

Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у взрослых

Резолюция совета экспертов (Москва, 16 декабря 2017 г.)

Козлов Р.С., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист МЗ РФ по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ
 Авдеев С.Н., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист пульмонолог МЗ РФ, зам. директора ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России
 Брико Н.И., академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист эпидемиолог МЗ РФ, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
 Биличенко Т.Н., д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической эпидемиологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России
 Костинов М.П., д.м.н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»
 Сидоренко С.В., д.м.н., профессор, руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России
 Харит С.М., д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России
 Синопальников А.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
 Зайцев А.А., д.м.н., главный пульмонолог ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, главный пульмонолог Минобороны России
 Шубин И.В., к.м.н., заслуженный врач РФ, зам. главного врача по медицинской части ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» РАН
 Демко И.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2 с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, главный пульмонолог и аллерголог МЗ Красноярского края
 Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ФДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ
 Рачина С.А., д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
 Фельдблюм И.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, вакцины, взрослые, пневмококковая полисахаридная вакцина.

В ходе совета экспертов обсуждены ключевые вопросы профилактики пневмококковой инфекции (ПИ): ситуация с заболеваемостью внебольничной пневмококковой пневмонией (ВП) и другими ПИ, особенности локальной эпидемиологии, роста резистентности и замещения штаммов пневмококка, существующие международные и российские клинические рекомендации, текущие практические подходы, охват вакцинацией взрослого населения РФ. Сформулировано консолидированное мнение о необходимости разграничения использования конъюгированных и полисахаридных вакцин в разных группах населения.

Vaccination against pneumococcal infections in adults

Resolution of the expert council (Moscow, 16 December 2017)

Kozlov R.S.¹, Avdeev S.N.², Briko N.I.³, Bilichenko T.N.², Kostinov M.P.⁴, Sidorenko S.V.⁵, Kharit S.M.⁵, Sinopalnikov A.I.⁶, Zaitsev A.A.⁷, Shubin I.V.⁸, Demko I.V.⁹, Ignatova G.L.¹⁰, Ratchina S.A.¹¹, Feldblum I.V.¹²

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

² Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴ Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

⁵ Children Scientific Clinical Center of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

⁶ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁷ Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia

⁸ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁹ Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenevskiy, Krasnoyarsk, Russia

¹⁰ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

¹¹ RUDN University, Moscow, Russia

¹² Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia

Key words: pneumococcal infection, vaccines, adults, pneumococcal polysaccharide vaccine.

The following key issues of pneumococcal infection prophylaxis were discussed during the expert council: incidence rates of community-acquired pneumococcal pneumonia and other pneumococcal infections, local epidemiological data, increases in antimicrobial resistance and pneumococcal serotypes substitution, current international and Russian clinical guidelines, practical approaches, and pneumococcal vaccination coverage of adult population in the Russian Federation. The agreement between the experts about a need to distinguish the use of conjugate vaccines and polysaccharide vaccines in different subpopulations has been achieved.

Пневмококку (*Streptococcus pneumoniae*) принадлежит ведущая роль в структуре заболеваемости инфекций дыхательных путей, а также таких инвазивных инфекций, как менингит и бактериемия. Несмотря на величайшее достижение медицины прошлого века – разработку и внедрение в клиническую практику антибактериальных препаратов, в настоящее время уровень резистентности к некоторым из них, например, макролидам, достигает 20-30%. Одним из путей решения данной проблемы является вакцинопрофилактика, которая открывает широкие возможности защиты от ПИ.

Важными эпидемиологическими особенностями ПИ являются: воздушно-капельный механизм передачи; многообразие клинических проявлений от инвазивных генерализованных форм инфекции до «здорового» носительства и высокая распространённость возбудителя среди населения, обуславливающие первую встречу с ним в детском возрасте; проявление эпидемического процесса в виде спорадической и вспышечной заболеваемости с регистрацией вспышек в детских учреждениях (домах ребенка, школах-интернатах), домах престарелых, воинских коллективах, приютах, исправительных учреждениях и стационарах; сложность организации противозидемических мероприятий.

