

Е.В. Галкина-Лазарева

Клиника Alliance Francaise ООО «РУСАВИАМЕД», Москва

Эффективность профилактики пневмококковых инфекций у иммунокомпрометированных больных

Contacts:

Galkina-Lazareva Elizaveta Vsevolodovna, MD, Head of the Pediatric Department of Alliance Francaise Hospital LLC «RUSAVIAMED»

Address: build. 1, 12, Sadovaya-Samotechnaya Street, Moscow, RF, 127051, Tel.: (495) 694-12-12, e-mail: egalkina@alliance-f.ru

Article received: 10.10.2011, Accepted for publication: 22.05.2012

Среди иммунокомпрометированных пациентов заболеваемость и смертность от инфекций и их осложнений значительно превышает аналогичный показатель у иммунокомпетентного населения. Необходима разработка четких показаний к вакцинации иммунокомпрометированных больных как с врожденными, так и приобретенными иммунодефицитами. Благодаря более широкому применению иммуносупрессивной терапии, внедрению биологических препаратов с антицитокиновым механизмом действия растет число вторично иммунокомпрометированных больных. В настоящем обзоре проанализирован опыт специфической профилактики пневмококковой инфекции у разных групп иммунодефицитных больных.

Ключевые слова: иммунокомпрометированные пациенты, первичные иммунодефициты, специфическая профилактика пневмококковой инфекции, пневмококковая полисахаридная вакцина.

12

Цель настоящего обзора — привлечь внимание педиатров, иммунологов, ревматологов, инфекционистов, врачей общей практики к современным возможностям профилактики и выделению групп пациентов, для которых специфическая профилактика пневмококковой инфекции является наиболее актуальной и эффективной.

Streptococcus pneumoniae является ведущим этиологическим фактором развития пневмоний. Он включает более 90 серотипов [1], 20 из которых наиболее контагиозны для человека. Являясь обычным представителем микрофлоры слизистой оболочки верхних дыхательных путей человека, пневмококк представляет собой бактерию-комменсал и передается, как правило, воздушно-капельным путем [1]. Уровень носительства *S. pneumoniae* в человеческой популяции варьирует в зависимости от эпидемической ситуации от 10 до 80%, а у детей — от 20 до 50%, но в условиях скученности и формирования новых детских коллективов может достигать 80%. Высок уровень носительства пневмококков в детских садах (до 70%) и интернатах (до 86%) [2–4].

Пневмококковая инфекция является одной из самых распространенных у детей и взрослых. Ею обусловлено до 80% пневмоний и до 30% гнойных менингитов. Пневмококк может быть причиной фарингитов, отитов, синуситов, эндокардитов, артритов, перитонитов и других поражений внутренних органов (при гематогенной диссеминации). Наиболее тяжелой пневмококковой инфекцией с высокой частотой летальных исходов является менингит [2, 4–8].

Пневмококк *S. pneumoniae* относится к грамположительным инкапсулированным шаровидным бактериям (коккам), растущим в виде пар (диплококк) или коротких цепей. В окрашенных препаратах, приготовленных из экссудатов, иногда встречаются грамтрицательные формы. Содержащиеся в капсуле сложные полисахариды определяют серотип пневмококка. Все они являются патогенными для человека, причем в клинической практике 1, 3, 4, 7, 8, 9 и 12-й типы наиболее часто вызывают заболевания взрослых, а пневмонии и отиты у детей обычно связаны с 6, 14, 19 и 23-м типами. В связи с тем,

E.V. Galkina-Lazareva

Clinic Alliance Francaise LLC «RUSAVIAMED», Moscow

Efficacy of pneumococcal infections prophylaxis in immunocompromised patients

Among immunocompromised patients morbidity and mortality rates from infections and infectious complications is significantly higher than in immunocompetent population. It is necessary to work out clear indications to vaccination of immunocompromised patients both with inborn and acquired immunodeficiency. Due to wider use of immunosuppressive therapy and introduction of new biological drugs with anticytokine actions, the number of secondary immunocompromised patients increases. The experience of specific prophylaxis of pneumococcal infection in different groups of patients with immunodeficiency is analyzed in this review.

Key words: immunocompromised patients, primary immunodeficiency, specific prophylaxis of pneumococcal infection, pneumococcal polysaccharide vaccine.

что существуют перекрестные реакции между полисахаридами пневмококков и других видов бактерий, иммунологическая диагностика (серотипирование) используется реже, чем более специфическая — бактериологическая [1].

