

В.К. Таточенко¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина

Contacts:

Tatochenko Vladimir Kirillovich, chief research scientist of the Department of Pulmonology and Allergy of SCCH of RAMS

Address: 2/62, Lomonosov Avenue, Moscow, RF, 119991, Tel.: (495) 967-14-21, e-mail: tatovk@yandex.ru

Article received: 06.02.2012, Accepted for publication: 12.04.2012

В статье приведены данные об эффективности и безопасности применения 7- и 13-валентными пневмококковыми вакцинами. Проанализирован опыт иммунизации пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакциной Превенар. Поствакцинальные реакции слабой и средней силы в виде болезненности в месте инъекции и фебрильной лихорадки регистрировались не чаще, чем при иммунизации 7-валентной вакциной. В результате вакцинации тяжелых поствакцинальных осложнений зафиксировано не было. Это свидетельствует о низкой реактогенности вакцины и возможности ее применения у детей.

Ключевые слова: дети, пневмококковая инфекция, вакцинация, профилактика.

В 2011 г. в России была зарегистрирована 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина, которая пришла на смену 7-валентной вакцине. Тем самым открылась перспектива защитить детей и взрослых от новой важной группы пневмококков, играющих существенную роль в патологии.

Пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) — самый частый возбудитель инвазивных и неинвазивных инфекций — пневмонии, менингита, бактериемии, среднего отита и синусита, прежде всего у детей раннего возраста, а также у пожилых лиц. От заболеваний, вызванных пневмококком, в 2005 г. умерло 1,6 млн человек, из которых 1/2–2/3 (0,7–1 млн) составили дети в возрасте до 5 лет, в основном из экономически отсталых стран [1]. В развитых странах *S. pneumoniae*, являясь наиболее частым возбудителем бактериемии, внебольничной пневмонии, отита, также наносит серьезный ущерб здоровью населения.

Широкая распространенность этой инфекции связана с обилием серотипов: описан 91 тип капсульных антигенов, которые и определяют серотип пневмококка. Из этого числа около 20 серотипов ассоциированы

с более чем 80% пневмококковых заболеваний во всем мире. Именно полисахаридная капсула, которая защищает пневмококки от фагоцитоза, является их главным фактором вирулентности. Тем не менее, защитный эффект капсулы может быть нейтрализован антителами к капсульным антигенам, в основном опсонизирующими.

Работы по созданию противопневмококковой вакцины проводились еще в начале XX в., но они были приостановлены, поскольку открытие сульфаниламидов и пенициллина создали иллюзию возможности легкой победы над этой инфекцией.

Полисахаридная 23-валентная вакцина Пневмо 23, включающая практически все циркулирующие серотипы пневмококка, используется уже давно, она рекомендована Минздравсоцразвития для использования у лиц в возрасте старше 2 лет, имеющих повышенный риск пневмококковой заболеваемости (см. выше). У детей первых двух лет жизни, однако, иммуногенны лишь вакцины, в которых полисахариды конъюгированы с белком, что позволяет обойти свойственную детям в возрасте до 2 лет особенность — слабый иммунный ответ на полисахаридные антигены.

V.K. Tatochenko¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

¹ Scientific Centre of Children Health RAMS, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

13-valent pneumococcal conjugate vaccine

The data on efficacy and safety of 7- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines are shown in this article. The authors have analyzed the experience of immunization with 13-valent vaccine Prevenar. Post-vaccination reactions were mild or moderate consisting in localized tenderness in site of injection and febrile fever and were not registered more frequently than in cases of 7-valent vaccine usage. There were no severe post-vaccination side-effects. This facts confirm low reactogenicity of this vaccine and the possibility of its usage in children.

Key words: children, pneumococcal infection, vaccination, prophylaxis.

Первая такая вакцина — 7-валентная (Превенар), используется в России с 2008 г. Она содержит антигены серотипов 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F и 23F. Вакцина вводится трехкратно на первом году жизни (начиная с возраста 2 мес) с ревакцинацией в 15–18 мес вместе с другими вакцинами; она включена в Календарь вакцинации большинства развитых стран, апробирована в развивающихся странах и рекомендована ВОЗ к использованию во всех странах мира.

