РИСКА

### 4.1. Сравнительная оценка безопасности исследуемых схем иммунизации пневмококковыми вакцинами у детей групп риска

Одним из важнейших факторов, влияющих на охват вакцинацией и успешность иммунопрофилактических мероприятий, является профиль безопасности применяемых вакцинных препаратов. С целью сравнительного анализа безопасности различных схем иммунизации с использованием конъюгированной и полисахаридной пневмококковых вакцин нами проведена оценка течения поствакцинального периода у детей групп риска.

Представленные на рисунке 4.1 данные показывают хорошую переносимость исследуемых схем иммунизации. По нашим наблюдениям, у большинства привитых в каждой группе поствакцинальный период протекал бессимптомно (в 1 группе – у 186 детей из 218 (85,3%), во 2 – у 28 из 31 (90,3%), в группе сравнения – у 34 из 36 (94,4%)). Среди детей, привитых исключительно ПКВ7, нежелательные явления регистрировались достоверно чаще (14,6%) по сравнению с контрольной группой (5,6%) ( $p < 0,05$ ). У пациентов, для иммунизации которых применялась комбинированная схема, частота нежелательных реакций в поствакцинальном периоде статистически значимо не отличалась от показателей в группе сравнения и составила 9,7% ( $n=3$ ).

Обычные общие вакцинальные реакции в виде лихорадки и умеренных симптомов интоксикации развивались у 6,4% привитых ПКВ 7, и на их долю приходилось от 43,8% ( $n=10$ ) до 66,7% ( $n=2$ ) всех нежелательных явлений поствакцинального периода в первой и второй группах наблюдения соответственно. 4 детям, у которых отмечалось повышение температуры тела

до 39°C после введения ПКВ7, бустеризация проводилась ППВ23 по достижению 2-х летнего возраста.

Частота местных реакций в исследуемых группах достоверно не отличалась и составила 4,6%(n=10) в 1 гр.; 3,2% (n=1) во 2 гр.; 2,8 %(n=1) в 3 гр.;( $\phi^1=0,09$ ;  $\phi^2=0,56$   $p > 0,05$ ).

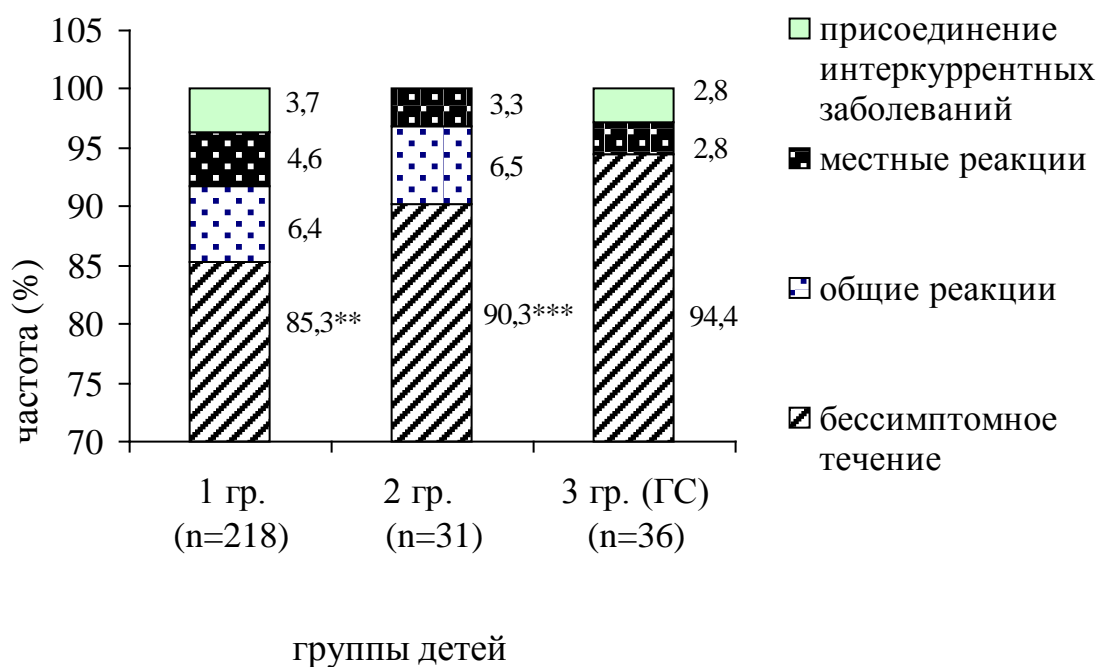


Рисунок 4.1. Характеристика течения поствакцинального периода в сравниваемых группах детей (%).

Примечания:

\* достоверность различий оценивалась по критерию Фишера;

\*\* достоверность различий показателей в группе привитых ПКВ7 по сравнению с привитыми ППВ23 –  $\phi = 1,72$ ;  $p < 0,05$ ;

\*\*\* достоверность различий показателей в группе привитых ПКВ7 + ППВ23 по сравнению с привитыми ППВ23 -  $\phi = 0,2$ ;  $p > 0,05$ .

В поствакцинальном периоде (30 дней) различные инфекционные и соматические заболевания отмечены у 10 детей: у 8 из группы, привитых ПКВ7, и у 2 – однократно иммунизированных ППВ23 (ГС). Частота интеркуррентных заболеваний в обеих группах статистически значимо не различалась и составила в первой группе - 3,7 %, в группе сравнения –

5,6%;( $\phi=0,506$ ;  $p > 0,05$ ). У 6 детей, привитых ПКВ7, в течение 10 дней после вакцинации была диагностирована острая респираторная инфекция, у 1 - рецидив гнойного отита и еще у одного – обострение хронического аденоидита. В группе однократно иммунизированных ППВ23 у 2 детей развился обструктивный бронхит в течение 30 дней после вакцинации.

Серьезных нежелательных явлений при использовании исследуемых схем иммунизации против пневмококковой инфекции у детей групп риска не зарегистрировано.

#### 4.2.Безопасность вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной у детей групп риска

Поскольку нежелательные реакции чаще регистрировались в группе детей, иммунизированных конъюгированной вакциной, нами проведен детальный анализ клинических проявлений поствакцинального периода ПКВ7. Нежелательные явления в виде лихорадки, умеренных симптомов интоксикации, локальной гиперемии, отека и болезненности отмечались в поствакцинальном периоде ПКВ7 у 24 детей (11%). У пациентов старше 3-х лет в ходе первичной вакцинации чаще чем у детей до 2-х лет наблюдалась болезненность в месте инъекции (20% и 2,04% соответственно,  $p < 0,05$ ). Частота общих и местных (гиперемия, отек) реакций в представленных возрастных группах статистически значимо не различалась (табл. 3.11).

Сильную вакцинальную реакцию с подъемом температуры тела до 40°C в течение первых 2 суток после иммунизации мы наблюдали у одной девочки 4 лет (0,4%).

Таблица 4.1

Частота нежелательных реакций в поствакцинальном периоде у детей, иммунизированных ПКВ7, в различных возрастных группах. (n=218)

Возрастные группы	Температура, % (абс)	Гиперемия, % (абс)	Отек (уплотнение), % (абс)	Локальная болезненность, % (абс)
6-12 мес. (n=96)	5,2 (5)	3,1 (3)	1,1 (1)	0
12-24 мес. (n=112)	6,2 (7)	4,5 (5)	2,7 (3)	1,8 (2)
2-5 лет (n=10)	20 (2)	10 (1)	10 (1)	20 (2)*

Примечание.\* По сравнению с показателем в возрастной группе 12-24 месяцев - $p < 0,05$ .

Выраженность местных проявлений у детей первого года жизни была меньшей, чем у детей старшего возраста (табл. 4.2). Сильных местных реакций у привитых ПКВ7 не наблюдалось.

Таблица 4.2

Выраженность общих и местных реакций в течение первых суток после введения вакцины в различных возрастных группах (n=218)

Возрастные группы	Температура, °С	Гиперемия, мм	Отек (уплотнение), мм	Локальная болезненность, баллы
6-12 мес. (n=96)	$36,9 \pm 0,24$	$18,2 \pm 2,5$	$18,9 \pm 2,4$	$1,1 \pm 0,08$
12-24 мес. (n=112)	$37 \pm 0,36$	$24,9 \pm 2,9$	$25,8 \pm 3,6$	$1,6 \pm 0,05$
2-5 лет (n=10)	$37,8 \pm 1,2$	$34,3 \pm 2,8^*$	$36,5 \pm 2,9^*$	$2,0 \pm 0,6$

Примечание.\* $p < 0,05$  – по сравнению с показателем в возрастной группе 6-12 месяцев.

Гипертермия купировалась к концу 2 суток без последствий для здоровья. Общие реакции средней и слабой силы зафиксированы у 13 детей (5,9%). Максимальная выраженность симптомов отмечалась в первые сутки, к 4 дню наблюдения жалобы и лихорадка исчезали (рис. 4.2.). После 5-го дня наблюдений подъем температуры тела отмечался только у детей с присоединившимися интеркуррентными инфекциями. Нарастание местных реакций отмечалось ко 2 дню после иммунизации с последующим угасанием к 5 – 7 суткам наблюдения (рис. 4.2).

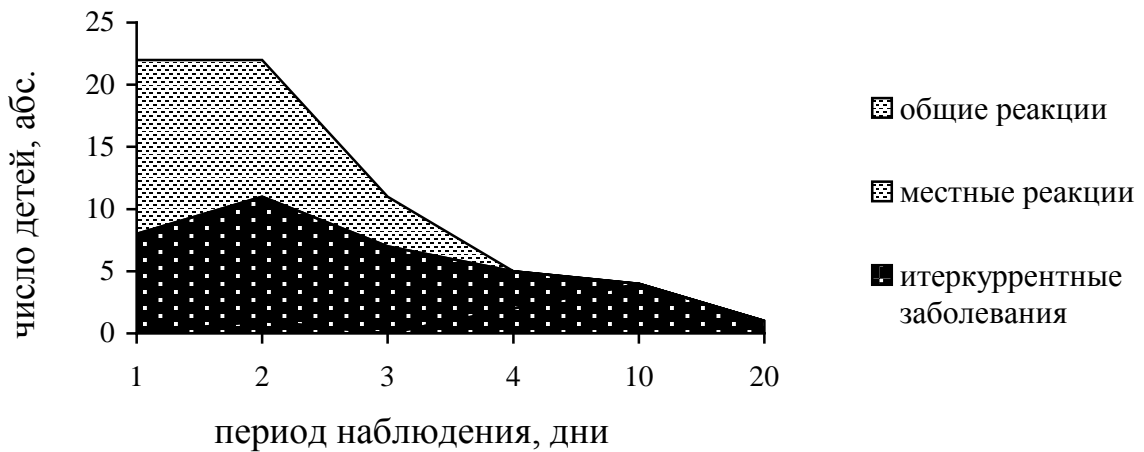


Рисунок 4.2. Динамика нежелательных реакций в поствакцинальном периоде у детей, привитых ПКВ7

Всем детям, у которых регистрировались нежелательные реакции в поствакцинальном периоде, препарат вводили как моновакцину. Серьезных нежелательных явлений в поствакцинальном периоде ПКВ7 не наблюдалось.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой безопасности и хорошей переносимости исследуемых нами иммунобиологических препаратов и схем вакцинации против пневмококковой инфекции у детей групп риска. Несмотря на то, что при первичной иммунизации конъюгированным вакцинным препаратом нежелательные реакции в поствакцинальном периоде регистрировались

чаще, все они были кратковременными и не требовали медикаментозной терапии.

#### 4.3. Иммунологическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей групп риска

Нами проведен анализ иммунологической эффективности следующих схем иммунизации: 1) первичный вакцинальный комплекс – ПКВ7 двукратно с интервалом 45-60 дней, бустеризация - ПКВ7 через 6-12 месяцев; 2) первичный вакцинальный комплекс - ПКВ7 двукратно с интервалом 45-60 дней, бустеризация – ППВ23 по достижению 2-х летнего возраста, не ранее чем через 2 месяца после последнего введения ПКВ7, 3) однократная иммунизация ППВ23 без первичного вакцинального комплекса (группа сравнения).

К сожалению, отсутствие сертифицированных в России тест-систем для определения специфических IgG-антител к каждому серотипу и опсонизирующей активности антител ограничило наши возможности в проведении общепринятых методов исследования. Для оценки иммунологической эффективности мы определяли специфические IgG-антитела к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae* с помощью ИФА до и через 6 месяцев после иммунизации препаратами «Превенар» и «Пневмо-23».

Уровень анти-SPP IgG-антител в динамике контролировался у всех детей, включенных в исследование (n=285). Медиана уровня специфических антител у обследованных детей до вакцинации составила 58,8 (20,6;165,6) у.е. Средний геометрический титр анти-SPP IgG-антител до вакцинации во всех группах существенно не различался (табл. 4.3).

Гендерные особенности и преморбидный фон не влияли на исходный уровень противопневмококковых антител в исследуемой популяции детей. Однако, у детей с первичным иммунодефицитом и перинатальным контактом

по ВИЧ отмечен более низкий уровень анти-SPP IgG-антител до вакцинации ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4.3

Исходный уровень анти-SPP IgG антител у обследованных детей в зависимости от пола и преморбидного состояния

Группы детей	Медиана исходного уровня анти-SPP IgG антител (min; max), У.Е.
• мальчики (n=156)	56,9 (28,3;165,6)
• девочки (n=129)	50,6 (29,7;121,2)
Хронические болезни органов дыхания (n=95)	64,6 (27,4;131,2)
Психоневрологические заболевания (n=52)	61,8 (29,8;120,4)
Первичные иммунодефициты (n=25)	37,4 (20,6;72,4)
Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции (В 23) (n=20)	44,4 (21,6;90,3)
Гемолитические анемии (n=4)	56,6 (32,5; 98,2)
Генетические синдромы (=19)	53,1 (26,7;103,1)
Недоношенность 2-3 степени у детей первого года жизни (n=15)	49,4 (23,2;85,2)
Врожденные пороки сердца, оперированные (=22)	62,4 (27,9;121,4)
Муковисцидоз (n=10)	58,5 (27,6;112,5)
Анатомическая аспления (n=2)	51,45 (48,3;54,6)
Часто болеющие острыми респираторными заболеваниями (более 6 эпизодов в год), без серьезных отклонений в состоянии здоровья (n=21)	59,8 (28,4;132,1)

Примечание. \* для всех выборок по критерию  $\chi^2$  -  $p > 0,05$

При исследовании антителообразования через 6 месяцев после законченной вакцинации в обеих группах детей, где первичная иммунизация проводилась конъюгированным вакцинным препаратом, отмечалось



нарастание специфических антител к *S. pneumoniae* более чем в 3 раза по сравнению с исходным уровнем (рис. 4.3).