Эксперты отметили, что массовая иммунизация детей и взрослых является тактическим инструментом в снижении заболеваемости и смертности от ПИ, а значит частью стратегической задачи по сохранению здоровья населения РФ.

В 2015 г. заболеваемость ВП в Российской Федерации составила 337,77 на 100 000 населения, а в 2016 г. – 418,18; у детей в возрасте до 17 лет в 2015 г. – 600,08 на 100 000 населения, в 2016 г. – 688,81. Пневмококковые ВП остаются лидирующими в общей этиологической структуре ВП. В ходе дискуссии экспертами отмечено, что пациенты с хронической obstructивной болезнью легких (ХОБЛ) также относятся к группе риска по развитию ПИ. По данным американских исследований, у пациентов с ХОБЛ в возрасте старше 65 лет риск развития пневмококковой ВП в 7,7 раз выше по сравнению с пациентами без сопутствующей ХОБЛ.

С 2014 г. вакцинация против ПИ включена в Национальный календарь профилактических прививок РФ для детей первого года жизни, а также в Календарь прививок по эпидемическим показателям для лиц из групп риска, включая детей в возрасте 2-5 лет и взрослых, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу.

В настоящее время на территории РФ зарегистрированы 3 вакцины для профилактики ПИ:

- 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13) с 2 мес. жизни;
- 10-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет;
- 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППСВ23) для лиц старше 2-х лет.

Комплексные подходы к вакцинации детей против ПИ подробно отражены в методических рекомендациях Роспотребнадзора, Союза педиатров России, Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций (НАСКИ), в то время как схемы вакцинации против

ПИ у взрослых остаются предметом дискуссии экспертного сообщества. В 2015 г. ФГБУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России и ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАН были выпущены совместные клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению», в которых представлены подходы к вакцинации взрослых против ПИ с использованием ПКВ13 и ППСВ23. Рекомендована однократная вакцинация ППСВ23 лиц призывного возраста, а также взрослых (с 18 лет) с наличием хронических заболеваний и последовательная вакцинация ПКВ13 и ППСВ23 взрослых иммунокомпromетированных лиц.

Важным моментом, отмеченным экспертами, является определение состояний, относящихся к иммунокомпromетирующим, т.е. подход к вакцинации взрослого населения должен быть дифференцированным, в зависимости от наличия у пациента хронических соматических заболеваний и отсутствия/наличия иммунокомпromетирующих состояний.

К категории «**иммунокомпromетированные лица**» относятся лица с врожденными и приобретенными иммунодефицитами (включая ВИЧ-инфекцию и ятрогенные иммунодефициты); лица с нефротическим синдромом/хронической почечной недостаточностью, требующие диализа; лица с кохлеарными имплантатами (или подлежащие кохлеарной имплантации); лица с подтеканием спинномозговой жидкости; лица с гемобластозами, получающие иммуносупрессивную терапию; лица с врожденной или приобретенной (анатомической или функциональной) асплинией; лица с гемоглобинопатиями (включая серповидно-клеточную анемию); лица, находящиеся в листе ожидания на трансплантацию органов или после проведенной трансплантации органов.

К категории «**иммунокомпromетентные лица из групп риска**» относятся лица с хроническими бронхолегочными заболеваниями (ХОБЛ, бронхиальная астма при наличии сопутствующей патологии в виде хронического бронхита, эмфиземы, при частых рецидивах респираторной патологии, при длительном приеме системных глюкокортикостероидов и др.); лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, сердечная недостаточность, кардиомиопатия и др.); лица с хроническими заболеваниями печени (включая цирроз); больные сахарным диабетом; лица, направляемые и находящиеся в особых условиях пребывания: организованные коллективы (военнослужащие; лица, находящиеся в местах заключения; лица, находящиеся в социальных учреждениях – домах инвалидов, домах сестринского ухода, интернатах и т.д.); лица, страдающие алкоголизмом; курьеры; работники вредных для дыхательной системы производств; медицинские работники; реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии.