Эффективность конъюгированной 7-валентной вакцины превзошла ожидания, поскольку был выявлен ее выраженный эффект коллективного иммунитета. В США применение вакцины начато с 2000 г.: в течение первых 5 лет частота бактериемических форм инфекции у детей в возрасте 0–4 лет, вызванной входящими в состав вакцины пневмококками, была снижена с 81,9 до 1,7 на 100 000. Несмотря на некоторое учащение бактериемий, вызванных не входящими в вакцину серотипами (с 16,8 до 21,7), общее число бактериемий снизилось в 4 раза — с 98,7 до 23,4 на 100 000 [2]. Одновременно бактериемические заболевания стали реже наблюдаться и у невакцинированных детей в возрасте 5–15 лет — на 38%, у взрослых в возрасте 15–45 лет — на 47%, у 45–65-летних — на 20% и у лиц старше 65 лет — на 36%. Очевидно, что вакцинированные дети стали меньше заражать невакцинированных детей и взрослых [3].

Заболеваемость в США пневмококковым менингитом, вызванным вакцинными серотипами, во всех возрастах снизилась на 73,3%, а вызванным серотипами, родственными вакцинным, — на 32,1%. Хотя частота менингитов, вызванных невакцинными серотипами, повысилась на 60,5%, в целом заболеваемость среди детей и взрослых понизилась с 1,13 до 0,79 на 100 000 чел (на 30,1%), среди детей в возрасте до 2 лет — с 10,16 до 3,66 (на 64%), среди лиц старше 65 лет — с 1,90 до 0,87 (на 54%) [4]. Смертность от пневмококкового менингита среди детей в возрасте до 2 лет упала на 50% (с 0,37 до 0,18 на 100 000), а смертность пожилых — на 44% [5]. Аналогичные данные приводят испанские авторы: снижение заболеваемости детей в возрасте 0–5 лет на 54% (с 6,14 в 2001 г. до 2,86 в 2006 г.) [6].

В отношении всех «рентгеноположительных» пневмоний (без этиологической расшифровки диагнозов) эффективность вакцины составляет 29–32% [7]. Госпитализация детей в возрасте 0–2 лет по поводу пневмонии снизилась с 12,5 случаев на 1 000 (довакцинальный период) до 8,1 [8].

Конъюгированная 7-валентная вакцина предотвращает возникновение 57% отитов, вызванных вакцинными серотипами, а также эффективна в отношении первых эпизодов отита любой этиологии (51%), рецидивирующих отитов (10%) и отитов, требующих тимпаностомии (20%) [7]. Благодаря уменьшению числа носителей пневмококков массовая вакцинация данной вакциной привела к снижению обращаемости по поводу отита и к меньшему применению антибиотиков у этих больных на 42% [9]. Сходные результаты эффективности были получены и в Европейских странах.

Первоначальный выбор серотипов для включения в 7-валентную конъюгированную вакцину основывался на данных о распространенности серотипов пневмококков, в т.ч. устойчивых к антибиотикам, в США. Совпадение со спектром серотипов в США составило 86%, в Европе — 74%. Вакцина в США защищала от 80% штаммов пневмококка с промежуточной и от 100% с высокой устойчивостью к пенициллину. Наши данные по России о серотипах у носителей пневмококков относятся к концу 80-х гг. и позволяют говорить о совпадении с вакцинными и родственными штаммами в Москве, Хабаровске и Екатеринбурге, соответственно, в 72, 89 и 70%, а у больных пневмонией — в 68, 66 и 51%. У детей с инвазивными формами пневмонии (осложненные плевритом) серотипы совпали в Хабаровске на 80%. В Москве часто определялись следующие серотипы: 1-й (24%), 3-й (13%) и 5-й (7%), не вошедшие в 7-валентную вакцину, но включенные в 13-валентную (Превенар 13) [10]. Сопоставление данных по России и США показало весьма сходную картину [11].