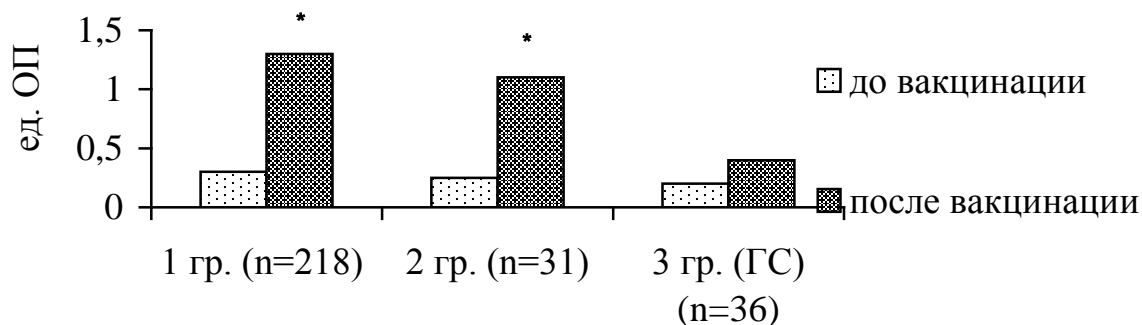


Рисунок 4.3. Уровень серопротекции до и после иммунизации в сравниваемых группах.

Примечание.\* - достоверность различий с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ).

Как показывают данные, представленные в таблице 4.4, титры антител у детей, первично иммунизированных ПКВ7, через 6 месяцев после вакцинации превышали показатели группы сравнения в 2 раза ( $p < 0,01$ ). Поствакцинальные титры антител в 1 и 2 группах между собой статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4.4

Уровень сывороточных анти-SPP IgG-антител у детей до и после иммунизации пневмококковыми вакцинами

Группы	Средний геометрический титр анти-SPP IgG	
	до вакцинации	после вакцинации
1 (n=218)	$35,9 \pm 7,7$	$135,8 \pm 34,3^*$
2 (n=31)	$35,4 \pm 8,6$	$129,6 \pm 12,4^*$
3 (группа сравнения) (n=36)	$37,9 \pm 12,6$	$60,7 \pm 13,5$

Примечание.\* по критерию t -  $p < 0,001$

В обеих группах, где первичная иммунизация проводилась ПКВ7, большинство детей через 6 месяцев после законченной вакцинации имели высокий (более 100 у.е.) титр анти-SPP IgG-антител (89% и 87% соответственно), тогда как в группе сравнения их доля составила всего лишь 8%, ( $p < 0,001$ ) (рис. 4.4).

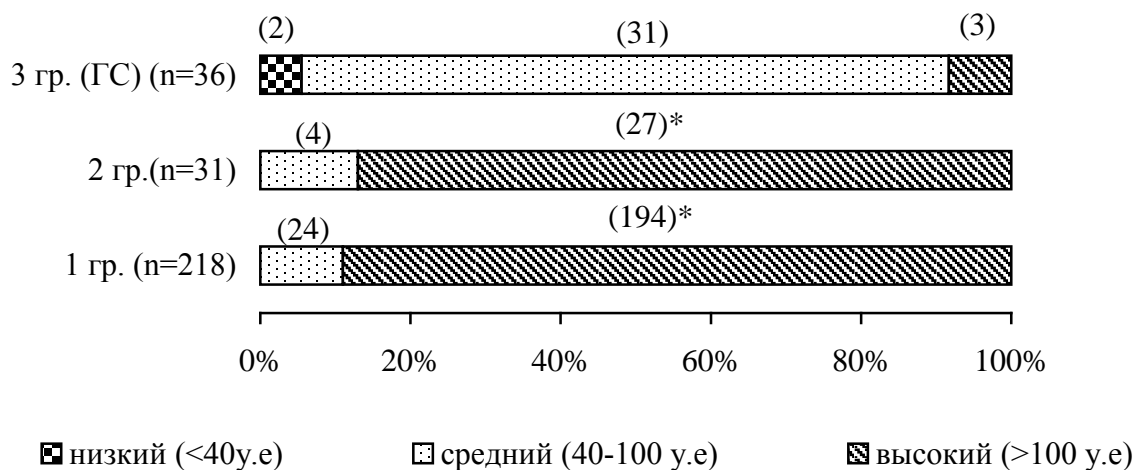


Рисунок 4.4. Качество иммунного ответа на вакцинацию пневмококковыми вакцинами в сравниваемых группах.

Примечание.\* - достоверность различий с контрольной группой по критерию  $\phi$  ( $p < 0,001$ ).

Существенных различий в динамике антителообразования и среднегеометрической величины титров в зависимости от того каким препаратом проводилась бустеризация (ПКВ7 или ППВ23) нами не выявлено. Что позволяет сделать вывод о сопоставимо высокой иммунологической эффективности универсальной («ПКВ7 2+1») и комбинированной («2 ПКВ7 + ППВ23») схем иммунизации в исследуемой популяции детей групп риска.

Отмечено, что однократная иммунизация полисахаридной пневмококковой вакциной менее эффективна у детей с отклонениями в состоянии здоровья раннего возраста.

#### 4.4. Оценка клинико-эпидемиологической эффективности различных схем вакцинации против пневмококковой инфекции у детей групп риска

В соответствии с дизайном исследования сравнительную клинико-эпидемиологическую эффективность применяемых схем вакцинации, мы оценивали по числу эпизодов ОРЗ, острых средних отитов и внебольничных пневмоний, как наиболее распространенных в детской популяции форм пневмококковой инфекции, за предыдущий год и через год после вакцинации. Для оценки эпидемиологической эффективности применяли коэффициент эффективности (КЭ), для оценки состояния здоровья детей инфекционный индекс (ИИ).

Динамика количества заболеваний верхних и нижних дыхательных путей у детей до и после вакцинации в исследуемых группах представлена в таблице 4.5. В год предшествующий вакцинации, абсолютное число ОРЗ на одного ребенка в год в группах достоверно не различалось и составило от 7 до 7,2, что позволяет характеризовать детей, включенных в исследование, как часто болеющих ОРЗ. В течение года после законченной иммунизации количество ОРЗ, ОСО и внебольничных пневмоний любой этиологии сократилось во всех наблюдаемых группах ( $p < 0,001$ ). Кратность уменьшения числа ОРЗ в оцениваемых группах статистически значимо не различалась (в 1 группе – в 1,7 раз, во 2 – в 1,3 раза, в группе сравнения – 1,4 раза), ( $p > 0,05$ ). Более выраженные тенденции к снижению заболеваемости ОСО и внебольничной пневмонией отмечены у детей, вакцинированных с использованием универсальной иммунизации ПКВ7 и комбинированной схемы. Так у пациентов первой группы количество ОСО в первый год мониторинга сократилось в 3,6 раза, во второй – в 3,5 раз. Коэффициент эпидемиологической эффективности исследуемых схем вакцинации в отношении внебольничных пневмоний был достоверно выше, по сравнению с контрольной группой (85,4% и 88,9% соответственно), ( $p < 0,01$ ).

Динамика количества заболеваний верхних и нижних дыхательных путей у детей до и после вакцинации в исследуемых группах (n=285)

Показатели	группа сравнения (n=36)		1 гр. (n=218)		2 гр. (n=31)	
	до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации
1	2	3	4	5	6	7
Количество ОРЗ всего, абс.	218	151	1564	917	254	189
Число ОРЗ на одного ребенка в год	7	4,9*	7,2	4,22*	7,1	5,3*
КЭ (%)		30,7		41,4		25,6
Количество острых средних отитов всего, абс.	64	28	192	54	56	16
Число острых средних отитов на одного ребенка в год	1,9	0,8*	0,9	0,3*	1,8	0,5*
КЭ (%)		56,3		71,9		71,4
Количество внебольничных пневмоний всего, абс.	11	5	48	7	9	1
Число внебольничных пневмоний на одного ребенка в год	0,3	0,1*	0,2	0,03*	0,3	0,03*
КЭ (%)		54,6		85,4**		88,9**

Примечания:

\* достоверность различий показателей до и после вакцинации в сравниваемых группах по критерию t,  $\chi^2$  - p<0,001.

\*\* достоверность различий показателей по сравнению с группой контроля (p<0,01).

Профилактическая эффективность схем иммунизации с использованием конъюгированного вакцинного препарата у детей групп риска была более выраженной в отношении нозологии, характерной для инвазивной пневмококковой инфекции по сравнению с нозологиями

мукозальных форм (рис. 4.5). При этом схема, в которой для бустеризации применялась полисахаридная вакцина, оказалась столь же эффективной, что и универсальная схема иммунизации конъюгированным препаратом.

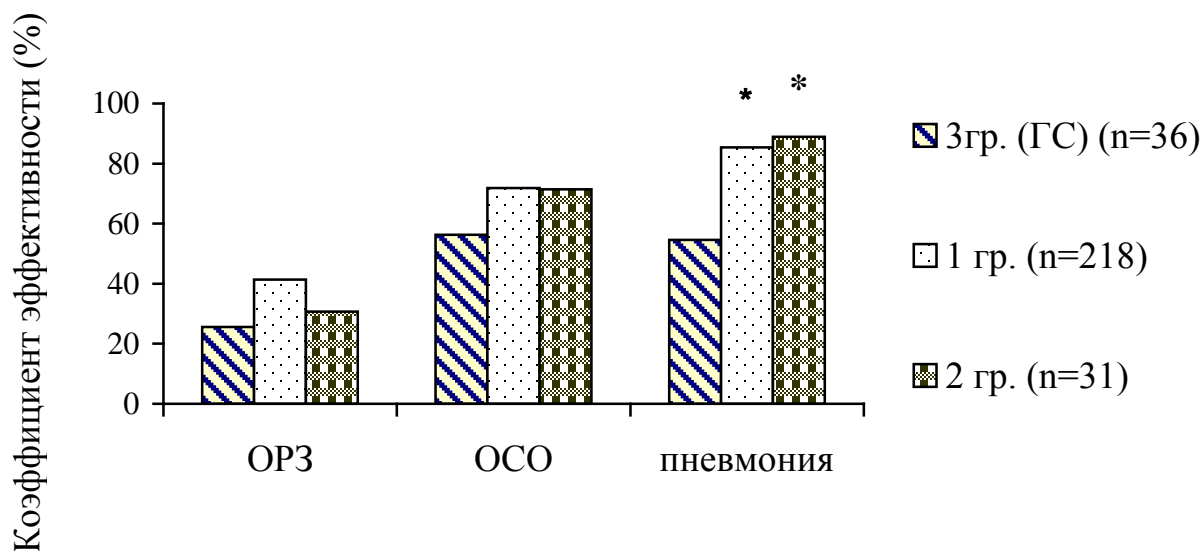


Рисунок 4.5. КЭ вакцинации различных схем иммунизации в отношении общей заболеваемости ОРЗ, ОСО, внебольничных пневмоний в сравниваемых группах.

Примечание.\* достоверность различий показателей по сравнению с группой контроля по критерию  $\chi^2$  ( $p < 0,01$ ).

С целью сравнительной оценки эффекта проведенной иммунизации с использованием различных схем, мы рассчитали ИИ в трех сравниваемых группах до и после вакцинации. Представленные в таблице 4.6 данные свидетельствуют о том, что во всех оцениваемых группах произошло снижение ИИ ( $p < 0,001$ ). В группах детей, иммунизированных с использованием конъюгированного вакцинного препарата, это снижение было более выраженным по сравнению с детьми, однократно привитыми полисахаридной вакциной.

Наиболее эффективной в отношении снижения показателя ИИ оказалась схема вакцинации в которой первичная иммунизация и

бустеризация проводилась пневмококковой конъюгированной вакциной ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 4.6

Показатели инфекционного индекса (ИИ) до и после вакцинации в исследуемых группах детей (n=218)

Показатели	3 гр. (ГС) (n=36)		1 гр. (n=218)		2 гр. (n=31)	
	до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации
1	2	3	4	5	6	7
Средний возраст	3,1 ± 0,3	4,1 ± 0,3	1,1 ± 0,7	2,8 ± 0,7	1,8 ± 0,3	3,1 ± 0,3
Сумма случаев ОРЗ в год на 1 ребенка	7 ± 0,3	4,9 ± 0,2**	7,2 ± 0,4	4,22 ± 0,3**	7,1 ± 0,2	5,3 ± 0,2**
Инфекционный индекс	2,3 ± 0,2	1,2 ± 0,1	6,5 ± 0,25	1,5 ± 0,2*	3,9 ± 0,1	1,7 ± 0,05*

Примечания:

\*достоверность различий по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

\*\* достоверность различий показателей до и после вакцинации в сравниваемых группах критерию t -  $p < 0,001$ .

Нами проведен анализ клинико-эпидемиологической эффективности иммунизации пневмококковой конъюгированной вакциной в зависимости от условий постоянного пребывания пациента. Для этого мы оценивали число эпизодов ОРЗ, острых средних отитов и внебольничных пневмоний на одного ребенка в год за предыдущий год и через год после вакцинации у детей из специализированных учреждений закрытого типа и у неорганизованных детей, обратившихся в отделение иммунопатологии Института иммунологии и в ГКДЦ по специфической иммунопрофилактике г. Москвы. Результаты наблюдений представлены в таблице 4.7.