Согласно международным рекомендациям, 1) вакцинация ПКВ13 является прерогативой детского возраста; 2) ППСВ23 используется для взрослых из групп риска; 3) последовательная вакцинация ПКВ13 и ППСВ23 является стандартной практикой для иммунокомпromетированных лиц.

Учитывая существенное снижение циркуляции серотипов пневмококков, входящих в ПКВ13, которое про-

изошло за счет массовой вакцинации детей первых лет жизни в странах Западной Европы, в схемах вакцинации лиц в возрасте старше 65 лет рекомендовано использовать ППСВ23. В Германии Постоянный комитет по вакцинации (STIKO) при пересмотре календаря прививок в 2016 г. сохранил рекомендацию по вакцинации ППСВ23 всех взрослых лиц в возрасте старше 60 лет, а также не рекомендовал последовательную вакцинацию ПКВ13 и ППСВ23 в качестве стандартной схемы для пожилых лиц, исходя из результатов фармакоэкономического моделирования. В Великобритании на этом же основании рекомендовано сохранить ППСВ23 для групп риска и лиц старше 65 лет в ближайшие несколько лет с учетом дополнительных 11 серотипов, входящих в состав вакцины. Эффективно вытесняя вакцинные серотипы из циркуляции, ПКВ оказывают гораздо более широкое воздействие на микробное сообщество, чем предполагалось ранее. Galanis и соавт. продемонстрировали, что вакцинация ПКВ способствовала распространению новых или минорных пневмококковых клонов и увеличивала клональное разнообразие пневмококков не только у вакцинированных, но и у невакцинированных лиц.

Возможное вытеснение вакцинных серотипов ПКВ было продемонстрировано в рамках первого Российского эпидемиологического исследования, опубликованного в конце 2017 г., в котором были изучены особенности носительства штаммов *S. pneumoniae*, циркулирующих в детских коллективах (возраст детей от 2 до 7 лет), после введения ПКВ13 в Национальный календарь профилактических прививок. По результатам этого исследования, доля серотипов *S. pneumoniae*, охватываемых ПКВ13, составила 36,03 на 100 изолятов [95% ДИ 27,1-44,96], что достоверно ниже соответствующего показателя (65,4 на 100 изолятов [95% ДИ 56,68-73,44]), определенного в аналогичном по дизайну исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге в 2010-2013 гг. Существенным обстоятельством являлась активная циркуляция среди детей, посещающих детские коллективы, потенциально инвазивных штаммов *S. pneumoniae*.

Как за рубежом, так и в России накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих о клинической эффективности вакцинации ППСВ23 взрослых из групп риска и пожилых людей. Кохрановский мета-анализ (2013 г.), который включал 25 исследований, продемонстрировал убедительные доказательства защиты от инвазивных ПИ в 74%. На протяжении более чем 20 лет накоплены результаты исследований, доказывающих способность ППСВ23 предотвращать не только инвазивные, но и неинвазивные инфекции, включая ВП. Российский и международный опыт вакцинации пациентов с ХОБЛ и другими сопутствующими заболеваниями продемонстрировал снижение числа и длительности обострений ХОБЛ и снижение заболеваемости ВП, в том числе у пожилых людей, проживающих в домах престарелых. Согласно последней версии Глобальной стратегии по диагностике, ведению и профилактике ХОБЛ (GOLD 2017), пациентам в возрасте менее 65 лет с ХОБЛ, а также пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендована вакцинация ППСВ23. Однократная вакцинация ППСВ23 пациентов в возрасте от 18 до 60-64 лет рекомендована ведущими мировыми экспер-

тными сообществами и государственными структурами: Центрами США по контролю и профилактике заболеваний (CDC), Консультативным комитетом по практике иммунизации (ACIP), Департаментом здравоохранения Австралии, Национальной системой здравоохранения Великобритании, Постоянным комитетом по вакцинации в Германии и многими другими. Однократная вакцинация иммунокомпетентных взрослых лиц из групп риска включена в национальные календари более чем 35 стран мира. Это объясняется поливалентным составом ППСВ23, которая содержит 11 уникальных серотипов, отсутствующих в ПКВ и ответственных приблизительно за 40% инвазивных ПИ у взрослых пациентов, а также замещением серотипов после внедрения вакцинопрофилактики ПИ у детей с использованием ПКВ.