Иммунный ответ против пневмококковой инфекции представляет собой сложный комплекс последовательных событий, включающих выработку провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина (ИЛ) 1 β [9, 10], макрофагального воспалительного протеина 2 [9], регуляцию множества цитокинов и хемокинов (таких как ИЛ 6, ИЛ 8 и ИЛ 18) [9, 11] и молекул адгезии на эндотелиальных клетках [9]. Толл-подобные рецепторы, экспрессирующиеся как на иммунных, так и на неиммунных клетках, важны для распознавания *S. pneumoniae* и активизации бактерицидного ответа мононуклеарными клетками [12]. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор пополняет и стимулирует полиморфноядерные лимфоциты, обеспечивая фагоцитоз и кислородный взрыв [9]. Роль Т лимфоцитов заключается также в уничтожении патогенов в альвеолах [9]. Дендритные клетки презентуют антиген Т клеткам, формируя CD4+ Т-клеточные ответы, Th1 и Th2 типа [9]. Th1 ответ, являясь критичным в уничтожении пневмококков, характеризуется продукцией ИЛ 2, 12, 18, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИФН γ [9]. Примечательно, что дефицит ИЛ 12 ассоциирован с рецидивирующими пневмококковыми пневмониями [13]. Th2 клетки вырабатывают цитокины, стимулирующие продукцию антител, таким образом обеспечивая гуморальный ответ [9]. Помимо упомянутых механизмов в реализации противопневмококкового иммунитета важную роль играют антителая и комплемент-опосредованная опсонизация; ИЛ 1 рецептор-ассоциированная киназа 4, нуклеарный фактор транскрипции карра В (NF-kB) [14] и Т клетки памяти (продуцирующие в селезенке) [15]. Таким образом, уничтожение пневмококков достигается благодаря множеству взаимодействий, включающих анатомические барьеры, различные иммунные и неиммунные клетки, цитокины, хемокины, гуморальные антитела. Недостаток специфических иммунологических факторов (таких как аспления, гипогаммаглобулинемия, В-клеточная дисфункция) может быть причиной рецидивирующих и фатальных пневмококковых инфекций.

К настоящему времени идентифицированы несколько врожденных и приобретенных факторов, предрасполагающих к развитию тяжелых пневмококковых инфекций у человека. К приобретенным факторам относятся ВИЧ-инфекция, функциональная аспления, гемобластозы, посттравматические цереброспинальные свищи, вторичный иммунодефицит на фоне иммуносупрессивной терапии. К врожденным факторам, определяющим повышенную предрасположенность к пневмококковым инфекциям, относятся серповидноклеточная анемия, врожденная аспления, определенные формы первичных иммунодефицитов (ПИД); тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, большинство В-клеточных иммунодефицитов, а также недавно идентифицированные нарушения сигнальных связей между Толл-подобным рецептором ИЛ 1 и нуклеарным фактором карра В, дефицит ИЛ 1 рецептор-ассоциированной киназы 4, дефицит NF-kB эссенциального модулятора (NF-kB essential modulator — NEMO) [14]. Толл-подобный рецептор ИЛ 1 — представитель класса клеточных рецепторов, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ. ИЛ 1 рецептор-ассоциированная киназа 4 — это киназа белкового происхождения, обеспечивающая передачу сигнала от Толл-подобных рецепторов и Т-клеточных рецепторов в процессе врожденного иммунного ответа. NEMO

представляет собой белок, необходимый для активации нуклеарного транскрипционного фактора с последующей транскрипцией генов, вовлеченных в различные иммунологические реакции.

Специфическая профилактика пневмококковой инфекции у больных с первичными иммунодефицитами

Тяжелые резистентные к противомикробной терапии инфекции верхних и нижних дыхательных путей (отиты, синуситы, бронхиты, пневмонии) являются одним из первостепенных маркеров врожденного иммунодефицита [16]. Профилактика пневмококковых инфекций у пациентов с первичными иммунодефицитами заключается в регулярной заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином при гуморальных, клеточных и комбинированных нарушениях иммунитета и постоянной противомикробной терапии антибиотиками с антипневмококковым спектром [16]. Эффективность специфической профилактики зависит от характера иммунологического дефекта. Так, при гуморальных иммунодефицитах (XLA, IgG2-дефицит) отсутствует выработка поствакцинальных антител, т.е. вакцинация неэффективна. У больных с клеточными и комбинированными иммунодефицитами и дефицитом рецептор-ассоциированной киназы 4 может сформироваться поствакцинальный ответ, однако длительность циркуляции поствакцинальных антител снижена [17–19].

По результатам проведенного в Университетском госпитале во Фрайбурге исследования, у 18% больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью отмечена выработка поствакцинальных антител после введения полисахаридной противопневмококковой вакцины [20]. При исследовании уровня антител к полисахаридным антигенам после вакцинации 12 детей с общей вариабельной иммунной недостаточностью пневмококковой полисахаридной вакциной у 7 была отмечена выработка поствакцинальных антител в достаточном защитном титре [21].

У пациентов с X-сцепленным гиперIgM синдромом в ответ на вакцинацию вырабатываются преимущественно IgM антитела, что не обеспечивает длительного поствакцинального иммунитета. Больные с комплементарными дефицитами и фагоцитарными дефектами имеют нормальный поствакцинальный ответ [17].