Динамика количества заболеваний верхних и нижних дыхательных путей до и после вакцинации ПКВ7 у детей из закрытого коллектива и неорганизованных детей (n=218)

Показатели	Дети из закрытого коллектива (n=59)		Неорганизованные дети (n=159)	
	до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации
1	2	3	4	5
Количество ОРЗ всего, абс.	539	297	1025	746
Число ОРЗ на одного ребенка в год, М	9,1	5,03*	6,4	4,7*
КЭ (%)		44,9***		27,2***
Количество острых средних отитов всего, абс.	45	3	147	51
Число острых средних отитов на одного ребенка в год, М	0,8	0,05*	0,9	0,3*
КЭ (%)		93,3**		65,3***
Количество внебольничных пневмоний всего, абс.	8	0	40	7
Число внебольничных пневмоний на одного ребенка в год, М	0,14	0*	0,24	0,04*
КЭ (%)		100***		82,5***

Примечания:

\* достоверность различий показателей до и после вакцинации в наблюдаемых группах ( $p < 0,001$ );

\*\* достоверность различий показателей по сравнению с группой неорганизованных детей ( $p < 0,05$ );

\*\*\* достоверность различий показателей в оцениваемых группах ( $p < 0,001$ ).

Приведенные данные показывают заметное сокращение числа эпизодов ОРЗ, ОСО и внебольничных пневмоний любой этиологии в год после

законченной иммунизации ПКВ7 как у детей из закрытого коллектива, так и у неорганизованных детей ( $p < 0,001$ ). Однако, в закрытом коллективе детей профилактическая эффективность вакцинации ПКВ7 в отношении заболеваемости ОСО была достоверно выше (93,3%) по сравнению с эффективностью у неорганизованных детей (65,3%), ( $p < 0,05$ ). Среди детей, пребывающих в специализированном учреждении закрытого типа, в течение года после вакцинации не было зарегистрировано ни одного случая внебольничной пневмонии.

Полученные результаты позволяют говорить о высокой клинико-эпидемиологической эффективности в отношении внебольничных пневмоний схем иммунизации с использованием конъюгированной пневмококковой вакцины у детей групп риска.

Следует отметить положительное влияние универсальной («ПКВ7 2+1») и комбинированной («2 ПКВ7 + ППВ23») схем иммунизации на заболеваемость ОРЗ и острыми средними отитами в наблюдаемой популяции детей особенно в закрытых коллективах.



## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пневмококковые инфекции представляют серьезную медико-социальную проблему для многих стран мира, включая Россию. По данным ВОЗ, ежегодно от нее погибает около 1 миллиона детей в возрасте до 5 лет, что составляет 9 % от общего количества случаев детской смертности [1,50,156].

Повсеместно растет устойчивость к антибиотикам пневмококков, выделенных от больных с инвазивными инфекциями, которая обусловлена генетическими мутациями штаммов, изменением уровня экспрессии собственных генов, приобретением новой генетической информации. Это затрудняет терапию, требует применения дорогих альтернативных антимикробных средств, увеличивает продолжительность госпитализации и медицинские расходы на лечение [45,98,104-108].

Пневмококк является причиной разнообразных заболеваний у детей. По критерию тяжести течения пневмококковые инфекции разделяют на инвазивные и неинвазивные (мукозальные). Инвазивные пневмококковые инфекции - инфекционные заболевания, при которых пневмококк высеивается из исходно стерильных сред (крови, спинномозговой жидкости, внутрисуставной жидкости и т.д.). Наиболее распространены такие инвазивные формы как менингит, септицемия или бактериемия, пневмония с бактериемией (59,1%). По данным активного эпидемиологического наблюдения, ежегодно поступающим в Российский центр по надзору за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами из субъектов Российской Федерации, в 2002 – 2010 годах в этиологической структуре бактериальных менингитов доля пневмококковых менингитов составляла от 14 до 16% [49]. Это тяжелые, угрожающие жизни заболевания. Так летальность от инвазивной пневмококковой пневмонии превышает смертность от кори, малярии и ВИЧ-инфекции вместе взятых. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что менингит пневмококковой этиологии

сопровождается наиболее высоким уровнем летальности (до 15%) и инвалидности (до 60%). Кроме того, он вызывает задержку психического развития у каждого шестого ребенка, эпилепсию у каждого седьмого, глухоту - у каждого четвертого. По данным А.А. Вильниц с соавторами, в Санкт-Петербурге в 2000–2004 гг. летальность от пневмококкового менингита составила 7,8%, полное выздоровление наступало лишь у 61% переболевших [1,6,22,51,120].

При мукозальных формах патологический процесс развивается на слизистой в месте первичной колонизации бактерии. К мукозальным относят более частые, но менее тяжелые формы - средний отит, синусит, бронхит, пневмонию без бактериемии. Данными инфекциями болеет практически каждый ребенок, часто повторно. Именно пневмококки вызывают более тяжелые и рецидивирующие случаи среднего отита, что часто приводит к ухудшению слуха, задержке развития речи и когнитивной функции, к нарушениям поведения. Большинство осложнений отита (мастоидит, отогенный менингит) и гнойный синусит, протекающий с отеком клетчатки орбиты, также вызываются пневмококками [20,24,226].

К сожалению, этиологическая расшифровка в России проводится далеко не во всех случаях заболеваний, поэтому оценить бремя пневмококковой инфекции в нашей стране достаточно сложно. Предполагается, что ежегодно более 3 000 детей страдают от пневмококковой бактериемии, около 39 000 переносят пневмококковую пневмонию и 713 000 заболевают пневмококковыми отитами [1,4].

Отмечено, что на уровень заболеваемости влияют социально-экономические факторы, загрязненность окружающей среды, скученность проживания, употребление алкоголя, опиатов, воздействие сигаретного дыма, других поллютантов (у здоровых курящих людей атрибутивный риск инвазивной пневмококковой инфекции составляет 51%) [123-127]. Наиболее подвержены ИПИ дети раннего возраста и пожилые люди. Высокая восприимчивость детей обусловлена тем, что антигены полисахаридной

капсулы пневмококка у них не иммуногенны. Считают, что дети, рано прекратившие грудное вскармливание, также попадают в группу риска в связи с отсутствием поступления секреторных иммуноглобулинов А с грудным молоком [128].

К факторам риска, обусловленным состоянием здоровья пациента, относятся: функциональная или анатомическая аспления; врожденные (дефект комплемента и гуморального звена) и приобретенные (ВИЧ, лечение гормонами, цитостатиками) иммунодефициты; хроническая почечная недостаточность; нефротический синдром; хронические бронхолегочные, сердечно-сосудистые заболевания; болезни крови (гемоглобинопатии, талассемия); диабет 1 типа; различные варианты хронической органной недостаточности; хроническая ликворея; имплантация кохлеарного органа; трансплантация органов. У таких пациентов заболеваемость достигает 1230-1500 на 100 000, а смертность возрастает до 50%. ВИЧ-инфекция увеличивает частоту инвазивных пневмококковых заболеваний во всех возрастных группах в 2,8-12,6 раз, а пневмококковой пневмонии и бактериемии в 20-200 раз. У большинства пациентов пневмококковая инфекция возникает до появления признаков СПИДа. Однажды инфицированные *Streptococcus pneumoniae* ВИЧ-инфицированные пациенты имеют 15-кратно увеличенный риск второго эпизода пневмококковой инфекции [129-131].

Высокая частота пневмококковых инфекций, нарастание антибиотикорезистентности, наличие достаточно ограниченного числа инвазивных серотипов пневмококков, определили целесообразность вакцинации, широко осуществляемой в настоящее время во многих странах мира. Согласно позиции ВОЗ, поддержанной экспертами Российского респираторного общества, специфическая вакцинопрофилактика - единственный способ существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией [50].

В мировой практике в течение последних 10 лет для профилактики пневмококковых инфекций у детей применяется конъюгированный вакцинный препарат. В отечественной литературе сведения по переносимости и эффективности иммунизации пневмококковой конъюгированной семивалентной вакциной (ПКВ7) весьма ограничены. До 2009 г. в России вакцинация против пневмококковой инфекции детей первых двух лет жизни не проводилась. Международный опыт применения пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины показывает не только ее эпидемиологическую эффективность, но и хороший профиль безопасности, и высокую иммуногенность [53,156,169,191,219]. Однако до сих пор не существует универсальных схем вакцинации с определенной кратностью введения пневмококковых вакцин. До конца не изучено влияние различных схем иммунизации с использованием конъюгированных и полисахаридных вакцинных препаратов на заболеваемость наиболее распространенными формами пневмококковой инфекции, назофарингеальное бактерионосительство и формирование специфического иммунитета у детей групп риска.

В настоящее время назрела необходимость разработки и внедрения в практическое здравоохранение эффективных схем вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции, основанных на достижениях современной биомедицинской науки и практики здравоохранения, что и определило цель нашего исследования.

В соответствии с поставленной целью нами был разработан протокол исследования, отвечающий требованиям национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и международной практике клинических исследований GCP. В соответствии с законом «Об обращении лекарственных средств» Протокол одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. Согласно протоколу исследование было проведено с привлечением 285 детей обоего пола в возрасте от 6 месяцев до 5 лет (средний возраст 1,7 год  $\pm$  0,9

года) с различными отклонениями в состоянии здоровья и факторами риска, предрасполагающими к развитию инвазивных пневмококковых заболеваний. В связи с тем, что большинство летальных исходов пневмококковых заболеваний регистрируется у детей младше 2 лет, нам представлялось необходимым детальное изучение вакцинального процесса у данной категории пациентов, что обусловило преобладание пациентов ранней возрастной группы (81,4%).

Все пациенты, включенные в исследование, согласно позиции ВОЗ, относились к группе с повышенной восприимчивостью к инвазивным пневмококковым заболеваниям, что предопределило их отбор на вакцинацию [50,119]. Наряду с социальными (скученность) и биологическими (возраст до 24 месяцев) факторами риска у всех детей имелись отклонения в состоянии здоровья, увеличивающие риск развития ИПИ. Обоснованием для включения в исследование детей с хронической патологией послужили литературные данные, свидетельствующие о влиянии сопутствующих заболеваний на возможность развития пневмококковой инфекции, причем в большей мере, чем возрастной фактор [20,124,128].

Наличие функциональных нарушений и/или патологических процессов со стороны органов и систем накладывает отпечаток на состояние здоровья ребенка в целом и, в том числе, на его иммунную систему. Поэтому оценка структуры преморбидного фона детей, включенных в исследование, имела особую значимость.

На первом месте в структуре заболеваний, характеризующих преморбидное состояние детей сравниваемых групп, оказалась бронхолегочная патология (33,4%), что отражает общие тенденции распространенности заболеваний в детской популяции. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ, в 2010 г. в структуре первичной заболеваемости детей от 0 до 14 лет в течение многих лет подряд лидирующие позиции (более 60 %) занимают болезни органов дыхания.

Так как в исследование, помимо неорганизованных детей, были включены пациенты из специализированных учреждений закрытого типа по оказанию помощи детям с органическими поражениями ЦНС, значительная доля среди фоновых заболеваний у детей сравниваемых групп приходилась на психоневрологические заболевания (18,2%).

Кроме того, в исследовании участвовали пациенты с первичными иммунодефицитами (транзиторной младенческой гипои́ммуноглобулинемией, селективной недостаточностью IgA), перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, генетическими синдромами, гемолитической анемией, муковисцидозом, аспленией, оперированные по поводу врожденных пороков сердца, недоношенные дети первого года жизни.

Исходя из того, что согласно литературным данным, резервуаром и источником возбудителя пневмококковой инфекции в первую очередь являются здоровые носители [46], нам представлялось необходимым изучить распространенность носительства *Streptococcus pneumoniae* у детей раннего возраста с риском развития инвазивных форм инфекции. С этой целью перед проведением иммунизации 59 пациентам в возрасте от 2 месяцев до 5 лет из специализированных детских учреждений закрытого типа г. Москвы проведено микробиологическое исследование мазков из зева с определением серотипов и чувствительности к антибиотикам. Забор материала со слизистой носоглотки проводился в период отсутствия острого заболевания, что позволило трактовать результаты обследования, как бактерионосительство.

По полученным результатам, в группе обследованных детей распространенность бактерионосительства *Streptococcus pneumoniae* до иммунизации пневмококковыми вакцинами составила 23,7% (n=14), что подтверждает данные многоцентрового исследования по пневмококковой инфекции в России, проведенного в 2001 - 2002 г.г. Козловым Р.С. и соавторами, согласно которым частота носительства пневмококков у детей в

закрытых коллективах варьировала от 11,1% до 86,7% [2].

У большинства обследованных нами детей выявлялись сочетанные формы носительства пневмококка с золотистым стафилококком (35,7%) и грибами рода *Candida* (35,7%). Помимо пневмококков микробный пейзаж слизистой носоглотки у детей из закрытых коллективов был представлен золотистым стафилококком (28,8%), грибами рода *Candida* (55,9%) и различными видами стрептококков.

Исследование чувствительности к антибиотикам назофарингеальных штаммов имеет большое практическое значение, так как может служить ориентиром при выборе препарата для эмпирической антибактериальной терапии. Последствия антибиотикорезистентности возбудителя имеют важное клиническое значение, так как резистентные инфекции нередко протекают фатально, увеличивается длительность заболевания и повышается вероятность инфицирования других детей резистентными микроорганизмами.

Анализ антибиотикорезистентности штаммов пневмококка, выделенных от детей-бактерионосителей из закрытого коллектива, показал наличие устойчивости к различным группам антибиотиков в 92,8 % случаев (n=13). При отсутствии пенициллинрезистентных штаммов, отмечен достаточно высокий удельный вес штаммов устойчивых к макролидам (71,4%), линкосамидам (57,1%) и цефалоспорином 3 поколения (50%). У 9 детей (64,3%) были выделены полирезистентные штаммы пневмококка. Высокая частота резистентности *Streptococcus pneumoniae* к макролидам и цефалоспорином 3 поколения объяснима широким и не всегда оправданным применением антибиотиков перечисленных групп в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта у детей с неблагоприятным преморбидным фоном. По данным ВОЗ (2001 г.), лишь в 50 % клинических случаев назначение антибиотиков в педиатрии адекватно, рационально и обоснованно, в остальных 50 % от применения данных препаратов можно было воздержаться

При анализе серогруппового состава штаммов *Streptococcus pneumoniae*, полученных от бактерионосителей, отмечена доминирующая роль серотипов 23F (28,65%), 15AF(21,4%) и 19F(21,4%), на совокупную долю которых пришлось около 60% всех типированных штаммов. В ряде предыдущих исследований отечественных авторов приводятся данные о преобладании среди циркулирующих у носителей штаммов пневмококка в европейской части России серотипов 23F(12 - 38,2%), 19F (21 – 23,6%), 6A/B (25,5%), 15B/C (7%) [26,34]. Выявление нами не характерного для европейской части России серотипа 15AF мы связываем с активной миграцией населения и увеличением в детских специализированных учреждениях закрытого типа г. Москвы количества детей от мигрантов из среднеазиатских республик.