В ходе дискуссии экспертами отмечено, что особой группой риска среди взрослых по развитию ПИ являются военнослужащие. Несмотря на включение вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в Календарь прививок по эпидемическим показателям для лиц, подлежащих призыву на военную службу, на сегодняшний день охват вакцинацией призывников остаётся очень низким. В весенний призыв 2016 г. охват вакцинацией составил от 7 до 17%. Высокой заболеваемости пневмонией в воинских коллективах способствуют факторы, приводящие к снижению общей резистентности организма или местной резистентности дыхательных путей в результате нарушения защитных структур трахеобронхиального дерева, и факторы, способствующие циркуляции возбудителей пневмонии и респираторных инфекций и активирующие механизм передачи. Наиболее высокая заболеваемость ВП регистрируется среди военнослужащих по призыву из числа молодого пополнения. С ними связано более 80% всех случаев заболевания. В России имеется собственный положительный опыт применения ППСВ23 у военнослужащих. Так, продемонстрировано снижение заболеваемости ВП в подразделениях внутренних войск МВД России (с 2016 г. – Росгвардия) с 178 до 40,9 на 1000 при 50% охвате вакцинацией ППСВ23 и до 5,3 на 1000 при 96-98% охвате вакцинацией. Многолетний опыт применения ППСВ23 в Вооруженных силах РФ показал, что при возникновении пневмонии у привитых она протекала значительно легче: не было осложнений и летальных исходов, средняя продолжительность болезни была на 6,2 дня короче.

В регионах РФ (Москва, Самара, Челябинск, Пермь, Красноярск и др.) имеется многолетний положительный опыт применения ПКВ13 и ППСВ23 у пациентов с ХОБЛ и БА. В Челябинске у работников одного из промышленных предприятий проводилась вакцинация ППСВ23, на фоне которой отмечено снижение заболеваемости пневмонией в 4,8 раза, снижение частоты обострений бронхита в 3,6 раза. Региональным центром профпатологии зарегистрировано снижение заболеваемости пневмонией в 3 раза, частоты обострений ХОБЛ – в 1,8 раз; эффект вакцинации ППСВ23 полностью исчезал у пациентов с ХОБЛ через 1,5 года после иммунизации. При вакцинации ПКВ13 пациентов с ХОБЛ отмечено снижение частоты пневмонии в 4 раза, частоты госпитализаций – в 4,3 раза по сравнению с периодом до вакцинации, при этом эффект от вакцинации сохранял-

ся в течение 4 лет. В Красноярске зарегистрирована фактическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа у лиц из групп риска в возрасте 50-65 лет. Коэффициент фактической эффективности против ПИ для ПКВ13 составил 82,4%, для сочетанной вакцинации ПКВ13 и противогриппозной вакциной – 93,9%. В Перми проведено исследование среди медицинских работников группы риска по заболеваемости и носительству *S. pneumoniae*, в ходе которого установлено, что заболеваемость ВП после вакцинации ППСВ23 снизилась с 3,4 до 0,6 на 100 человек, заболеваемость синуситом – с 4,03 до 1,3 на 100 человек. В Благовещенске в течение 12 месяцев после вакцинации ППСВ23 число обострений ХОБЛ снизилось в 2,6 раза; 64,4% пациентов не имели обострений. Показатель ОФВ₁ достоверно повысился у привитых пациентов со среднетяжёлым и лёгким течением заболевания; отмечена положительная динамика параметров качества жизни (опросник SF-36) по физической и социальной активности, а также психическому здоровью. В Тюмени в течение 12 месяцев после вакцинации ППСВ23 число обострений ХОБЛ снизилось на 58,3% среди сельских жителей и на 59,6% – среди городских жителей; число госпитализаций уменьшилось в 14 и 5 раз соответственно; 52% сельских жителей и 32% городских жителей не имели обострений.