В 2003 г. в Университете Ньюкасла-апон-Тайн впервые было проведено исследование выработки поствакцинальных антител к полисахаридным антигенам у детей с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью и другими формами ПИД после трансплантации костного мозга (ТКМ) [22]. ТКМ является единственным радикальным методом терапии больных с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью и другими формами ПИД. Благодаря трансплантации костного мозга увеличивается качество и продолжительность жизни больных с ПИД, тем не менее, *S. pneumoniae* представляет собой серьезную причину заболеваемости и смертности в позднем посттрансплантационном периоде и у детей, и у взрослых [23]. Повышенный риск пневмококковой инфекции после ТКМ может быть обусловлен несколькими факторами: низким количеством сывороточного иммуноглобулина субкласса IgG2, низким титром пневмококковых антител [24], хронической реакцией трансплантат против хозяина, в частности приводящей к снижению ответа на полисахаридные антигены после операции [25].

Нормальное число лимфоцитов и выработка антител к белковым антигенам отмечается в течение 2 лет после ТКМ, выработка антител к полисахаридным антигенам

наблюдается позже, аналогично формированию ответа на полисахаридные антигены у грудных детей [26, 27]. В исследовании проведен анализ выработки антител к полисахаридным антигенам после вакцинации пневмококковой полисахаридной вакциной 2 групп пациентов после трансплантации костного мозга: 22 ребенка с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью и 12 — с другими формами ПИД. По данным фенотипирования лимфоцитов пациенты с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью были представлены T-B+ (мутация гамма-цепи), T-B- (мутация RAG, мутация Artemis), дефицитом аденозиндезаминазы. Другие формы ПИД включали синдром Вискотта–Олдрича, хроническую гранулематозную болезнь, X-сцепленный гиперIgM синдром, дефицит киназы ZAP 70, гиперIgE синдром. После ТКМ пациентам продолжали проводить заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином до достижения нормальных значений сывороточных иммуноглобулинов IgM, IgA и изогемагглютининов. Через 3 мес после окончания заместительной терапии была проведена оценка уровня специфических антител и первичная иммунизация поливалентной вакциной против столбняка, дифтерии, коклюша, гемофильной инфекции, инаktivированного полиомиелита (с месячными интервалами). Пациентам с нормальным числом Т клеток и адекватной Т-клеточной пролиферацией на митогены, чей уровень специфических антител к столбняку и гемофильной инфекции соответствовал нормальным значениям, проводилась вакцинация трехвалентной вакциной от кори, краснухи, паротита. Пневмококковая вакцинация полисахаридной вакциной осуществлялась не ранее 2 лет после трансплантации костного мозга и только тем пациентам, у которых имелся адекватный антительный ответ на вакцинацию против столбняка, гемофильной инфекции, кори, краснухи, паротита. Ответ на пневмококковую вакцинацию оценивался по двукратному приросту титра антител и составлял $> 20 \text{ mg/l}$ полисахаридных IgG [28]. Наблюдение за пациентами продолжалось более 2 лет после ТКМ. В результате только у 13 из 22 детей с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью против 11 из 12 с другими формами ПИД сформировался адекватный поствакцинальный ответ на пневмококковую полисахаридную вакцинацию. Примечательно, что в обеих группах отмечен схожий полноценный ответ на столбнячную и гемофильную вакцинацию. Авторы не пришли к окончательному объяснению сниженного ответа на вакцинацию полисахаридной пневмококковой вакциной среди пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью. Тем не менее, было продемонстрировано очевидное преимущество ответа на полисахаридный антиген у больных другими формами ПИД после трансплантации костного мозга по сравнению с пациентами с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью [22].

Специфическая профилактика пневмококковой инфекции у больных с вторичными иммунодефицитами

Острые инфекции нижних дыхательных путей являются основной причиной заболеваемости и смертности ВИЧ-инфицированных детей в развитых и развивающихся странах. Они могут быть спровоцированы как одним возбудителем, так и комбинацией бактерий, вирусов или грибов [29, 30]. Бактериальная пневмония чаще возникает у детей с числом лимфоцитов — $\text{CD4}^+ < 200/\text{мкл}$. Спектр возбудителей достаточно широк, к ним относятся *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа В,

Staphylococcus aureus и *Escherichia coli*, реже встречаются *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella spp.*, и *Nocardia spp.* *S. pneumoniae* чаще других вызывает тяжелые бактериальные инфекции у ВИЧ-инфицированных детей в США: 6,1 случаев на 100 человек в год [29], это в 100–300 раз чаще по сравнению со здоровыми детьми, проживающими в США и других развитых странах. Более того, в последнее время растет число резистентных к антибиотикам штаммов *S. pneumoniae* [31]. По данным, представленным на проходившей в 2003 г. конференции ВОЗ, в 6 странах Африки, где проводилось исследование, пневмония у ВИЧ-инфицированных детей в возрасте до 5 лет была основной причиной госпитализации и наиболее частой причиной смерти [32]. Таким образом, вопрос о противопневмококковой вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов представляется достаточно актуальным.