В результате проведенного исследования выявлена высокая степень корреляции серотипов, входящих в состав пневмококковых вакцин, с серотипами пневмококка, циркулирующими у детей раннего возраста, что коррелирует с результатами исследований Козлова Р.С. (2006 г.) и Маянского Н.А. (2010 г.). Доля серотипов, представленных в ПКВ7 (F23, F19, 14) составила более 50%. Практически все выделенные штаммы, за исключением 15AF, входят в состав ППВ23. По данным литературы, пневмококки 23, 19, и 6 серогрупп (серотипы 23F, 19F, 19A, 6B) часто характеризуются повышенной устойчивостью к антибактериальным препаратам и могут обладать полирезистентными свойствами [15,46]. Полученные данные обосновывают необходимость и целесообразность иммунизации против пневмококковой инфекции у детей групп риска.

Большую часть пневмококковых заболеваний (до 50%) можно предупредить с помощью вакцинопрофилактики. Результаты международных исследований, представленные ВОЗ, свидетельствуют о том, что специфическая вакцинопрофилактика является наиболее доступным и экономичным способом влияния на заболеваемость пневмококковой инфекцией [50]. Десятилетний опыт универсальной массовой вакцинации



детей раннего возраста против пневмококковой инфекции США убедительно свидетельствует о ее высокой эффективности. Доказано, что после включения вакцинации от пневмококка в календарь прививок частота инвазивных пневмококковых заболеваний (менингит, пневмония с бактериемией, бактериемия) у детей в возрасте до 5 лет снизилась на 77%, а частота госпитализаций по поводу пневмоний любой этиологии у детей в возрасте до 2 лет – на 39% [221]. Фармакоэкономические исследования, проведенные в мае 2010 г. в НИИ клинико-экономической экспертизы РГМУ (Москва), показали, что включение вакцинации против пневмококковой инфекции детям с рождения до 5 лет в Национальный календарь профилактических прививок РФ позволит сэкономить около 57 млрд. руб.

В проведенном нами исследовании выбор схем иммунизации осуществлялся с учетом рекомендаций ВОЗ и международного опыта. Имеются данные о сопоставимой эффективности схемы «2+1» с «3+1» у детей раннего возраста [240,241,242]. К примеру, в Норвегии за два года с момента введения иммунизации против пневмококковой инфекции детей ПКВ7 по схеме «2+1» уровень заболеваемости у детей первого года жизни снизился с 47,1 до 13,7 на 100 тыс. Недостатком конъюгированных пневмококковых вакцин является ограниченный набор актуальных серотипов [235]. Одним из возможных подходов к применению вакцин у детей из групп риска может быть введение конъюгированной вакцины с целью прайминга иммунной системы с последующим введением 23-валентной полисахаридной вакцины для стимулирования вторичного иммунитета к серотипам, входящим в обе вакцины, а также Т-независимого ответа к серотипам, входящим только в полисахаридную вакцину. В исследованиях Abzug M.J., Pelton S.I., Vernacchio L. показан хороший иммунный ответ на ревакцинирующую дозу полисахаридной вакцины, после 2 введений конъюгированной и наоборот, на ревакцинирующую дозу конъюгированной после первоначального введения 1 дозы полисахаридной у детей с факторами риска инвазивной инфекции (асплевния, ВИЧ-инфекция).

В результате рандомизации было сформировано 3 группы с привлечением детей, вакцинированных против пневмококковой инфекции. К первой группе были отнесены дети, привитые по универсальной схеме конъюгированной семивалентной вакциной «Превенар» («ПКВ7 2+1») (n=218), ко второй группе - получившие первичную иммунизацию вакциной «Превенар» с последующей ревакцинацией полисахаридной вакциной «Пневмо23» (ППВ23) по схеме «2 ПКВ7+ППВ23» (n=31), к третьей группе (группа сравнения) - однократно вакцинированные «Пневмо-23». Первая группа пациентов оказалась наиболее репрезентативной, что обусловлено одной из важнейших задач по изучению профиля безопасности вакцины ПКВ7, впервые появившейся на Российском рынке.

В первой группе пациентов первичный вакцинальный комплекс, состоящий из 2 введений с интервалом 45 – 60 дней, и последующая бустеризация через 6-12 месяцев после первичного вакцинального комплекса проводились конъюгированным препаратом «Превенар». Во второй группе дети получали первичную иммунизацию «Превенаром» (двукратно с интервалом 45-60 дней) с последующей бустеризацией в возрасте 24 месяцев и старше полисахаридной пневмококковой вакциной «Пневмо 23». Пациенты из группы сравнения однократно вакцинировались препаратом «Пневмо 23» без первичного вакцинального комплекса. Помимо возрастного критерия при выборе схемы вакцинации учитывалось наличие у пациента заболеваний, ассоциированных с высоким риском ИПИ. Способ введения препаратов определялся возрастом ребенка. Детям, не достигшим 2-х летнего возраста, вакцины вводились внутримышечно в верхнюю треть переднелатеральной поверхности бедра в объеме 0,5 мл, детям с 2 до 5 лет – в дельтовидную мышцу.

Результаты многочисленных международных эпидемиологических исследований свидетельствуют о существенном снижении носительства вакцинных штаммов пневмококка в результате вакцинации конъюгированными вакцинами и выраженном популяционном эффекте

(более чем в 55%) у невакцинированных лиц. Поэтому особый интерес в нашем исследовании представлял анализ влияния первичной иммунизации пневмококковой конъюгированной вакциной на назофарингеальное бактерионосительство.

Эффективность первичной иммунизации ПКВ7 в отношении назофарингеального бактерионосительства оценивали в закрытом коллективе детей, опираясь на результаты выборочного микробиологического обследования, проведенного до вакцинации и через 6 месяцев после первичного вакцинального комплекса.

После первичной иммунизации ПКВ7 уровень бактерионосительства *Streptococcus pneumoniae* в исследуемой популяции детей статистически значимо не изменился и составил 22% (n=13), что лишь на 1,7% меньше довакцинального уровня ( $p > 0,5$ ). Не было выявлено и статистически значимых изменений серопейзажа пневмококков, циркулирующих у детей в закрытом коллективе г. Москвы. Отмечено небольшое снижение частоты выявления вакцинассоциированных штаммов (23F - с 28,6 % до 23,1%; 19F - с 21,4% до 15,4%, 14 - с 7,1% до 0) на фоне увеличения доли серотипов, не представленных в ПКВ 7 (15 AF - с 21,4% до 30,8%; 19A - с 14,3% до 23,1%) ( $p > 0,05$ ). Сравнительный анализ частоты носительства и распределения серотипов пневмококка на довакцинальном и поствакцинальном этапах, позволил нам сделать вывод об отсутствии значимого влияния первичной иммунизации ПКВ7 на распространенность бактерионосительства *Streptococcus pneumoniae* в закрытом коллективе детей. Полученные результаты не противоречат литературным данным, указывающим на необходимость введения бустерной дозы ПКВ7 для предотвращения назофарингеального носительства *Streptococcus pneumoniae* [6,193,197]. Преимущество введения дополнительной дозы требует дальнейшего исследования.

Одним из важнейших факторов, влияющих на охват вакцинацией и успешность иммунопрофилактических мероприятий, является профиль

безопасности применяемых вакцинных препаратов. Безопасность вакцинации оценивали по характеру течения поствакцинального периода. У большинства привитых поствакцинальный период протекал бессимптомно: в 1 группе – у 186 детей из 218 (85,3%), во 2 – у 28 из 31 (90,3%), в группе сравнения – у 34 из 36 (94,4%). Среди детей, привитых исключительно ПКВ7, нежелательные явления регистрировались достоверно чаще (14,6%), по сравнению с контрольной группой (5,6%) ( $p < 0,05$ ). Возможно, в проведенном исследовании это связано с особенностями учета нежелательных явлений в поствакцинальном периоде и кратностью введения вакцин. Нами регистрировались нежелательные реакции после каждого введения препарата. Согласно инструкции по применению ПКВ7 дети первой группы получали 3 дозы вакцины, тогда как иммунизация ППВ23 предусматривала однократное введение. Кроме того, первая группа была наиболее многочисленной.

У пациентов, для иммунизации которых применялась комбинированная схема, частота нежелательных реакций в поствакцинальном периоде статистически значимо не отличалась от показателей в группе сравнения и составила 9,7% ( $n=3$ ).

Нежелательные реакции в виде лихорадки и умеренных симптомов интоксикации развивались у 6,4% привитых ПКВ7 и на их долю приходилось от 43,8% ( $n=10$ ) до 66,7% ( $n=2$ ) всех нежелательных явлений поствакцинального периода в первой и второй группах наблюдения соответственно. Частота местных реакций в исследуемых группах достоверно не отличалась и составила 6,4% ( $n=10$ ) в 1 группе.; 3,2% ( $n=1$ ) во 2 группе.; 2,8 % ( $n=1$ ) в группе сравнения; ( $p > 0,05$ ). Максимальная выраженность симптомов отмечалась в первые сутки, к 4 дню наблюдения жалобы и лихорадка исчезали. После 5-го дня наблюдений подъем температуры тела отмечался только у детей с присоединившимися интеркуррентными инфекциями. Нарастание местных реакций отмечалась ко

2 дню после иммунизации с последующим угасанием к 5 – 7 суткам наблюдения.

Серьезных нежелательных явлений при использовании исследуемых схем иммунизации против пневмококковой инфекции у детей групп риска нами не зарегистрировано.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высоком профиле безопасности и хорошей переносимости исследуемых иммунобиологических препаратов, что подтверждает данные клинических исследований в различных регионах мира [44,50,232,233]. Несмотря на то, что при первичной иммунизации конъюгированным вакцинным препаратом нежелательные реакции в поствакцинальном периоде регистрировались чаще, все они были кратковременными и не требовали медикаментозной терапии. На сегодняшний день ВОЗ считает доказанной безопасностью конъюгированных и полисахаридных пневмококковых вакцин [51].

Иммуногенность пневмококковых вакцин в профилактике различных форм заболеваний, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, может отличаться, особенно у детей групп риска. Об условном уровне защиты против пневмококковой инфекции ведутся дискуссии, поскольку он является индивидуальным для каждого серотипа с одной стороны и различен при каждой нозологических формах заболевания, вызванного *Streptococcus pneumoniae*. Иммунологическая эффективность полисахаридной вакцины у детей групп риска на сегодняшний день достаточно изучена [32,34,38,40,42,178]. Так как полисахариды капсулы пневмококка, входящие в состав вакцины, относятся к Т-независимым антигенам, их иммуногенность невелика, особенно у детей младшего возраста. Полисахаридные вакцины не стимулируют Т-зависимый иммунитет и, следовательно, Т-клеточная иммунологическая память не формируется, поэтому повторные введения вакцины не оказывают значительного длительного бустерного эффекта.

Последние 10 лет в мировой практике для вакцинации детей групп риска применяется конъюгированная вакцина, в которой капсульные

полисахариды конъюгированы с белковым носителем, что обеспечивает Т-зависимый иммунный ответ. Важнейший механизм защиты, создаваемый конъюгированной вакциной, - формирование протеин-специфических Т- и полисахарид-специфических В- клеток памяти, которые позволяют создавать высокую концентрацию высокоavidных антител при контакте с инфекцией [6,189,190]. Зарубежный опыт применения пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины показывает ее высокую иммуногенность даже при однократном введении.

По данным разных авторов, защитный уровень антител варьируют от 0,2 до 0,35 мг/мл. Общепринято, что защитный уровень антител составляет 0,35 мкг/мл [46,170]. Помимо уровня специфических IgG, определяемых с помощью иммуноферментного анализа (ELISA), иммуногенность конъюгированных вакцин оценивают по опсонизирующей активности антител (ОРА). Защитная эффективность вакцины подтверждается уровнем опсонизирующей активности антител не менее 8 к каждому серотипу. [217,233,241].

К сожалению, отсутствие сертифицированных в России тест-систем для определения специфических IgG-антител к каждому серотипу и опсонизирующей активности антител ограничило наши возможности в проведении общепринятых методов исследования. Для оценки иммунологической эффективности мы определяли специфические IgG-антитела к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae* с помощью ИФА до и через 6 месяцев после иммунизации препаратами «Превенар» и «Пневмо-23».

Нами отмечено, что гендерные особенности и преморбидный фон существенно не влияли на исходный уровень противопневмококковых антител в исследуемой популяции детей. Однако у детей с транзиторной младенческой гипоиммуноглобулинемией и перинатальным контактом по ВИЧ отмечен более низкий уровень анти-SPP IgG-антител до вакцинации ( $p > 0,05$ ), что не противоречит литературным данным, согласно которым дети

с врожденными (тотальными и парциальными) нарушениями антителопродукции, исходным дефицитом субклассов IgG2 имеют сниженные титры антител по сравнению со здоровыми [29,30]. У детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, имеются материнские антитела к пневмококкам, но в титрах значительно меньших, чем у здоровых, несмотря на исходно более высокий уровень общего пула IgG из-за поликлональной активации В-лимфоцитов.

Через 6 месяцев после законченной вакцинации в обеих группах детей, где первичная иммунизация проводилась конъюгированным вакцинным препаратом, отмечалось нарастание специфических антител к *Streptococcus pneumoniae* более чем в 3 раза по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ), титры антител превышали показатели контрольной группы в 2 раза ( $p < 0,01$ ). При этом поствакцинальные титры антител в 1 и 2 группах между собой статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о сопоставимой иммунологической эффективности универсальной («ПКВ7 2+1») и комбинированной («2 ПКВ7 + ППВ23») схем иммунизации против пневмококковой инфекции у детей групп риска.

Кроме того, число детей с высоким уровнем серопротекции через 6 месяцев после законченной иммунизации было достоверно выше в группах, получавших конъюгированный вакцинный препарат (89% и 87% соответственно) ( $p < 0,001$ ).