Отсутствие в 7-валентной вакцине ряда важных серотипов повлекло за собой повышение их участия в заболеваемости. Так, не оправдались надежды на перекрестную защиту против серотипа 19А (в меньшей степени, 6А), частота вызываемых им заболеваний выросла в США, narosла и заболеваемость, вызванная невакцинными серотипами.

Повышение заболеваемости пневмонией, осложненной плевритом, дало основание поставить под сомнение эффективность вакцинации. Но опубликованные данные свидетельствуют о том, что подъем заболеваемости плевритом произошел в большинстве стран до внедрения вакцинации. Так, в Финляндии показатель заболеваемости пневмонией с плевритом (эмпиемой) возрос от 0,2 на 100 000 чел в 1999–2005 гг. до 2,7 в 2006–2009 гг., тогда как массовая вакцинация началась с 2009 г., а в 2005 г. охват 7-валентной вакциной был < 1%. В Бельгии массовая вакцинация введена в 2006 г., а число пневмоний с плевритом у детей в возрасте 0–16 лет повысилось с 20–55 на 100 000 госпитализаций в 1993 г. до 120–130 в 2005 г., причем 50% рост наблюдался с 2003 по 2005 гг. В Австралии (массовая вакцинация с 2005 г.) частота случаев плеврита у детей в возрасте 1–4 лет в 2004–2005 гг. увеличилась по сравнению с 1993–1994 гг. на 39%, доля осложненных пневмоний — с 0,27 до 0,70% от всех пневмоний. В Великобритании частота плевритов у госпитализированных детей с 2004 по 2006 гг. увеличилась на 77%, а после введения массовой вакцинации в 2006 г. произошло снижение риска развития осложненных пневмококковых пневмоний у детей в возрасте до 15 лет в 2008 г. на 22% [12–15].

В США (штаты Юта, Айдахо, Монтана, Вайоминг) после введения вакцинации в 2000 г. число госпитализаций в педиатрический стационар с плевритом при пневмококковых пневмониях увеличилось на 16% в 2001–2004 гг. по сравнению с довакцинальным периодом, но все случаи эмпиемы были вызваны невакцинными штаммами — 1, 3, 7F и 19А. За счет этого заболеваемость инвазивной пневмококковой инфекцией стабилизиро-

васаль на уровне 20–25 на 100 000 детей до 5 лет, из которых на долю серотипа 19А приходится 20–25% [16, 17]. В Канаде (Квебек) за два года после введения вакцинации в 2004 г. не отмечалось изменений в частоте развития эмпием плевры у детей, госпитализированных с пневмониями. Очевидно, что подъем заболеваемости осложненными пневмониями, наблюдавшийся и ранее (например, 1980-е годы в России), не был связан с вакцинацией, хотя после ее введения «подняли голову» невакцинные штаммы [18].

Эти данные были учтены при разработке 13-валентной вакцины, в которую вошли все серотипы 7-валентной вакцины, а также серотипы 1, 3, 5, 6А, 7F и 19А, что существенно расширило защитный спектр вакцины. В странах Африки и Латинской Америки 13-валентная вакцина охватывает 75–85% серотипов [19]. В проводимых в настоящее время исследованиях в России показано, что эта вакцина будет охватывать не менее 85% актуальных серотипов пневмококка.

Данные об эпидемиологической эффективности 7-валентной вакцины были получены до ее лицензирования в двойном слепом рандомизированном исследовании, однако 13-валентная (как и другие пневмококковые вакцины) была лицензирована на основании данных о серологическом ответе детей на введение вакцины. Использовался критерий защитного уровня антител в ИФА 0,35 мкг/мл, а также титров в тесте на опсонизацию (ОРА) 1:8 [20].

Сравнение ответов на 7- и 13-валентную вакцины показало для 7 общих серотипов сходные результаты. В отношении 6 серотипов, включенных только в 13-валентную вакцину, 97–100% привитых ответили титрами антител выше 0,35 мкг/мл, а среднегеометрические титры были от 1,32 мкг/мл для серотипа 23 F до 4,26 мкг/мл для серотипа 14. Титры в ОРА также превосходили таковые у детей, вакцинированных Превенар 7 [21]. Сходные результаты были получены в сериях испытаний, проведенных в разных странах [19].