Вакцинация ВИЧ-инфицированных детей, не получающих антиретровирусные препараты, не всегда защищает от инфекций, поскольку у них резко снижена выработка поствакцинальных антител. В число таких вакцин входят конъюгированная полисахаридная вакцина против *H. influenzae* типа В [33], полисахаридная [33] и конъюгированная пневмококковые вакцины [34, 35]. Однако, по данным крупномасштабного исследования, проведенного в США с 1995 по 2005 гг., было показано, что вакцинация Пневмо 23 ВИЧ-инфицированных пациентов приводила к формированию у них защитного титра антител независимо от числа CD4^+ лимфоцитов. Уровень поствакцинальных антител оказывался статистически однородным у пациентов с числом CD4^+ как менее, так и более 200 кл/мкл [36].

В другом мультицентровом исследовании, проведенном в США, было показано, что число копий вируса в мл более 100 000 оказывало неблагоприятное воздействие на выработку поствакцинальных антител. Пациенты, получившие вакцинацию Пневмо 23, при наличии у них более 100 000 копий/мл независимо от числа CD4 клеток не достигли должного ответа на вакцинацию [37].

В силу нарушения фагоцитоза опсонизированных циркулирующих пневмококков макрофагами селезенки пациенты с функциональной асплинией и подвергшиеся спленэктомии составляют серьезную группу риска по развитию тяжелых пневмококковых инфекций. Частота пневмококковой бактериемии и/или менингита у таких больных в 100 раз, а смертность от сепсиса в 12,5 раз выше, чем в контрольной популяции [38].

Пациенты, перенесшие спленэктомию по разным причинам демонстрируют высокий риск септических осложнений в последующие 10 лет, с наибольшей частотой в течение первых 3 лет. Согласно рекомендациям Комитета по иммунизации, по возможности необходимо проведение вакцинации всем пациентам, готовящимся к спленэктомии за 2 нед до операции [39].

В исследовании, проведенном в Турции, 32 спленэктомизированным по разным причинам пациентам проведена вакцинация 23-валентной полисахаридной вакциной. В результате вакцинации у всех пациентов была достигнута адекватная сероконверсия иммуноглобулинов и нормальные уровни C3, C4 компонентов комплемента у больных с доброкачественными гематологическими нарушениями и травмой селезенки. В дальнейшем ни у кого из пациентов не развилось пневмококковых инфекций, что делает очевидным необходимость вакцинации против пневмококковой инфекции у данной группы больных [40].

Вакцинация против пневмококковой инфекции настоятельно рекомендуется всем пациентам, подвергшимся спленэктомии [39, 41]. Ее эффективность у лиц с аспленией без других усугубляющих здоровье заболеваний составляет 77% [42, 43]. У лиц с аспленией концентрация антител не отличается от таковой у здоровых [44]. Кроме того, вследствие сохраняющегося высокого риска развития пневмококковой инфекции, повсеместно признано проведение ревакцинации через 5 лет [39].

Специфическая профилактика пневмококковой инфекции у больных с системными заболеваниями соединительной ткани

Пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани подвержены высокому риску инфекционных осложнений, приводящих к более высокой частоте летальных исходов [45–47]. Повышенная склонность к инфекционным заболеваниям у таких пациентов объясняется как патогенетически обусловленными факторами (цитопенией при системной красной волчанке [СКВ] или нейтропенией при синдроме Фелти у больных с ювенильным ревматоидным артритом [ЮРА]), так и в большой степени связанными с иммуносупрессивной терапией высокими дозами кортикостероидов, цитостатиками и генно-инженерными биологическими препаратами [48]. Прогресс в лечении ревматических болезней связан с разработкой принципиально новой группы лекарственных средств, получивших название «биологические агенты» [49]. Применение биологической терапии, нацеленное на подавление активности иммуноагрессивного процесса, может также оказывать влияние на поствакцинационный ответ [48].

Инкапсулированные бактерии *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis* представляют реальную угрозу для пациентов с СКВ в силу нарушения гуморального звена иммунитета на фоне патогномичного снижения сывороточного уровня С3, С4 компонентов комплемента [50–52]. Больные СКВ, осложненной нефротическим синдромом, функциональной аспленией и гипокомплементемией, подвержены риску развития fulminантной пневмококковой инфекции [50–56].