Выявлено, что однократная иммунизация полисахаридной пневмококковой вакциной менее эффективна, чем схемы с использованием конъюгированной вакцины, у детей раннего возраста с отклонениями в состоянии здоровья.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило данные международных исследований о высокой иммунологической эффективности у детей групп риска схем иммунизации с использованием конъюгированной пневмококковой вакцины [217,232,240]. Существенных различий в динамике антителообразования и среднегеометрической величины титров в

зависимости от того, каким препаратом (конъюгированным или полисахаридным) проводилась бустеризация, нами не выявлено.

Объективными критериями эффективности вакцинации являются ее профилактическая и эпидемиологическая эффективность. Профилактическая эффективность вакцины устанавливается опытным путем двумя способами: по иммунологическим показателям или по снижению числа заболевших данной инфекцией в группе привитых по сравнению с контрольной группой. Одним из показателей профилактической эффективности вакцинации является коэффициент эффективности (КЭ), который рассчитывается исходя из разницы числа заболеваний до вакцинации и числа заболеваний после вакцинации. КЭ считается высоким, если приближался к 100 % [47]. По данным литературы самой частой клинической формой пневмококковой инфекции у детей являются острый фарингит, острый средний отит и неинвазивная пневмония [1,3,20,50,192]. Учитывая это, клинико-эпидемиологическую эффективность применяемых схем вакцинации, мы оценивали по числу эпизодов ОРЗ, острых средних отитов и внебольничных пневмоний, как наиболее распространенных в детской популяции форм пневмококковой инфекции, за предыдущий год и через год после вакцинации.

Исследование показало, что профилактическая эффективность схем иммунизации с использованием ПКВ7 у детей групп риска была более выраженной в отношении внебольничных пневмоний. Коэффициент эпидемиологической эффективности исследуемых схем вакцинации в отношении внебольничных пневмоний был достоверно выше, по сравнению с контрольной группой (85,4% и 88,9% соответственно), ( $p < 0,01$ ). При этом схема, в которой для бустеризации применялась полисахаридная вакцина, оказалась столь же эффективной, что и универсальная схема иммунизации конъюгированным препаратом. Полученный результат согласуется с данными крупномасштабных исследований в США и развивающихся странах Африки, в которых клиническая эффективность пневмококковых



конъюгированных вакцин составила от 25,5 до 73,1% - для всех рентгенологически подтвержденных пневмоний [50,138,221,224].

Отмечено положительное влияние универсальной («ПКВ7 2+1») и комбинированной («2 ПКВ7 + ППВ23») схем иммунизации на заболеваемость ОРЗ и острыми средними отитами в наблюдаемой популяции детей, особенно в закрытых коллективах.

Таким образом, проведенное исследование показало высокую безопасность, а также иммунологическую и клинико-эпидемиологическую эффективность универсальной («ПКВ7 2+1») и комбинированной («2 ПКВ7 + ППВ23») схем иммунизации у детей раннего возраста, имеющих высокий риск развития инвазивных форм пневмококковой инфекции, что позволяет рекомендовать обе схемы для применения в широкой клинической практике.

Так как обе схемы сопоставимы по основным характеристикам, при выборе оптимальной схемы следует учитывать ее стоимость и материальные возможности пациента. Стоимость комбинированной схемы удешевляется за счет включения полисахаридной пневмококковой вакцины, которая является по цене более доступной на сегодняшний день.

Следует отметить, что для более достоверной иммунологической оценки эффективности предложенных схем иммунизации против пневмококковой инфекции необходимо дальнейшее изучение напряженности иммунитета к каждому серотипу, представленному в вакцинных препаратах. Кроме того, учитывая возможность замещения, т.е. увеличения в циркуляции штаммов, не входящих в вакцины, необходимо параллельное развитие эпидемиологических исследований по изучению циркулирующих штаммов пневмококков.

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность бактерионосительства *Streptococcus pneumoniae* у детей раннего возраста с риском развития инвазивных форм пневмококковой инфекции является высокой и составляет 23,7%.
2. В популяции пневмококка, выделенного от детей-бактерионосителей раннего возраста, из специализированных учреждений закрытого типа г.Москвы, широко распространены штаммы устойчивые к различным группам антибиотиков в 92,8% случаев, в т.ч. к макролидам (71,4%), линкосамидам (57,1%) и цефалоспорином 3 поколения (50%).
3. Современный спектр серотипов пневмококка, циркулирующих у детей раннего возраста в закрытых коллективах г. Москвы, представлен в основном серотипами 23F (28,65%), 15AF(21,4%), 19F(21,4%), 19A(14,3%), 6A/B (7,1%) и 14 (7,1%), из которых более 50% представлены в ПКВ7 и практически все, за исключением 15AF, в ППВ23.
4. Двукратное введение пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины у детей-бактерионосителей в закрытых коллективах является недостаточным для элиминации *Streptococcus pneumoniae* со слизистой ротоглотки.
5. Схемы иммунизации с использованием ПКВ7 имеют высокий профиль безопасности у детей групп риска. Частота нежелательных явлений на введение ПКВ7 в виде лихорадки составила не более 6,4%, местных реакций 4,6%. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано.
6. У большинства детей раннего возраста с отклонениями в состоянии здоровья (87 - 89%) иммунизация пневмококковой конъюгированной вакциной повышает уровень специфических антител более чем в 3 раза, что свидетельствует о ее высокой иммуногенности.
7. В популяции детей, вакцинированных по универсальной («ПКВ7 2+1»)

или комбинированной («2 ПКВ7 + ППВ23») схемам, количество внеблѣнных пневмоний любой этиологии сократилось в 6,8 раз, острых средних отитов – в 3,5 раза, ОРЗ – в 1,3 раза.

8. Доказана сопоставимая клинико-иммунологическая эффективность и безопасность универсальной («ПКВ7 2+1») и комбинированной («2 ПКВ7 + ППВ23») схем иммунизации против пневмококковой инфекции у детей групп риска.
9. Однократная иммунизация полисахаридной пневмококковой вакциной у детей групп риска менее эффективна по сравнению с универсальной («ПКВ7 2+1») и комбинированной («ПКВ7 2+ППВ23») схемами с включением конъюгированного препарата.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать следующие практические рекомендации.

- Для предотвращения роста антибиотикорезистентности необходимо ограничить превентивное назначение антимикробных препаратов у детей раннего возраста с отклонениями в состоянии здоровья при не осложненных острых респираторных заболеваниях.

- Детей раннего возраста, имеющих высокий риск развития инвазивных пневмококковых заболеваний, необходимо вакцинировать на первом году жизни, с использованием конъюгированных вакцинных препаратов.

- Для снижения, обусловленных пневмококковой инфекцией заболеваемости, инвалидизации и смертности в основных группах риска целесообразно включить в региональный календарь профилактических прививок вакцинацию пневмококковой конъюгированной вакциной следующим категориям детей в возрасте до 5 лет:

- детям с первичными иммунодефицитами, включая транзиторную младенческую гипои иммуноглобулинемию и селективную недостаточность IgA.
- детям, рожденным ВИЧ-инфицированными женщинами;
- детям с бронхолегочной патологией;
- с врожденными пороками сердца;
- с тяжелой неврологической патологией;
- с нефротическим синдромом;
- с функциональной и анатомической аспленией;
- с наследственными гемолитическими анемиями;
- с наличием дефекта костей черепа и подтеканием ликвора;
- детям, постоянно находящимся в закрытых детских учреждениях.

- Селективную вакцинацию детей групп риска целесообразно проводить с использованием универсальной («2+1 ПКВ7») и комбинированной («2 ПКВ7 + ППВ23») схем иммунизации, начиная с 6 месячного возраста.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция: современный взгляд на проблему и профилактику// Вопросы современной педиатрии.- 2007; 5 (1): 107-112.
2. Козлов Р.С. Пневмококковая инфекция: современные подходы к профилактике и терапии. Лекции для практикующих врачей.- М.: «Здоровье человека», 2005. - 219-234 с.
3. Платонов А.Е., Николаев М.К. Заболеваемость гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в регионах России: изучение методом Hib-RAT // Эпидемиология и инфекционные болезни.-2007; 3: 10-18.
4. Пневмококковая инфекция. Руководство по клинической вакцинологии // под ред. В.Ф. Учайкина, О.В. Шамшевой. - М.: ГЭОТАР-«Медиа», 2006. – 522 с.
5. Кречикова О.И., Козлов Р.С., Богданович Т.М., Стецюк О.У. и др. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000; 2 (1): 88-98.
6. Харит С.М. Пневмококковая инфекция и ее профилактика. Пособие для практикующих врачей. – СПб., 2009. - 48 с.
7. Бухарин О.В. Механизмы персистенции бактерий-патогенов // Вестник РАМН. – 2000; 2 (4): 43-49.
8. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 824 с.
9. Вишнякова Л.А. Адгезия *Streptococcus pneumoniae* на эксплантатах трахеи мышей и ее ингибирование углеводными препаратами // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1999; 2 (3): 26-28.
10. Белобородов В.Б. Антибактериальная терапия инвазивной пневмококковой инфекции и проблема резистентности пневмококков // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000; 6 (2): 168-172.

- 11.Езепчук Ю.В. Роль нейраминидазы в функции бактериальных токсинов// Молекулярная генетика. – 1983; 3: 21-23.
- 12.Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням / Ю.В. Лобзин, А.П. Казанцев. - СПб.: ТИТ /Комета/, 1996. - 720 с.
- 13.Покровский, В.И. Медицинская микробиология / В.И. Покровский, О.К. Поздеев. - М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 1999. -1200 с : ил.
- 14.Козлов, Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее / Р.С.Козлов. - Смоленск: Смоленская государственная медицинская академия, 2005. - 128 с.
- 15.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; 8 (1): 33-47.
- 16.Волкова М.О. Биологические особенности штаммов *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих менингиты у детей// Автореф.дис.канд. мед. наук, СПб, 1993.-с.20
- 17.Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии//Consilium medicum. Оториноларингология.-2001.- т.3,№8.-с.352-357.
- 18.Брико, Н.И., Ещина А.С., Ряпис Л.А. Лабораторная диагностика стрептококковых инфекций. Пособие для врачей и научных работников// М.: Хризостом,2000.- 64 с.
- 19.Огарков П.И., Жоголев С.Д. Этиологическая характеристика внебольничных пневмоний и их специфическая иммунопрофилактика.//Вакцинация,2003,№5(29), с. 1-3.
- 20.Геппе Н.А., Малахов А.Б. Пневмококковая инфекция респираторной системы в детском возрасте. Практическое руководство для врачей. Москва. ГЭОТАР-«Медиа», 2005., 84с.

- 21.Костинов М.П., Папуашвили М.Н. Снегова Н.Ф. Сухинин М.В, Харит С.М. ВИЧ-инфекция. Клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты// М., «Боргес».-2004.-126с
- 22.Вильниц А.А., Иванова М.В., Скрипченко Н.В и др. Эпидемиол. и инфекц. болезни, 2005; 3:56-58.
- 23.Таточенко В. К., Катосова Л. К., Федоров А. М. Этиологический спектр пневмоний у детей // Пульмонология. 1997. 2: 29-35.
- 24.Харит С.М., Иозефович О.В., Кокарева Т.Г., Акинчева Н.П. Болезни органов дыхания, уха и сосцевидного отростка в Санкт-Петербурге (анализ за 2003-2009 гг.)// Вопросы современной педиатрии. - 2010; Т. 9, № 5, С. 24-28.
- 25.Козлов Р.С. Современные возможности специфической профилактики пневмококковых инфекций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002; 1 (4), 61-69.
- 26.Козлов Р.С. Пути оптимизации мониторинга, профилактики и фармакотерапии пневмококковых инфекций. Автореферат диссертации доктора мед. наук. Смоленск, 2004, 46 с.
- 27.Пульмонология 2005/2006. Российское респираторное общество, клинические рекомендации.
- 28.Н.В. Медуницын. Вакцинология. Издание третье, переработанное и дополненное. Москва, «Триада-Х», 2010, 512 с.
- 29.Тарасова А.А. Состояние специфического иммунитета у детей с иммунопатологическими заболеваниями, вакцинированными в рамках календаря прививок, и клинико-иммунологический эффект бактериальной и гриппозной вакцин./Автореф.дисс.докт.мед.наук, Нижний Новгород.-2006.-46с
- 30.Снегова Н.Ф. Вакцинопрофилактика контролируемых инфекционных заболеваний у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами/ Автореф. дисс.докт.мед. наук.-Москва.-2007.-с.46



- 31.Намазова Л.С. Конъюгированная пневмококковая вакцина для иммунизации детей – рекомендации ВОЗ // Педиатрическая фармакология.-2007.-т.4, №5.-с.6-10.
- 32.Квасова М.А., Лукушкина Е.Ф., Костинов М.П., Тарасова А.А.Прошагина В.С Профилактическая роль вакцинации «Пневмо-23» среди детей с гломерулонефритами // Вопросы современной педиатрии.-2006.-т.5,№1.-с.727-728.
- 33.Коровкина Т.И., Лукушкина Е.Ф., Костинов М.П., Тарасова А.А. Респираторные инфекции при ревматических заболеваниях и возможность их вакцинопрофилактики// Детские инфекции.-2005.-т.4,№3.-с.58-60
- 34.Гречуха Т.А., Маянский Н.А. Оценка уровня специфических антител против пневмококка класса IgG у детей с заболеваниями почек до и после вакцинации. Педиатрическая фармакология : научно-практический журнал Союза педиатров России. - 2010. - Том 7, N 1. - С. 105.
- 35.«Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и ХИБ-инфекции у часто болеющих детей». МЗ РФ ГУНЦЗД РАМН, 2005.- 35 с.
- 36.Гаращенко Т.И., Костинов М.П., Ильенко Л.И., Гаращенко М.В. Фошина Е.П., и др. Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами// Вопросы современной педиатрии.-2006.-т.5-№5.-стр.18-22.
- 37.Жоглев С.Д и др. Эффективность применения пневмококковой вакцины в воинских коллективах. Журнал микробиологии. 2003. №2, с. 36-42.
- 38.Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. Москва, «МДВ», 2009.- 250 с.
- 39.Рыжов А.А. Вакцины «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ» в профилактике и лечении хронических заболеваний легких у детей./Автореф. дисс. канд. мед. наук Москва,2004.-22с.