Несмотря на убедительные данные по эффективности и безопасности пневмококковых вакцин, общий охват населения РФ иммунизацией от ПИ на текущий момент составляет менее 1%.

По результатам обсуждения экспертами принята следующая резолюция:

1. Специфическая профилактика (вакцинопрофилактика) является наиболее доступным и эффективным способом профилактики ПИ.
2. Пневмококковая вакцинация взрослых из групп риска (лица с хроническими бронхолёгочными заболеваниями; лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями; лица с хроническими заболеваниями печени, включая цирроз; больные сахарным диабетом; лица, страдающие алкоголизмом; курильщики; работники вредных для дыхательной системы производств; медицинские работники; реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии) и пожилых людей позволяет снизить показатели заболеваемости и смертности, связанные с болезнями органов дыхания.
3. Однократное применение ППСВ23 у взрослых пациентов в возрасте 18-64 лет из указанных выше групп риска (иммунокомпетентных лиц) является стандартной международной практикой, однако в некоторых странах используется подход с последовательной вакцинацией ПКВ13 и ППСВ23.
4. В рамках совета экспертов не удалось прийти к единому мнению в отношении вакцинопрофилактики ПИ у взрослых пациентов в возрасте 18-64 лет из указанных выше групп риска (иммунокомпетентных лиц): с целью расширения спектра защиты против ПИ большинство экспертов высказались за однократное введение ППСВ23, часть экспертов – за последовательную вакцинацию ПКВ13 и ППСВ23. При наличии ресурсов для вакцинопрофилактики ПИ у иммунокомпетентных лиц в возрасте 18-64 лет из указанных групп риска рекомендована последовательная вакцинация ПКВ13 и ППСВ23: вводить 1 дозу ПКВ13, затем (через 1 год) вводить 1 дозу ППСВ23. В условиях ограниченных ресурсов, учитывая имеющуюся доказательную базу (эффективность и безопасность применения ППСВ23), рекомендации международных сообществ и эпидемиологическую ситуацию (изменение серотипового пейзажа ПИ), у лиц из перечисленных выше групп риска рекомендована однократная вакцинация с применением только ППСВ23.
5. Лицам, направляемым и находящимся в особых условиях пребывания (военнослужащие – не менее чем за 1 месяц до призыва; лица, находящиеся в местах заключения; лица, находящиеся в социальных учреждениях – домах инвалидов, домах сестринского ухода, интернатах и т.п.), рекомендовать введение 1 дозы ППСВ23.
6. Иммунокомпрометированным лицам и лицам в возрасте 65 лет и старше после вакцинации ПКВ13 рекомендовать введение ППСВ23 и ревакцинацию ППСВ23 с интервалом не менее 5 лет.
7. Национальный календарь профилактических прививок необходимо дополнить разъяснениями о группах риска по развитию ПИ с акцентом на наличие/отсутствие иммунокомпрометирующих состояний.
8. Необходимо проводить мониторинг циркуляции и распространенности серотипов пневмококка на территории РФ с целью оценки популяционного эффекта и необходимости оптимизации рекомендаций по пневмококковой вакцинации детей и взрослых.
9. Необходимо пересмотреть клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению» с учётом роста охвата детей вакцинацией ПКВ, последних данных по распространенности и замещению серотипов.
10. Необходимо обеспечить приверженность медицинских работников вакцинопрофилактике ПИ и проводить просветительскую работу по вакцинации против ПИ с пациентами из групп риска.