Уже с конца 1970-х гг., после появления полисахаридной пневмококковой вакцины, начаты клинические испытания ее иммуногенности у больных системной красной волчанкой. По результатам исследования, проведенного Klirpel с сотрудниками, 20 пациентам в ремиссии СКВ проведена вакцинация 14-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной, 20 больных получили плацебо. В результате 4-недельного наблюдения не было отмечено ни лабораторных, ни клинических симптомов обострения заболевания, при этом титр поствакцинальных антител у получивших вакцину пациентов был достоверно выше допрививочных показателей, хотя относительно ниже, чем у здоровых привитых [57]. В следующем исследовании, проведенном Jarrett с коллегами, было показано, что титр постпрививочных антител, тестированных к 12 серотипам полисахаридной пневмококковой вакцины, у пациентов с СКВ значительно ниже (в 2 раза), чем у здоровых привитых. Титры антител в группе больных, лечившихся преднизолоном, и среди пациентов, принимавших преднизолон с азатиоприном, практически не различались. Через 3 года после вакцинации у 42% привитых пациентов уровень поствакцинальных антител определялся ниже защитного [58].

В 1985 г. Lipnick с соавт. показали, что прием циклофосфамида и азатиоприна существенно не влияет на формирование поствакцинального иммунитета после вакцинации больных СКВ полисахаридной пневмококковой вакциной

[59]. В 1998 г. Battafarano с коллегами провели исследование комбинированного назначения трех вакцин пациентам с СКВ: столбнячной, гемофильной и пневмококковой. Период контрольного наблюдения составил 12 нед. В течение этого времени обострений заболевания зафиксировано не было, у половины пациентов отмечено 4-кратное увеличение поствакцинального уровня пневмококковых антител. Была отмечена статистически незначимая тенденция к снижению антительного ответа у больных, получавших циклофосфамид, азатиоприн, преднизолон [60].

В 2002 г. группа венгерских ученых изучила ранний поствакцинальный ответ после иммунизации 18 пациентов с СКВ 23-валентной пневмококковой вакциной. В течение 4 нед наблюдения ни у одного больного не было зафиксировано обострений заболевания; у 6 — продукция IgM к 6В и 23F антигенам оказалась такой же, как у 6 здоровых привитых, а выработка IgG ниже, чем в здоровой контрольной группе [61].

Elkayam с соавт. проанализировали формирование иммунологического ответа после вакцинации 23-валентной пневмококковой вакциной 24 пациентов с СКВ, 42 — с ревматоидным артритом (РА) и 20 здоровых привитых [62, 63]. С точки зрения безопасности никаких значимых изменений клинической симптоматики и лабораторных показателей не отмечено. Через 1 мес после иммунизации в обеих группах СКВ и РА отмечен значительный прирост капсулярных антипневмококковых антител, иммуносупрессивная терапия не оказала существенного влияния на поствакцинальный ответ. Тем не менее, у 20,8% пациентов с СКВ и у 33,3% — с РА отмечена продукция поствакцинальных антител лишь к одному из семи тестированных серотипов вакцины. В контрольной группе все 20 привитых ответили формированием поствакцинальных антител [62]. Результаты 5 клинических исследований показали, что вакцинация пациентов с СКВ пневмококковой полисахаридной вакциной безопасна и обеспечивает поствакцинальный иммунологический ответ, хотя и со сниженной сероконверсией, независимо от иммуносупрессивной терапии [64].

По данным литературы, риск развития инфекций у пациентов с ревматоидным артритом в 2 раза выше, чем в здоровой популяции [45], более того, тяжесть самого заболевания коррелирует с инфекционными осложнениями [65]. Известно, что у пациентов с РА повышена смертность от респираторных инфекций. Описаны случаи тяжелых инфекционных осложнений, обусловленных *S. pneumoniae* на фоне терапии ингибитором ФНО α [66, 67].

Elkayam с соавт. проанализировали влияние ингибиторов ФНО α на иммунологический ответ после пневмококковой вакцинации [68]. Они оценивали иммуногенность 23-валентной пневмококковой вакцины в небольшой гетерогенной популяции пациентов (11 — с ревматоидным артритом, 5 — с анкилозирующим спондилитом), получавших ингибиторы ФНО α . Все больные получали либо внутривенно инфликсимаб ($n = 12$), либо подкожно этанерцепт ($n = 4$). Группа сравнения состояла из 17 пациентов с РА, получавших глюкокортикостероиды и метотрексат. Через 1 мес после вакцинации в обеих группах отмечалось среднестатистическое нарастание специфических антител ко всем 7 тестируемым полисахаридным антигенам. У значительного процента пациентов в обеих группах не формировался поствакцинальный ответ. Пациенты, получавшие блокаторы ФНО α демонстрировали более низкий рост титров поствакцинальных антител, менее половины из них достигли двукратного повышения антител [68]. Однако, учитывая небольшое число пациентов и гетерогенность групп, однозначно судить о роли

ингибиторов ФНО α в формировании поствакцинального ответа не представляется возможным.