40. Применение вакцин «Пневмо-23» и «Акт-ХИБ» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей/ Под редакцией Костинова М.П.-М.: Медицина для всех, 2004.-48с.
41. Протокол ведения больных «Хроническая обструктивная болезнь легких» (утвержден заместителем министра здравоохранения и социального развития РФ Стародубовым В.И. 4 июля 2005 г. / Проблемы стандартизации в здравоохранении №1, 2007, 83 с.
42. Клинико-иммунологические аспекты применения поликомпонентной пневмококковой вакцины «Пневмо 23» у детей с atopической бронхиальной астмой. Методические рекомендации МЗ РФ, Владивосток, 2004, 24 с.
43. Профилактическое лечение детей с латентной туберкулезной инфекцией в комплексе с вакцинопрофилактикой неспецифической инфекционной патологии верхних и нижних отделов респираторного тракта. Пособие для врачей МЗ РФ-ММА им. И.М. Сеченова, 2002.15с.
44. Рулева А.А., Харит С.М. и др. Опыт применения пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины в ряде регионов России. Вопросы современной педиатрии : научно-практический журнал Союза педиатров России. - 2010. - Том 9, N 2. - С. 119-123.
45. Р.С. Козлов. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. Смоленск. МАКМАХ, 2010. - 128 с.
46. Методические рекомендации 3.3.1.0027-11. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*. Москва 2011 - 27 с.
47. Горбунов М.А. Принципы и система организации полевых испытаний эпидемиологической эффективности вакцин / М.А. Горбунов. - Режим доступа: <http://medi.ru/doc/15b1102.htm>.

- 48.Балева Л.С., Балясинская Г.Л., Вавилова В.П. и др. Современные подходы к лечению и оздоровлению часто болеющих детей: пособие для врачей. М.: Москва, 2005. - 53 с.
- 49.Белошицкий Г.В., Королева И.С., Кошкина Н.И. Пневмококковые менингиты в Российской Федерации// Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2009. № 1 (44). С. 6 - 10.
- 50.Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. Weekly Epidemiological Record, 2007; 82(12):93-104.
- 51.Alter SJ. Pneumococcal infections. *Pediatr Rev* 2009; 30(5):155-64, quiz 64.
- 52.Casado-Flores J., Rodrigo C., Aristegui J. et al. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008; 25:1020–1023.
- 53.Reinert RR. Pneumococcal conjugate vaccines--a European perspective. *Int J Med Microbiol* 2004; 294 (5):277-94.
- 54.Johnsborg O, Eldholm V, Bjornstad ML, Havarstein LS. A predatory mechanism dramatically increases the efficiency of lateral gene transfer in *Streptococcus pneumoniae* and related commensal species. *Mol Microbiol* 2008; 69: 245-53.
- 55.H.Faden, M. Heimert, G. Goodman et al. New Technique (the NOW) test for Rapid Detection of *Streptococcus pneumoniae* in the nasopharynx. *J.Clin.Microbiol.*-2002.-Vol.40.- p.4748-4749
- 56.Austrain, R. The Enduring Pneumococcus: Unfinished Business and Opportunities for Future / R.Austrian // *Streptococcus pneumoniae: molecular biology and mechanisms of disease* / Tomasz A., editor.-Larchmont: Mary Ann Liebert, Inc.2000.-P.3-7.
- 57.C.D.M. Muller-Graf, A.M. Whatemore. S.J.King et al. /Population biology of *Streptococcus pneumoniae* isolated from oropharyngeal carriage and invasive disease// *Microbiology.*-1999.-Vol.145.- P.3283-3293.
- 58.Baxendale HE., Davis Z., White HN., et al. //Immunogenetic analysis of the immune response to pneumococcal polysaccharide.//*Eur J Immunol* .-2000.-30.- p.1214-1223.

59. Barriers to Genetic Exchange between Bacterial Species: *Streptococcus pneumoniae* Transformation / Jacek Majewski, Piotr Zawadzki, Paul Pickerill et al. // *J. Bacteriol.*-2000.-Vol. 182.-P. 1016-1023.
60. Christensen, J.E. Rapid. Identification of Bacteria from Positive Blood Cultures by Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism Profile Analysis of the 16S rRNA Gene / J.E. Christensen, J.A. Stencil, K.D. Reed // *J. Clin. Microbiol.*-Aug 2003.-Vol.41.-P.3 790 - 3800.
61. Hooper, D.C. Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones / D.C. Hooper // *Clin. Infect. Dis.*-2000.-Vol.31, Suppl.2.-P.24-28.
62. Paton J.C. Giammarinaro P Genome – based analysis of pneumococcal virulence factors: the quest for novel vaccine antigens and drug targets. *Trends Microbiol* 2001.-9:515-518.
63. Gehre F., Kharat A.S. , Leib S.L., Damjanovic M., Vollmer W., Tomasz A. // Teichoic acid genes and the role of choline in pneumococcal virulence // 2008.-ISSPD-6.-p.19
64. Vollmer W., Baur S., Damjanovic M., Kharat A.S. et al. Teichoic acid and the cholin-dependent growth phenotype // 2008.- ISSPD-6.-p.17
65. A.L.S. Andrade, C.M. Franco. Non-typeable *Streptococcus Pneumoniae* carriage isolates genetically similar to invasive and carriage isolates expressing capsular type 14 // 7 International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Book of Abstracts. Israel, march 2010; 167; 126-127, 331.
66. Hyog-Young Kwon, David A. Ogunniyi, MooHyun Choi et al. // The ClpP Protease of *Streptococcus pneumoniae* Modulates Virulence Gene Expression and Protects against Fatal Pneumococcal Challenge // *Infect. Immun.* 2004.-Vol.72.- P.5646-5653.
67. McDaniel L.S., Loechel F., Benedict C. et al. Immunization with a plasmid expressing pneumococcal surface protein A (PspA) can elicit protection against fatal infection with *Streptococcus pneumoniae*. *Gene Ther* 1997;4:375-7.

68. McDaniel L.S., Sheffield J.S, Delucchi P., Briles D.E. PspA, a surface protein of *Streptococcus pneumoniae*, is capable of eliciting protection against pneumococci of more than one capsular serotype. *Infect Immun* 1991; 59:222-8.
69. S.Yang, L.Shin, K. Ambreen et al./Quantitative PCR Assay Using Sputum Samples for Rapid Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia in Adult Emergency Department Patients // *J.Clin.Microbiol.* - 2005.-Vol. 43.- P.3221-3226.
70. Dennis O. Gor, Xuedong Ding, David E. Briles et al./Relationship between Surface Accessibility for PpmA, PsaA, and PspA and Antibody-Mediated Immunity to Systemic Infection by *Streptococcus pneumoniae*//*Infect. Immun.*- 2005.-Vol. 73.-P.1304-1312.
71. Brock I.H. The physiology of lactoferrin. *Biochem.Cell Bioi.* Vol. 80, 2002, p.p. 1-6.
72. Bennett R. M. and Kokocinski T. Lactoferrin content of peripheral blood cells. *Br. J. Haematol.* Vol.39, 1978, p.p.509-521.
73. Brooks-Walter, A. The *pspC* Gene of *Streptococcus pneumoniae* Encodes a Polymorphic Protein, PspC, Which Elicits Cross-Reactive Antibodies to PspA and Provides Immunity to Pneumococcal Bacteremia / A. 321 Brooks-Walter, E. De Briles // *Infection and immunity.*- Dec. 1999.-Vol. 67, № 12. - P.6533-6542.
74. Hollingshead S.K., Robert Becker, David Briles. Mosaic genes of PspA and evidence for past recombination in *Streptococcus pneumoniae*. *Infect. Immun.*- 2001.-Vol.69.- P.4885-4889.
75. Rosenow C., Ryan P., Weiser J.N., Johnson S., Fontan P., Ortqvist A. , Masure H.R./Contribution of novel choline-binding proteins to adherence, colonization and immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae*// *Mol Microbiol.* 1997 Sep ;25 (5):819-829
76. Gray BM. Pneumococcal microbiology and immunity. *Pediatr. Ann.* 2002.-31: 233-240
77. Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante. Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections: official French guidelines. *Clinical Microbiology and Infection.*- Dec 2003.- Volume 9,

Issue 12.- P. 1162-1178.

78. Jacek Majewski, Piotr Zawadzki, Paul Pickerill et al. /Barriers to Genetic Exchange between Bacterial Species: Streptococcus pneumoniae Transformation//J. Bacteriol.-2000 .-Vol. 182.-P. 1016-1023.
79. E.N. Janoff, J.B. Rubins. Invasive Pneumococcal Disease in the Immunocompromised Host // Streptococcus pneumoniae: molecular biology and mechanisms of disease / Tomasz A., editor.-Larchmont: Mary Ann Libart., Inc., 2000.- P.321-341.
80. Lock, R.A., Paton J.C., Hansman D. Comparative efficacy of pneumococcal neuraminidase and pneumolysin as immunogens protective against Streptococcus pneumoniae. Microb Path .1988; 5;461-7.
81. Hirst, A. The role of pneumolysin in pneumococcal pneumonia and meningitis/ A. Hirst, C. O'Callaghan., P.W. Andrew // Clinical and Experimental Immunology-2004-Vol. 138, № 2.-P. 195-201.
82. Aras Kadioglu, William Coward, M. Joseph Colston et al. /CD4-T-Lymphocyte Interactions with Pneumolysin and Pneumococci Suggest a Crucial Protective Role in the Host Response to Pneumococcal Infection // Infect. Immun - 2004.- Vol. 72.- P. 2689-2697.
83. Berry A.M, Paton J.C. Additive attenuation of virulence Streptococcus pneumoniae by mutation of the genes encoding pneumolysin and other putative pneumococcal virulence protein. Infect Immunol 2000, 68:133-140.
84. Cockeran R., Anderson R., Feldman C. The role of pneumolysin in the pathogenesis of Streptococcus pneumoniae infection. Curr Opin Infect Dis. 2002.-15:235-239
85. Rubins JB., Janoff EN. Pneumolysin: a multifunctional pneumococcal virulence factor// J Lab Clin Med .,1998.-131:21-27.
86. Elizabeth A. Joyce, Amita Kawale, Stefano Censini et al /LuxS Is Required for Persistent Pneumococcal Carriage and Expression of Virulence and Biosynthesis Genes // Infect. Immun.- 2004.-Vol. 72.-P.2964-2975.

87. J.O. Carlos, N. Jana, Gao Geli et al. Microarray Analysis of Pneumococcal Gene Expression during Invasive Disease. *Infect. Immun.*-2004.- Vol.72.- P.5582-5596.
88. Joann Hoskins, William E. Alborn, Jeffrey Arnold et al. Genome of the Bacterium *Streptococcus pneumoniae* Strain R6J. *Bacteriol.*-2001.-Vol.183.-P. 5709-5717.
89. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995--1997. *Am J Public Health* 2000;90:223--9.
90. Adamkiewicz TV, Farley MM, Baughman W, Schrag S, Elliot J. Are children with sickle cell disease at higher risk of developing penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (Pnc) infections than other children [Abstract 831]. *Pediatr Res* 1999;45:143A.
91. Dowell S.F, Schwartz B. Resistant pneumococci: protecting patients through judicious use of antibiotics. *Am Fam Physician* 1997;55:1647--54.
92. Frankel RE, Virata M, Hardalo C, Altice FL, Friedland G. Invasive pneumococcal disease: clinical features, serotypes, and antimicrobial resistance patterns in cases involving patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1996;23:577-84.
93. Ferlenghi, M. Hilleringmann, M. Biagini, N Norais, C. Emolo et al. Insights into the supermolekular structure of the native pili of *Streptococcus pneumoniae*. / 7 International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Book of Abstracts. Israel, march 2010; 6; p.28; 331.
94. P. Yadav, C. Thompson, Y.-J. Lu, R. Malley. Genetic requirements for pneumolysin localization. / 7 International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Book of Abstracts. Israel, march 2010; 19; 35—36; 331.
95. J. Maugein, D. Guillemot, M. J. Dupont et al. Clinical and microbiological epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in eight French counties. *Clinical Microbiology and Infection.*-2003.-Vol.9, №4.-P. 280-288.

96. Ambrose, Karita D. Macrolide Efflux in *Streptococcus pneumoniae* Is Mediated by a Dual Efflux Pump {mel and mef) and Is Erythromycin Inducible/ Karita D. Ambrose, Rebecca Nisbet, Stephens David S//Antimicrob. Agents Chemother.- 2005.-Vol. 49.- P.4203-4209
97. S.Yang, L.Shin, K. Ambreen et al. Quantitative PCR Assay Using Sputum Samples for Rapid Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia in Adult Emergency Department Patients. *J.Clin.Microbiol.* - 2005.-Vol. 43.- P.3221-3226.
98. CDC. Geographic variation in penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*-selected sites, United States, 1997. *MMWR* 1999;48:656-661.
99. Myo-Kyoung Kim, Wen Zhou, Pamela R. Tessier et al. Bactericidal Effect and Pharmacodynamics of Cethromycin (ABT- 773) in a Murine Pneumococcal Pneumonia Model. *Antimicrob. Agents Chemother.* -2002.-Vol. 46.-P.3185-3192.
100. Chapuy-Regaud I S., A.D. Ogunniyi, N. Diallo et al. RegR, a Global LacI/GalR Family Regulator, Modulates Virulence and Competence in *Streptococcus pneumoniae*. *Infect. Immun.*- 2003.-Vol.71.- P.2615-2625.389.
101. Charpentier E. Regulation of growth inhibition at high temperature, autolysis, transformation and adherence in *Streptococcus pneumoniae* by - clpC / E. Charpentier, R. Novak. E. Tuomanen // *Mol.Microbiol.* - 2000.-Vol.37. - P.717-726.
102. Denys, G.A. 1992. Identification of *Streptococcus pneumoniae* with the DNA probe / G.A. Denys, R.B. Carey // *J.Clin. Microbiol.*-1992.- Vol.30.- P.2725-2727.
103. Korzheva, Nataliya.Novel Ser79Leu and Ser81Ile Substitutions in the Quinolone Resistance-Determining Regions of ParC Topoisomerase IV and GyrA DNA Gyrase Subunits from Recent Fluoroquinolone-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Clinical Isolates / Nataliya Korzheva, Davies A.Todd, Raul Goldschmit // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2005.-Vol. 49.- P.2479-2486.
104. Azoulay- Dupuis, J.P. Bedos, J.Mohler et al. Activity of Gemifloxacin



- against Quinolone-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Strains In Vitro and in a Mouse Pneumonia Model. *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2005.-Vol.49.-P. 1046-1054.
105. Regine Hakenbeck, Andrea Koenig, Izabella Kern et al. Acquisition of Five High-Mr Penicillin-Binding Protein Variants during Transfer of High-Level P-Lactam Resistance from *Streptococcus mitis* to *Streptococcus pneumoniae*. *J. Bacteriol.*- 1998 .-Vol.180.-P. 1831-1840
106. Reinert RR, Filimonova OY, Al-Lahham A, Grudinina SA, Ilina EN, Weigel LM, Sidorenko SV. Mechanisms of macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from Russia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(6):2260-2262.
107. 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,.
108. Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clinical Microbiology and Infection* 2009;15(s3):7-11.
109. Bennett, Lennon B. Penicillin Susceptibility and Epidemiological Typing of Invasive Pneumococcal Isolates in the Republic of Ireland / Lennon B. Bennett, H. Humphreys, M. Cafferkey // *J. Clin. Microbiol.* - 2003-Vol.41.-P.3641-3648.
110. Douglas R.M., Hansman D., Miles H.B., Paton J.C. Pneumococcal carriage and type-specific antibody. // *American Journal of Diseases of Children* 1986;140:1183-5.
111. Vorobieva V, Furberg AS, Bazhukova T, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among children in the Arkhangelsk region, Russia: prevalence, population structure and antibiotic resistance.//18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Barcelona, Spain, 2008:P1711.
112. Plotkin SA., Orenstein WA., *Vaccine*, 4 edition., USA.-2004.-1662 p.
113. McCullers J.A. Insights into interaction between influenza virus and pneumococcus// *Clin. Microbiol. Rev.* – 2006.- V.19 – P. 571-582.