13-валентную вакцину начали использовать недавно, однако уже есть данные о ее эпидемиологической эффективности. Поскольку эта вакцина пришла на смену 7-валентной, анализ данных пока сложен. О влиянии дополнительных 6 серотипов в вакцине на заболеваемость дают представления данные США, где наблюдение за инвазивными пневмококковыми инфекциями ведется в специально выделенных регионах, и эти данные пересчитываются на все население.

Анализ инвазивной пневмококковой заболеваемости у детей в возрасте до 5 лет в США в 2007 г. показал, что из общего числа 4600 заболевших, серотипы 7-валентной вакцины были выделены всего у 70 больных. На фоне 76% сокращения инвазивной заболеваемости по сравнению с 2000 г. повысилась заболеваемость, вызванная невакцинными серотипами, прежде всего серотипом 19А. Шестью серотипами, дополнительно включенными в 13-валентную вакцину, было обусловлено 2900 случаев (53%), и эта цифра представляет собой оценку влияния массовой вакцинации вакциной Превенар 13 на «остаточную» пневмо-

кокковую заболеваемость в условиях массовой вакцинации Превенар 7 [22]. При экстраполяции этих данных очевидно, что потенциал 13-валентной вакцины в снижении инвазивной пневмококковой заболеваемости составляет около 85%.

В Англии 13-валентная вакцина пришла на смену 7-валентной с апреля 2010 г.; использовалась схема вакцинации 2–4–13 мес. За год от начала вакцинации частота инвазивных инфекций, вызванных дополнительными 6 серотипами пневмококков, у вакцинированных детей в возрасте до 2 лет уменьшилась наполовину. Эпидемиологическая эффективность в группе детей, получивших 2 прививки, составила 78%, а среди получивших 1 прививку — 77%. Для детей, получивших ≥ 1 прививку, эффективность в отношении серотипов 7F, 19А, 3 и 1 составила, соответственно, 76, 70, 66 и 62% [23].

В странах, где проводилась массовая вакцинация 7-валентной вакциной, переход на 13-валентную осуществлялся путем замены очередной дозы. Детей старше 1 года, полностью привитых 7-валентной вакциной, дополнительно вакцинировали 2 (1–2 года) или 1 (3–5 лет) дозами 13-валентной вакцины для расширения защитного спектра.

Опыт применения 13-валентной вакцины показал, что она, несмотря на практически удвоенное количество антигена, не более реактогенна, чем ее предшественница. Выявленная болезненность в месте инъекции была выявлена, соответственно, у 8,4, 1,8 и 4,6% привитых 1-й, 2-й и 3-й дозами 13-валентной вакцины, в сравнении с 5,6, 8,5 и 6,0% после введения 7-валентной. Температурная реакция 38–39,9°C наблюдалась, соответственно, у 19,4, 25,4 и 22% привитых 13-валентной вакциной и 17,3, 28,1 и 21,3% — 7-валентной. Ни у одного ребенка температура выше 40°C не поднималась. В первый день после прививки 40–50% детей испытывали сонливость, 20–30% — снижение аппетита и 50–70% — раздражительность (особенно после 1-й дозы обеих вакцин) [21].

При введении дополнительных доз Превенар 13 детям, привитым ранее Превенар 7, существенная болезненность имела место у 9–10%, повышение температуры выше 40°C наблюдалось у 0,3% детей [24].

13-валентная вакцина в 1 дозе (0,5 мл) содержит по 2,2 мкг антигенов 12 серотипов пневмококка и 4,4 мкг — серотипа 6В. Она вводится внутримышечно, предпочтительно в латеральную мышцу бедра. В США рекомендована 4-дозовая схема (в 2–3–4 и 12–15 мес). Если начало прививок попадает на 2-е полугодие, то вводят 2 дозы с интервалом 1 мес и 3-ю дозу — на 2-м году жизни. При начале вакцинации в возрасте 1–2 лет вводят 2 дозы вакцины с интервалом 2 мес, в возрасте после 2 лет вводят 1 дозу. В ряде стран используют 2-дозовую схему (в 2–4 и 11–15 мес).