Visvanathan с коллегами изучали формирование поствакцинального ответа у 70 пациентов с ревматоидным артритом, которым была проведена пневмококковая вакцинация. Пациенты были разделены на 3 группы: 23 получали инфликсимаб в дозе 3 мг/кг массы тела с метотрексатом, 36 — инфликсимаб в дозе 6 мг/кг с метотрексатом и 14 — плацебо с метотрексатом. Пациенты были вакцинированы пневмококковой полисахаридной вакциной через 34 нед от начала терапии; титр антител к 12 серотипам оценивали 4 нед спустя. В процентном соотношении поствакцинальный ответ по группам был схожим (20; 25; 21,4% в 1, 2, 3-й группах, соответственно). Поствакцинальный ответ оценивался по двукратному приросту титра антител минимум к шести из двенадцати тестируемых серотипов. У пациентов всех 3 групп отмечено значительное разнообразие антител к серотипам вакцины, влияния инфликсимаба на формирование поствакцинального ответа не выявлено [69]. Еще в одном исследовании, проведенном Kapetanovic, 149 пациентов с РА были вакцинированы 23-валентной пневмококковой вакциной. Больные также были разделены на 3 группы в зависимости от проводимой терапии: 1-я группа получала ингибиторы ФНО α ; 2-я — ингибиторы ФНО α с метотрексатом, 3-я — метотрексат; из них 112 получали ингибиторы ФНО α (64 — инфликсимаб, 48 — этанерцепт). Отмечен значительный рост титра антител к антигенам 23F и 6B во всех группах. Иммуногенность вакцины оценивалась по увеличению концентрации поствакцинальных антител по сравнению с их превакцинальным уровнем; наиболее высокий уровень отмечен в группе пациентов, получавших ингибиторы ФНО α , а наиболее низкий — в группе лечившихся метотрексатом. Пациенты, получавшие ингибиторы ФНО α , и здоровые привитые продемонстрировали одинаковый ответ на вакцинацию [70].

По результатам проведенных исследований можно судить о том, что пневмококковая вакцинация пациентов с РА в целом индуцирует статистически значимый поствакцинальный ответ.

Таким образом, вакцинация против пневмококковой инфекции особенно актуальна для детей и взрослых с врожденными и приобретенными иммунодефицитами. В силу нарушения адекватной выработки поствакцинальных антител и уменьшения сроков их циркуляции к вопросу о вакцинации надо подходить обоснованно, исходя из характера иммунологического дефекта. Среди пациентов с ПИД вакцинация против пневмококковой инфекции показана всем, за исключением пациентов с нарушением гуморального звена иммунитета. Повышенного внимания заслуживают пациенты с ПИД после трансплантации костного мозга. Учитывая высокий риск развития пневмококковой инфекции в позднем посттрансплантационном периоде, целесообразна вакцинация полисахаридной пневмококковой вакциной спустя 2 года после ТКМ. Иммунокомпрометированным пациентам, имеющим неадекватно низкий ответ на вакцинацию, должны проводить профилактическую терапию антибиотиками с противопневмококковым спектром и регулярную заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином. Вакцинация против пневмококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов целесообразна при отсутствии серьезных клинических и лабораторных проявлений синдрома приобретенного иммунодефицита, при количестве ДНК вируса < 100 000 копий/мл и числе CD4+ клеток < 200/мкл.

Высокий риск септических осложнений, обусловленных в т. ч. пневмококком у спленэктомированных больных, определяет обязательность проведения пневмококковой специфической профилактики в этой группе больных.

В силу патогенетически обусловленных вторичных нарушений иммунитета у больных с СКВ, РА, а также иммуносупрессивного действия базисной терапии этим пациентам показана иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной.