114. Brimblecombe F.S.W., Cruickshank R., Masters P.L., et al. Family studies of respiratory infections// BMJ. – 1958. – P.119-128.
115. Tuomanen E, Austrian R, Masure HR. Mechanisms of disease: pathogenesis of pneumococcal infection.// N Engl J Med 1995;332:1280 - 4.
116. Normark B.H/ Mechanism for invasive pneumococcal disease //2008.-ISSPD-6.-p.19
117. Nathan BR., Sheld WM. New advances in the pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. Clin Infect Dis Rep. 2000.-2: 332-336
118. Pesola GR., Charles A. Pneumococcal bacteremia wity pneumonia: mortality in acquired immunodeficiency syndrome. Chest .-1992.-101.-p.150-155
119. The Green Book (UK):<http://www.dh.gov.uk/en/Publichealth/Healthprotection/Immunisation/Greenbook>,ACIP(USA):<http://www.cdc.gov/mmWR/previe/mmwrhtml/rr4909a1.htm>, Conseil superieur.
120. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1997;V 46 (No. RR-8):1-24.
121. CDC.Preventing Pnuemcoccal Disease Among Infants and Jung Children MMWR 2000 V 49 N RR-9, 1-24
122. Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, Porat N, Shainberg B, Pinco E, Keller N, Rubinstein E. Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae by adults and children in community and family settings. Clin Infect Dis 2004;38(5):632-9.
123. R.Dagan, D.Engegard, E.Piccard. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Israel / J.Am.Med.Ass.- 1992.-Vol.268.-P.3328-3332.
124. L.A. Burmann, R. Norrby, B. Trollfors. Invasive pneumococcal infections: incidence, predis-posing factors and prognosis. Rev.Infect.Dis.-1985.-Vol.7.-P. 133-142.

125. Gessner BD, Ussery XT, Parkinson AJ, Breiman RF. Risk factors for invasive disease caused by *Streptococcus pneumoniae* among Alaska native children younger than two years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:123-8.
126. Chen F.M., Breiman R.F., Farley M., Plikaytis B., Deaver K.A., Cetron M.S. Geocoding and linking data from population-based surveillance and the US census to evaluate the impact of median household income on the epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections.
127. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2000;342:681-9.
128. Levine OS, Farley M, Harrison LH, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America. *Pediatrics*, 1999;103:e28. Available at <<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/3/e28>>. Accessed August 4, 2000.
129. Andiman WA, Mezger J, Shapiro E. Invasive bacterial infections in children born to women infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1994;124:846-52.
130. Farley JJ, King JC, Nair P, Hines SE, Tressler RL, Vink PE. Invasive pneumococcal disease among infected and uninfected children of mothers with human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1994;124:853--8.
131. Mao C, Harper M, McIntosh K, et al. Invasive pneumococcal infections in human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis* 1996;173:870-876.
132. Austrian, R. Epidemiology of pneumococcal capsular types causing pediatric infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1989. Vol.8., Suppl. - P.21-22.
133. Bennett NM, Buffington J, LaForce FM. Pneumococcal bacteremia in Monroe County, New York. *Am J Public Health* 1992;82:1513-1516
134. Filice GA, Van Etta LL, Darby CP, Fraser DW. Bacteremia in Charleston County, South Carolina. *Am J Epidemiol* 1986;123:128-136.

135. Baggett Henry B C, Peruski Leonard B F, Olsen Sonja B J, *et al.* Incidence of Pneumococcal Bacteremia Requiring Hospitalization in Rural Thailand. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48(s2):S65-S74.
136. Lane PA, Rogers ZR, Woods GM, *et al.* Fatal pneumococcal septicemia in hemoglobin SC disease. *J Pediatr* 1994;124:859-862.
137. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, *et al.* Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997;337:970-6
138. Invasive Pneumococcal Disease in Children 5 Years After Conjugate Vaccine Introduction - Eight States, 1998-2005. *MMWR* 2008; 57:144-148.
139. Rudan I, Tomaskovic L., Boschi-Pinto C., Cfmppbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age// *Bull. World Health Organ.* - 2004, 82(12): P. 895-903.
140. Jokinen C., Heiskanen L., Juvonen H. *et al.* Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland.// *Am. J. Epidemiol.* – 1993; 137 (9), P. 977-988.
141. Wright A.E., Morgan W.P., Cantab M.B., Colebrook L., Lond M.B., Dodgson R.W., Lond M.D. Observation on prophylactic inoculations against pneumococcus infection, and on the results which have been achieved by it. *Lancet* 1914;1:87-95.
142. Heidelberg M., Avery O.T., *J Exp Med* 1923; 38:73-9.
143. Schiemann O., Casper W. *Ztschr Hyg Infectiosskr* 1927; 108: 220-57.
144. MacLeod C.M., Hodges R.G., Heidelberg M., Bernhard W.G. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med* 1945; 82:445-65.
145. Austrian R., Gold J. Pneumococcal bacteremia with a special refernce to to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964; 60:759-76.
146. Austrian R., Douglas R.M., Schiffman G., Coetzee A.M., Koornhof H.J., Hayden-Smith S., Reid R.D. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians* 1976; 89:184-9.

147. Smit P., Oberholzer D., Hayden-Smith S., Koornhof H.J., Hilleman M.R. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977; 238:2613-6.
148. Plouffe J., Brieman R., Facklam R. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae* in adults: implication for therapy and prevention. *JAMA* 1996; 275:194-8.
149. Levine Orin B. S, Cherian T, Hajjeh R, Deloria Knoll M. Progress and Future Challenges in Coordinated Surveillance and Detection of Pneumococcal and Hib Disease in Developing Countries. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48(s2):S33-S6.
150. Kalin M. Pneumococcal serotypes and their clinical relevance. *Thorax* 1998; 53:159-62.
151. Al-Mazrou A, Twum-Danso K, Al Zamil F, Kambal A. *Streptococcus pneumoniae* serotypes/serogroups causing invasive disease in Riyadh, Saudi Arabia: extent of coverage by pneumococcal vaccines. *Ann Saudi Med.* 2005; 25:94-9. 15
152. Chen Y.Y, Yao S.M, Chou C.Y, Chang Y.C, Shen P.W, Huang C.T, Su H.P, Li S.Y. Surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan, 2002-2003. *J Med Microbiol.* 2006;55 (Pt. 8):1109-14.
153. Pebody RG, Hellenbrand W, D'Ancona F, Ruutu P. Pneumococcal disease surveillance in Europe. *Euro Surveill* 2006;11(9):646: Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=646>.
154. Vipin M Vashishtha, Puneet Kumar, Amol Mittal. Sero-epidemiology of *Streptococcal Pneumoniae* in developing countries and Issues Related to Vaccination. *Journal of Pediatric Sciences* 2010;5:e49.
155. Mudhune S, Wamae M. Report on Invasive Disease and Meningitis due to *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumonia* from the Network for Surveillance of Pneumococcal Disease in the East African Region. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48(s2):S147-S52.

156. WHO. Pneumococcal vaccines *Weekly Epidemiol Record* 2003(14:):110-19.
157. Borrow R, Stanford E, Waight P, et al. Serotype-specific immune unresponsiveness to pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease. *Infect Immun* 2008; 76:5305-9.
158. Shapiro E.D., Berg A.T., Austrian R., Schroeder D.,Parcells V., Margolis A., Adair R.K.,Clemens J.D. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med.* 1991; 325:1453-60.
159. Douglas R.M., Paton J.C., Duncan S.J., Hansman D.J. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J Infect Dis* 1983;148:131-7.
160. Koskela M., Leinonen M., Haiva V.M., Timonen M.,Makela P.H. First and second dose antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:45-50.
161. Leinonen M., Sakkinen A., Kalliokoski R., Luotonen J., Timonen M., Makela P.H. Antibody response to 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in preschool age children. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5:39-44.
162. Sampson J.S., Furlow Z., Whitney A.M., Williams D., Facklam R., Carlone G.M. Limited diversity of *Streptococcus pneumoniae* *psaA* among pneumococcal vaccine serotypes. *Infect Immun* 1997; 65:1967-71.
163. Briles D.E., Hollingshead S.K., Swiatlo E., et al. PspA and PspC: Their potential for use as pneumococcal vaccines. *Microb Drug Resist* 1997; 3:401-8.
164. Wu H.Y., Nahm M.H., Guo Y., Russell M.W., Briles D.E. Intranasal immunization of mice with PspA (pneumococcal surface protein A) can prevent intranasal carriage, pulmonary infection and sepsis with *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1997; 175:839-46.
165. Nayak A.R., Tinge S.A., Tart R.C., McDaniels L.S., Briles D.E., Curtiss R. A live recombinant virulent oral *Salmonella* vaccine expressing pneumococcal

- surface protein A induces protective responses against *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 1998; 66:3744-51.
166. Klein D.L, Ellis R.W. Conjugate vaccines against *Streptococcus pneumoniae*. In: Levine M.M., Woodrow G.C., Kaper J.B., Cobon, G.S., eds. *New generation vaccines*. 2<sup>nd</sup> ed., rev. New York, NY: Marcel Dekker, Inc., 1997:503-25.
167. Dagan R., Poolman J.T., Zepp F. Combination vaccines containing DTPa-Hib: impact of IPV and coadministration of CRM197 conjugates. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7:97-115.
168. Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, et al. The 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiDCV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:S89 –S96.
169. Prevenar® summary of product characteristics. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/prevenar/prevenar.htm>.
170. Ron Dagan, Carl Frasch. Supplement. Introduction. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. April 2009; 28(4): 63-65.
171. Ansaldi F., Turello V., Lai P et al. Effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine in preventing pneumonia and non-invasive pneumococcal infection in elderly people. A large scale retrospective cohort study. / *J Intern Med Res* 2005, Vol. 33, P. 490 – 500.
172. Butler J.C. et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. / *JAMA* 1993, Vol. 270 (15), P. 1826 – 31.
173. Fishman D.N. et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. / *Clin Infect Dis* 2006, Vol. 42 (April), P. 1093 – 1101.
174. Finn A. Naturally asquired T and B cell mucosal and systemic immunity to pneumococcal protein antigens in human //2008.- ISSPD-6.-p.21.

175. Siber G.R., Chang I., Baker S., et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine*. 2007; 25:3816-3826.
176. Siber G.R., Klugman P.K., Makela P.H. *Pneumococcal vaccines*. Washington, CDC, ASM Press.-2008.-449s.
177. Mufson M.A., Krause H.E., Schiffman G., Hughey D.F. Pneumococcal antibody levels one decade after immunization of healthy adults. *Am J Med Sci* 1987; 293: 279-84.
178. Musher D.M., Groover J.E., Rowland J.M., Watson D.A., Struewing J., Baughn R.E., Mufson M.A. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination. *Clin Infect Dis* 1993; 17:67-73.
179. Vella P.P., McLean A.A., Woodhour A.F., Wiebel R.E., Hilleman M.R. Persistence of pneumococcal antibodies in human subjects following vaccination. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980; 164:435-8.
180. Go E.S., Ballas Z.K. Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: a meta analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:205-15.
181. Romero-Steiner S., Musher D.M., Cetron M.S., Pais L.B., Groover J.E., Fiore A.E., Plikaytis B.D., Carlone G.M. Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity. *Clin Infect Dis* 1999; 29:281-8.
182. Romero-Steiner S., Libutti D., Pais L.B., Dykes J., Anderson P., Whitin J.C., Keyserling H.L., Carlone G.M. Standardization of an opsonophagocytic assay of the measurement of functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* using differentiated HL-60 cells. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4:415-22.
183. Pomat W. S., Lehmann D., Sanders R. C., Lewis D. J., Wilson J., Rogers S., Dyke T. and Alpers M. P. Immunoglobulin G antibody responses to polyvalent



- pneumococcal vaccine in children in the highlands of Papua New Guinea. *Infect Immun.* 1994 May; 62(5): 1848-1853.
184. Dhooge I.J., van Kempen M.J., Sanders L.A., Rijkers G.T. Deficient IgA and IgG2 anti-pneumococcal antibody levels and response to vaccination in otitis prone children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002 Jun 17;64(2):133-41.
185. Andrew S. Artz, William B. Ershler, and Dan L. Longo. Pneumococcal Vaccination and Revaccination of Older Adults. *Clin Microbiol Rev.* 2003 April; 16(2): 308–318.
186. Kris Kolibab, S. Louise Smithson, Anne K. Shriner, Sadik Khuder, Sandra Romero-Steiner, George M Carlone, and MA Julie Westerink. Immune response to pneumococcal polysaccharides 4 and 14 in elderly and young adults. I Antibody concentrations, avidity and functional activity *Immun Ageing.* 2005; 2: 10.
187. Hyunju Lee, Moon H Nahm and Kyung-Hyo Kim. The effect of age on the response to the pneumococcal polysaccharide vaccine. *Infectious Diseases* 2010, 10:60.
188. Jokinen J.T., Ahman H., Kilpi T.M., Makela P.H., Kayhty M.H. Concentration of antipneumococcal antibodies as a serological correlate of protection: an application to acute otitis media. *J Infect Dis* 2004;190 (August (3)):545–50.
189. Siegrist C.A. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine* 2001; 19: 3331–46
190. Vos Q, Lees A, Wu ZQ, Snapper C.M., Mond J.J. B-cell activation by T-cell-independent type 2 antigens as an integral part of the humoral immune response to pathogenic microorganisms. *Immunol Rev* 2000; 176: 154–70.
191. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children, Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(March (3)):187.-95.