Противопоказанием для вакцинации служит гиперчувствительность к компонентам вакцины, в т.ч. к дифтерийному анатоксину, а также тяжелые острые заболевания (при нетяжелых формах патологии типа ОРВИ вакцинацию не откладывают).

REFERENCES

1. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization — WHO position paper. *Weekly Epid. Rec.* 2007; 82 (12): 93–104.
2. Invasive Pneumococcal Disease in Children 5 Years After Conjugate Vaccine Introduction. Eight States, 1998–2005. *MMWR.* 2008; 57 (6): 144–148.
3. Ray T.G., Whitney C.G., Fireman B.H. et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccine. Evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effect. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006; 25 (6): 494–501.
4. Hsu H., Shutt K.A., Moore M.R. et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N. Eng. J. Med.* 2009; 360 (3): 244–256.
5. Tsai C.J., Griffin M.R., Nuorti J.P. et al. Changing Epidemiology of Pneumococcal Meningitis after the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine in the United States. *Clinical Infectious Diseases.* 2008; 46: 1664–1672.
6. Casado-Flores J., Rodrigo C., Aristegui J. et al. Decline of pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect. Dis. J.* 2008; 25 (11): 1020–1023.
7. Pavia M., Bianco A., Nobile G.A.C. et al. Efficacy of Pneumococcal Vaccination in Children Younger Than 24 Months: A Meta-Analysis. *Pediatrics.* 2009; 123 (6): e1103–e1110.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine: United States, 1997–2006. *MMWR.* 2009; 58 (1): 1–4.
9. Zhou F., Shefer A., Yuan Kong, Nuorti J.P. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States? 1997–2004. *Pediatrics.* 2008; 121 (2): 253–260.
10. Tatochenko V.K., Katosova L.K., Ulanova M.A. etc. *ZhMEI — JMEI.* 1994; 3: 3–10.
11. Hausdorff W.P., Bryant J., Paradiso P.R. et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30: 100–121.
12. Niemi E., Korppi M. Parapneumonic empyema in children before the era of pneumococcal vaccination. *Acta Paediatrica.* 2001; 100: 1230–1233.
13. Van Ackere T., Proesmans M., Vermeulen F. et al. Complicated parapneumonic effusion in Belgian children: increased occurrence before routine pneumococcal vaccine implementation. *Eur. J. Pediatr.* 2009; 168: 51–58.
14. Strachman R., Jaffe A. Assessment of the burden of paediatric empyema in Australia. *Journal of pediatric and child health.* 2009; 45: 431–436.
15. Koshy E., Murray J., Bottle A. et al. Impact of PCV7 vaccination programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997–2008. *Thorax.* 2010; 65: 770–774.
16. Byington C., Korgenski K., Daly J. et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on Pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis. J.* 2006; 25: 250–254.
17. Nuorti J.P., Whitney C.G. Prevention of pneumococcal disease among infants and children — use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2010; 59: No. RR-11.
18. De Walls P., Robin E., Fortin E. et al. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis. J.* 2008; 27: 963–968.
19. Reinert R.R., Paradiso P., Fritzell B. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe Vaccines. *Expert Rev. Vaccines.* 2010; 9 (3): 229–236.
20. World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 927, Annex 2. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. 2005.
21. Bryant K.A., Block S.L., Baker S.A. et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* 2010; 125 (5): 867–875.
22. Invasive pneumococcal disease in young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine — United States, 2007. *MMWR.* 2010; 59 (9).
23. Miller E., Andrews N.J., Waight P.A. et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate. *Vaccines.* 2011.
24. Frenck R. Jr., Thompson A., Yeh S.H. et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children previously immunized with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30 (12): 1–6.