REFERENCES

1. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika infektsii, vyzyvaemoi Streptococcus pneumoniae. Metodicheskie rekomendatsii MR 3.3.1.0027-11* [Epidemiology and Preventive Vaccination Induced by Streptococcus pneumoniae. Guideline MR 3.3.1.0027-11]. 2011. p. 2.
2. Kozlov R. S. *Pnevmonokki: proshloe, nastoyashchee i budushchee* [Pneumococcus: Past, Present and Future]. Smolensk: Smolenskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya, 2005. 128 p.
3. Baranov A. A., Namazova L. S., Tatochenko V. K. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2008; 5 (1): 28–33.
4. Tatochenko V. K. *Byulleten' «Vaktsinatsiya» — Bulletin "Vaccination"*. 2009; 2.
5. Uchaikin V. F., Shamsheva O. V. *Pnevmonokokkovaya infektsiya. Rukovodstvo po klinicheskoi vaksinologii* [Pneumococcal Disease. Guideline on Clinical Vaccination]. Moscow, 2006.
6. *Kon'yugirovannaya pnevmokokkovaya vaksina dlya immunizatsii detei. Rekomendatsii VOZ* [Pneumococcal Conjugate Vaccine for Child Immunization. Recommendations of WHO]. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2007; 4 (5): 1–3.
7. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization. WHO position paper. *Weekly Epidemiol. Rec.* 2007; 82: 93–104.
8. Mel'nikova A. A., Koroleva I. S., Beloshitskii G. V. *Remedium*. 2009; 4: 18–20.
9. Quinton L., Happel K., Gamble L. et al. Pulmonary host defense: basic mechanisms and strategies for immunomodulation In: Niederman MS, Eds. *Severe Pneumonia: Lung Biology in Health and Science*. 2005: 383–411.
10. O'Brien D. P., Briles D. E., Szalai A. J. et al. Tumor necrosis factor alpha receptor I is important for survival from Streptococcus pneumoniae infections. *Infect. Immun.* 1999; 67: 595–601.
11. Lauw F. N., Branger J., Florquin S. IL 18 improves the early antimicrobial host response to pneumococcal pneumonia. *J. Immunol.* 2002; 168: 372–378.
12. Koedel U., Angele B., Rupprecht T. Toll-like receptor 2 participates in mediation of immune response in experimental pneumococcal meningitis. *J. Immunol.* 2003; 170: 438–444.
13. Haraguchi S., Day N. K., Nelson R. Jr. Interleukin 12 deficiency associated with recurrent infections. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998; 95: 13125–13129.
14. Picard C., Puel A., Bustamante J. et al. Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease. *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* 2003; 3: 451–459.
15. Kruetzmann S., Rosado M. M., Weber H. Human immunoglobulin M memory B cells controlling Streptococcus pneumoniae infections are generated in the spleen. *J. Exp. Med.* 2003; 197: 939–945.
16. Primary Immunodeficiency Diseases. URL: <http://www.info4pi.org/aboutPI/index.cfm?section=aboutPI&content=syndromes&area=9>
17. Snegova N. F., Kharit S. M. *Immunodefitsity — immunodeficient disease*. 2003; 6 (30).
18. Uzel G. The range of defects associated with nuclear factor B essential modulator. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 5: 513–518.
19. Von Bernuth H., Puel A., Casanova J. L. et al. Septicemia without sepsis: inherited disorders of nuclear factor-B-mediated inflammation. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41: S436–S439.