192. World Health Organisation (WHO). Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. In: WHO technical report series, no. 927; 2005.
193. Goldblatt D, Southern J, Ashton L, Richmond P, Burbidge P, Tasevska J, et al. Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(April (4)):312–9.
194. Borrow R, Goldblatt D, Finn A, Southern J, Ashton L, Andrews N, et al. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. *Infect Immun* 2003;71(October (10)):5549-55.
195. Millar E.V., O'Brien K.L., Bronsdon M.A., Madore D., Hackell J.G., Reid R., et al. Anticapsular serum antibody concentration and protection against pneumococcal colonization among children vaccinated with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2007;44(May (9)):1173-9.
196. Rennels M.B., Edwards K.M, Keyserling H.L., et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 1998;101:604-11.
197. Gils E.J., Veenhoven R.H., Hak E., Rodenburg G.D., Bogaert D., IJzerman E.P.F., et al. Effect of reduced-dose schedules with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal pneumococcal carriage in children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302(July (2)):159-67.
198. Dagan R., Givon-Lavi N., Fraser D., Lipsitch M., Siber G.R., Kohberger R. Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin G concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. *J Infect Dis.* 2005;192(August (3)):367-76.
199. J. Spijkerman, E.J.M. van Gils, R.H.Veenhoven et al. Impact of PCV-7 pneumococcal nasopharyngeal carriage in children and their parents in the

- Netherlands. 7 International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Book of Abstracts. Israel, march 2010; 208: 153. 331.
200. Stray-Pedersen, I. S. Aaberge A. Früh and T. G. Abrahamsen. Pneumococcal conjugate vaccine followed by pneumococcal polysaccharide vaccine; immunogenicity in patients with ataxiatelangiectasia. British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology. 2005;140:507-516
201. Watera C, Nakiyingi J, Miiro G., et al. (2004) 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: 6-year follow-up of a clinical trial cohort. AIDS18: 1210–3.
202. Vernacchio L., Neufeld E.J., MacDonald K., et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. J Pediatr 1998;133:275-8.
203. Rijkers G.T., Sanders L.A., Zegers B.J. Anti-capsular polysaccharide antibody deficiency states. Immunodeficiency 1993; 5:1-21.
204. Abzug M.J., Pelton S.I., Song L.Y., Fenton T. et al. Immunogenicity, safety, and predictors of response after a pneumococcal conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccine series in human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1024 Protocol Team. Pediatr Infect Dis J. 2006; 25(10):920.
205. Vana I. Spoulou, Dimitris L. Tsoumas, Vana G. Papaevangelou, et al. Immunogenicity and immunological memory induced a 7-valent pneumococcal CRM 197 conjugate vaccine in symptomatic HIV-1 infected children. Vaccine. 2005; 23(46-47):5289-93.
206. Christian Hoffmann, Jürgen K. Rockstroh, Bernd Sebastian Kamps. HIV Medicine 2007 15th Edition 2007 by Flying Publisher – Paris, Cagliari, Wuppertal. P 818.
207. N. French, S. Cordon, N. Eksrom, et al. Opsonophagocytic response to 7-valent conjugate pneumococcal vaccine (PCV7) in HIV-infected adults. 7

- International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Book of Abstracts. Israel, march 2010; 208: 30. 187.
208. Molrine D.C., Siber G.R., Samra Y., Shevy D.S., MacDonald K., Cieri R., Ambrosino D.M. Normal IgG and impaired IgM responses to polysaccharide vaccines in asplenic patients. *J Infect Dis* 1999; 179:513-7.
209. Giebink G.S., Foker J.E., Kim Y., Schiffman G. Serum antibody and opsonic responses to vaccination with pneumococcal capsular polysaccharide in normal and splenectomized children. *J Infect Dis* 1980;141:404-12.
210. O'Brien K.L., Winkelstein J.A., Santosham M, et al. Immunogenicity of a pneumococcal protein conjugate vaccine in infants with sickle cell disease. *Pediatr Res* 1996;39(4):160.
211. Pearson H.A. Prevention of pneumococcal disease in sickle cell anemia [Editorial]. *J Pediatr* 1996;129:788-9.
212. Bjornson A.B., Falletta J.M., Verter J.I., et al: Serotype-specific immunoglobulin G antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with sickle cell anemia: effects of continued penicillin prophylaxis. *J Pediatr* 1996;129:828-35.
213. Sell S.H., Wright P.F., Vaughn W.K., Thompson J., Schiffman G. Clinical studies of pneumococcal vaccines in infants; I: reactogenicity and immunogenicity of two polyvalent polysaccharide vaccines. *Reviews of Infectious Diseases* 1981;3 (suppl):S97--107.
214. King J.C., Vink P.E., Farley J.J., Smilie M., Parks M.. Comparison of the safety and immunogenicity of a pneumococcal conjugate with a licensed polysaccharide vaccine in human immunodeficiency virus and non-human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:192-6.
215. Ponvert C., Ardelean-Jaby D., Colin-Gorski A.M.//Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine in child: a case –control study based on immediate responses in skin test and specific IgE determination//*Vaccine*.-2001.-19.-p.4588-4591.

216. Kayhty H, Ahman H, Eriksson K, Sorberg M, Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(February (2)):108-14.
217. Vestrheim D.F., Lovoll O., Aaberge I.S., Caugant D.A., Hiiiby E.A., Bakke H., et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine* 2008;26 (June (26)):3277-81.
218. Gerwin D. Rodenburga, Elske J.M. et al. Comparability of antibody response to a booster dose of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants primed with either 2 or 3 doses. *Vaccine*.2010. 28: 1391-1396.
219. Whitney C.G., Pilishvili T., Farley M.M., Schaffner W., Craig A.S., Lynfield R., et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006;368(October (9546)):1495-502.
220. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction--eight states, 1998-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57(6):144-8.
221. Grijalva C.G., Nuorti J.P., Arbogast P.G., Martin S.W., Edwards K.M., Griffin M.R. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007; 369 (9568):1179-86.
222. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction-eight states, 1998-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57(6):144-8.
223. Smith P.J., Nuorti J.P., Singleton J.A., Zhao Z., Wolter K.M. Effect of vaccine shortages on timeliness of pneumococcal conjugate vaccination: results from the 2001--2005 National Immunization Survey. *Pediatrics* 2007;120:1165-73.

224. Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine-United States, 1997-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58(1):1-4.
225. Hsu H.E., Shutt K.A., Moore M.R., et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med* 2009; 360(3):244-56.
226. Poehling K.A., Szilagyi P.G., Grijalva C.G., et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertion in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2007; 119:707-15.
227. Eskola J, Kilpi T. Efficacy of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PcnCRM) against serotype-specific, culture-confirmed pneumococcal acute otitis media (AOM) in infants and children [Abstract LB-13]. 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 1999;16.
228. Kilpi T, Jokinen J, Herra E, et al. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PNCCRM) on pneumococcal acute otitis media (AOM) by serotype [Abstract O20]. 2<sup>nd</sup> International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Sun City, South Africa, 2000.
229. Dagan, R., Barkai, G., Leibovitz, E., Dreifuss, Eli M.A; Greenberg, D.W/ Reduction of Antibiotic Use Reduce Antibiotic Resistance?: The Pneumococcus Paradigm *Pediatric Infectious Disease Journal*. - October 2006.- 25(10):981-986.
230. Tyrrell GJ, Lovgren M, Chui N, Minion J, Garg S, Kellner JD, Marrie TJ. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive *Streptococcus pneumoniae* pre- and post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000-2006. *Vaccine* 2009;27(27):3553-60.
231. Pelton, S I., Huot, Heather; Finkelstein J. A Bishop, C J. Hsu, K. K. Kellenberg, J., Huang, S. S. , Goldstein, R., Hanage, W. P. /Emergence of 19A as Virulent and Multidrug Resistant Pneumococcus in Massachusetts Following Universal Immunization of Infants With Pneumococcal Conjugate Vaccine// *Pediatric Infectious Disease Journal*. 26(6):468-472, June 2007.

232. Abzug M.J., Pelton S.I., Song L.Y., Fenton T, Levin M.J., Nachman S.A., et al. Immunogenicity, safety, and predictors of response after a pneumococcal conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccine series in human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 920-9.
233. Cutts F.T., Zaman S.M., Enwere G., Jaffar S., Levine O.S., Okoko J.B., et al., et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1139-46
234. Christian Hoffmann, Jürgen K. Rockstroh, Bernd Sebastian Kamps. *HIV Medicine 2007 15th Edition 2007* by Flying Publisher – Paris, Cagliari, Wuppertal. P 818.
235. Siber G.R. Pneumococcal disease; prospects for a new generation of vaccines. *Science*. 1994; 265: 1385-1387.
236. Chan C.Y., Molrine D.C., George S., et al. Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccines after treatment of Hodgkin's disease. *J Infect Dis.*;1996;173:256-8/
237. Vernacchio L., Neufeld E.J., MacDonald K., et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr*, 1998; 133:275-8.
238. Lazarus R, Clutterbuck E, Angus B, et al. (2010). "Immune response to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine following a 1 or 2 dose priming with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine." 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Infections Tel Aviv, Israel; 2010 abstr 146.
239. CDC. Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children - Use of 13 Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. Recommendations and Reports December 10, 2010 / 59(RR11);1-18. <http://www.cdc.gov/mmwr/>.

240. Katherine L O'Brien, Orin S Levine Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine - Authors' reply .The Lancet, Volume 369, Issue 9560, Page 460, 10 February 2007
241. Vestrheim D.F., Løvoll O., Aaberge I.S., Caugant D.A., Høiby E.A., Bakke H., Bergsaker M.R. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine*. 2008;26(26):3277-81.
242. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for Prevenar. Revision 14. London: EMA; 2009 Jan 27. Available from:<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/prevenar/prevenar.htm>



**ДОБРОВОЛЬНОЕ ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ  
НА ПРОВЕДЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК ДЕТЯМ  
ИЛИ ОТКАЗА ОТ НИХ**

1. Я, нижеподписавшийся(ая)

---

(фамилия, имя, отчество родителя (иного законного представителя несовершеннолетнего в возрасте до 15 лет, несовершеннолетнего больного наркоманией в возрасте до 16 лет)/ несовершеннолетнего в возрасте старше 15 лет, несовершеннолетнего больного наркоманией в возрасте старше 16 лет)

---

года рождения,  
(указывается год рождения несовершеннолетнего в возрасте старше 15 лет, несовершеннолетнего больного наркоманией в возрасте старше 16 лет)

настоящим подтверждаю то, что проинформирован(а) врачом:

- а) о том, что профилактическая прививка - это введение в организм человека медицинского иммунобиологического препарата для создания специфической невосприимчивости к инфекционным болезням;
- б) о необходимости проведения профилактической прививки, возможных поствакцинальных осложнениях, последствиях отказа от нее;
- в) о медицинской помощи при проведении профилактических прививок, включающей обязательный медицинский осмотр несовершеннолетнего в возрасте до 18 лет перед проведением прививки (а при необходимости - медицинское обследование), который входит в Программу государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи и предоставляется в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения бесплатно;
- г) о выполнении предписаний медицинских работников.

2. Я проинформирован(а) о том, что в соответствии с пунктом 2 статьи 5 Федерального закона от 17 сентября 1998 г. N 157-ФЗ "Об иммунопрофилактике инфекционных болезней" отсутствие профилактических прививок влечет: запрет для граждан на выезд в страны, пребывание в которых в соответствии с международными медико-санитарными правилами либо международными договорами Российской Федерации требует конкретных профилактических прививок; временный отказ в приеме граждан в образовательные и оздоровительные учреждения в случае возникновения массовых инфекционных заболеваний или при угрозе возникновения эпидемий; отказ в приеме граждан на работы или отстранение граждан от работ, выполнение которых связано с высоким

риском заболевания инфекционными болезнями (Постановление Правительства Российской Федерации от 15 июля 1999 г. N 825 "Об утверждении перечня работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями и требует обязательного проведения профилактических прививок"). Я имел(а) возможность задавать любые вопросы и на все вопросы получил исчерпывающие ответы.

Получив полную информацию о необходимости проведения профилактической прививки \_\_\_\_\_,

(название прививки)

возможных прививочных реакциях и поствакцинальных осложнениях, последствиях отказа от нее, я подтверждаю, что мне понятен смысл всех терминов, и добровольно соглашаюсь на проведение прививки

\_\_\_\_\_ (название прививки)

(добровольно отказываюсь от проведения прививки \_\_\_\_\_)

(название прививки)

несовершеннолетнему \_\_\_\_\_.

(указывается фамилия, имя, отчество и год рождения несовершеннолетнего в возрасте до 15 лет/несовершеннолетнего больного наркоманией в возрасте до 16 лет)

Я, нижеподписавшийся(ая)

\_\_\_\_\_ (фамилия, имя, отчество родителя (иного законного представителя) несовершеннолетнего в возрасте до 15 лет, несовершеннолетнего больного наркоманией в возрасте до 16 лет)/ несовершеннолетнего в возрасте старше 15 лет, несовершеннолетнего больного наркоманией в возрасте старше 16 лет)

Дата \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ (подпись)

Я свидетельствую, что разъяснил все вопросы, связанные с проведением профилактических прививок несовершеннолетнему, и дал ответы на все вопросы.

Врач \_\_\_\_\_ (фамилия, имя, отчество)

\_\_\_\_\_ (подпись)

Дата \_\_\_\_\_