20. Goldacker S., Draeger R., Warnatz K. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin. Immunol.* 2007; 124 (3): 294–303.
21. Nima R., Seyed D.S. et al. Serum Bactericidal Antibody Response 1 Year after Meningococcal Polysaccharide Vaccination of Patients with Common Variable. *Immunodeficiency Clinical and Vaccine Immunology.* 2010; 17 (4): 524–528.
22. Slatter M.A., Bhattacharya A., Cant A.J. et al. Polysaccharide antibody responses are impaired post bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency, but not other primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplantation.* 2003; 32: 225–229.
23. Engelhard D., Cordonnier C., Shaw P.J. et al. On behalf of the Infectious Disease Working Party of the European Bone Marrow Transplantation (IDWP-EBMT). Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br. J. Haematol.* 2002; 117: 444–450.
24. Giebink G.S., Warkentin P.I., Ramsay N.K.C. et al. Titers of antibody to pneumococci in allogeneic bone marrow transplant recipients before and after vaccination with pneumococcal vaccine. *J. Infect. Dis.* 1986; 154: 590–596.
25. Hammarstrom V., Pauksen K., Azing J. et al. Pneumococcal immunity and response to immunization with pneumococcal vaccine in bone marrow transplant patients: the influence of graft versus host reaction. *Support Care Cancer.* 1993; 1: 195–199.
26. Velardi A., Cucciaioni S., Terenzi A. et al. Acquisition of Ig isotype diversity after bone marrow transplantation in adults. *J. Immunol.* 1988; 141: 815–820.
27. Avanzini M.A., Carra A.M., Maccario R. et al. Antibody response to pneumococcal vaccine in children receiving bone marrow transplantation. *J. Clin. Immunol.* 1995; 15: 137–144.
28. Griffiths H., Lea J., Bunch C. et al. Predictors of infection in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Clin. Exp. Immunol.* 1992; 89: 374–377.
29. Wilfert C.M. Invasive Bacterial Infections in Children with HIV Infection. *Pediatric AIDS.* Baltimore. 2000. P. 117–124.
30. Graham S.M. HIV and respiratory infections in children. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003; 9 (3): 215–220.
31. Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J. et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1917–1924.
32. Report of a Consultative Meeting of Children with Pneumonia and HIV Infection. *World Health Organization.* Harare, Zimbabwe. 2003.
33. Gibb D., Castro J.E., Widhopf G.F. 2nd et al. Antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* vaccines in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1995; 14 (2): 129–135.
34. Madhi S.A., Kuwanda L., Cutland C. et al. Quantitative and qualitative antibody response to pneumococcal conjugate vaccine among African human immunodeficiency virus-infected and uninfected children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24 (5): 410–416.
35. King J.C., Vink P.E., Farley J.J. et al. Safety and immunogenicity of three doses of a five-valent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than two years with and without human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics.* 1997; 99 (4): 575–580.
36. Penaranda M., Falco V., Payeras A. et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: a case control study. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 42: 82–87.
37. Eyasu H.T., Debra H., Brendan F. Effectiveness of 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine on pneumonia in HIV-infected adults in the United States 1998–2003. *Vaccine.* 2008; 26: 5830–5834.
38. Sims R.V., Steinmann W.C., McConville J.H. et al. *Ann Intern Med.* 1988; 108: 653–657.
39. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR.* 1997; 46 (RR-8): 1.
40. Adam U., Halit Y., Ahmet A. The efficacy and immunogenicity of Pneumo-23 and ACT-HIB in patients undergoing splenectomy. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2006; 12 (4): 277–281.
41. Shapiro E.D., Berg A.T., Austrian R. et al. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1453–1460. Pneumococcal Disease. *MMWR.* 1997; 46: RR-8.
42. Marinich I.G., Timoshenko O.F., Ignat'eva G.S. etc. *Vaktsinatsiya — Vaccination.* 1999; 5: 4–5.
43. Sims R.V., Steinmann W.C., McConville J.H. et al. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108: 653–657.
44. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2287–2293.
45. Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T. et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 481–494.
46. Bosch X., Guilabert A., Pallares L. et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus.* 2006; 15: 584–589.
47. Falagas M.E., Manta K.G., Betsi G.I. et al. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26: 663–670.
48. Bijl M., Kallenberg C.G.M., van Assen S. Vaccination of immunocompromised patients with autoimmune-inflammatory diseases. *The Netherlands Journal of Medicine.* 2011; 69 (1).
49. Feldmann M., Maini R.N. TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat. Med.* October 2003; 9 (10): 1245–50.
50. Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis. Clin. North. Am.* 1996; 24: 423–456.
51. Mounzer K.C., Dinubile M. Prophylactic use of antibiotics and vaccines in patients with rheumatologic disorders. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1997; 23: 259–275.
52. Bouza E., Moya J.G., Munoz P. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Infect Dis. Clin. North. Am.* 2001; 15: 335–361.
53. Dillon A.M., Stein H.B., English R.A. Splenic atrophy in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96: 40–43.
54. Wachtel T.J., Fredericks R. Prediction of ventricular function from plain chest roentgenogram. *R. I. Med. J.* 1986; 69: 589–591.
55. Malleson P., Petty R.E., Nadel H. et al. Functional asplenia in childhood onset Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol.* 1988; 15: 1648–1652.
56. Kamdar N., Zanzi I., Kroop S. et al. Reversible functional asplenia in Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Nucl Med.* 1991; 16: 760–762.
57. Klippel J.H., Karsh J., Stahl N. et al. A controlled study of pneumococcal polysaccharide vaccine in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1979; 22: 1321–1325.
58. Jarrett M.P., Schiffman G., Barland P., Grayzel A.I. Impaired response to pneumococcal vaccine in SLE. *Arthritis Rheum.* 1980; 23: 1287–1293.
59. Lipnick R.N., Karsh J., Stahl N. et al. Pneumococcal immunization in patients with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressives. *J. Rheumatol.* 1985; 12: 1118–21.
60. Battafarano D.F., Battafarano N.J., Larsen L. et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis. Rheum.* 1998; 41: 1828–1834.
61. Tarjan P., Sipka S., Marodi L. et al. No short-term immunological effects of *Pneumococcus* vaccination in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Scand J. Rheumatol.* 2002; 31: 211–215.
62. Elkayam O., Paran D., Caspi D. et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 147–153.
63. Elkayam O., Paran D., Burke M. et al. Pneumococcal vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on generation of autoantibodies. *Autoimmunity.* 2005; 38 (7): 493–496.
64. Fabrizio C., Soheila R. Guido V. Vaccination and Rheumatic Diseases: Is There Still a Dilemma? *Current Rheumatology Reviews.* 2007; 3: 79–91.
65. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2294–2300.
66. Kroesen S., Widmer A.F., Tyndall A. et al. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF- α therapy. *Rheumatology.* 2003; 42: 617–621.
67. Baghai M., Osmon D.R., Wolk D.M. et al. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mayo Clin. Proc.* 2001; 76: 653–656.
68. Elkayam O., Caspi D., Reitblatt T. et al. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin. Arthritis. Rheum.* 2004; 33: 283–288.
69. Visvanathan S., Weiss R., Keenan G. et al. Response to the pneumococcal vaccine in patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64 (Suppl. III): 422.
70. Kapetanovic M.C., Saxne T., Sjöholm A. et al. Influenza of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with reumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2006; 45: 106–111.