

Вакцинация в современном мире

М.В. Федосеенко, М.Г. Галицкая, Л.С. Намазова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Вакцинация против пневмококковой инфекции в условиях подготовки к возможной пандемии гриппа

В ПОСЛЕДНЕЕ ВРЕМЯ ЗНАЧИМАЯ РОЛЬ ОТВОДИТСЯ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ ПОДГОТОВКИ К ВОЗМОЖНОЙ ПАНДЕМИИ ГРИППА. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ПРИСОЕДИНЕНИЕ ВТОРИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ЯВЛЯЕТСЯ ВАЖНОЙ ПРИЧИНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ВО ВРЕМЯ ПОВСЕМОСТНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГРИППОМ. ОСНОВНЫМ ВОЗБУДИТЕЛЕМ, ВЫЗЫВАЮЩИМ ДО 50% ВТОРИЧНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ ГРИППА, ПРИЗНАН ПНЕВМОКОКК. ИМЕННО МЕЖЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД И ПЕРИОД ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПАНДЕМИИ — ЭТО ИДЕАЛЬНОЕ ВРЕМЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕВЕНТИВНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, Т.К. МАСШТАБНАЯ ПНЕВМОКОККОВАЯ ВАКЦИНАЦИЯ РЕАЛЬНО НЕ ОСУЩЕСТВИМА ВО ВРЕМЯ НАЧАВШЕЙСЯ ПАНДЕМИИ ГРИППА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПАНДЕМИЯ ГРИППА, ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВАКЦИНАЦИЯ, ДЕТИ.

18

Контактная информация:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья НИИ профилактической медицины и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. (499) 134-20-92

Статья поступила 03.03.2008 г., принята к печати 14.08.2008 г.

В резолюции 56-й Всемирной ассамблеи по здравоохранению ВОЗ «Предупреждение и контроль гриппозных пандемий и ежегодных эпидемий» отмечена необходимость введения в действие национальных планов подготовки к гриппозным пандемиям (снабжение вакцинами, противовирусными препаратами и другими жизненно важными медикаментами). ВОЗ считает, что планирование и проведение подготовительных мероприятий должно начинаться заблаговременно, поскольку в условиях начавшейся пандемии будет трудно и даже невозможно осуществить все необходимые мероприятия [1]. При планировании мероприятий следует учитывать, что пандемии обычно протекают волнообразно и могут продолжаться до 1,5–2 лет. Основными инструментами предупреждения и борьбы с пандемией гриппа являются в первую очередь вакцинация, а также имеющиеся в достаточном количестве противовирусные препараты и антибиотики для лечения бактериальных осложнений.

Грипп — болезнь, известная с давнего времени. В 412 г. сходную с гриппозной вспышку заболевания описал Гиппократ, в XIV веке грипп получил название «инфлюэнца». В 1729 г. грипп был описан Жюсье (Jussieu). Известны эпидемия 1889 г. и пандемия 1918–1920 гг. («испанка»), унесшая жизни более 40 млн человек [2–4]. В сравнительно недавнее время пандемии гриппа были зарегистрированы в 1957–1958 гг. («азиатский грипп»), 1969–1970 гг.; в эпидемический сезон 1991/1992 гг. во Франции болело 2,5 млн человек [5].

В течение весьма длительного времени грипп остается серьезной проблемой для здоровья людей, вызывая ежегодные эпидемии, во время которых заболевает до 10% населения земного шара, а во время возникающих время от времени пандемий гриппа это число возрастает в 4–6 раз [6]. Гриппозная инфекция распространена повсеместно, вирус постоянно циркулирует среди населения. Борьба с гриппом затрудняется тем, что вирус гриппа обладает способностью видоизменяться. Замена одного из участков вирусного генома приводит к образованию новых подтипов вируса, что особенно характерно для вируса гриппа ти-

M.V. Fedoseyenko, M.G. Galitskaya, L.S. Namazova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Vaccination against pneumococcal infection during the preparation for a probable flu pandemic

THE VACCINATION AGAINST PNEUMOCOCCAL INFECTION DURING THE PREPARATION FOR A PROBABLE FLU PANDEMIC HAS RECENTLY BEEN GIVEN A SIGNIFICANT ROLE. THE AUTHORS FOUND OUT THAT THE ATTACHMENT OF THE SECONDARY BACTERIAL INFECTION IS AN IMPORTANT CAUSE FOR THE MORBIDITY AND MORTALITY DURING THE FLU PANDEMIC. THE PNEUMOCOCCUS HAS BEEN ACKNOWLEDGED TO BE THE MAIN CAUSATIVE AGENT, CAUSING UP TO 50% OF THE SECONDARY BACTERIAL PNEUMONIAS DURING THE FLU PANDEMIC. THE INTEREPIDEMIC PERIOD AND PANDEMIC PREVENTION PERIOD ARE THE IDEAL TIME TO CARRY OUT PREVENTIVE ACTIONS, AS THE FULL SCALE PNEUMOCOCCAL VACCINATION IS NOT FEASIBLE WHEN THE FLU PANDEMIC BREAKS OUT.

KEY WORDS: FLU PANDEMIC, PNEUMOCOCCAL INFECTION, VACCINATION, CHILDREN.

па А. Антигенная изменчивость может проявляться в виде антигенного дрейфа, для которого характерны небольшие изменения антигенных свойств. Это происходит ежегодно или раз в несколько лет в результате мутаций в естественных условиях циркуляции вируса. Мутации возможны при сочетанной инфекции вирусами гриппа различного происхождения (например, вируса гриппа птиц и вируса гриппа человека) в организме животного (к примеру, свиньи); при этом рекомбинантный вариант вируса может обладать патогенностью для человека. Изменчивость вируса может привести к тому, что иммунитет окажется недостаточным для эффективной борьбы организма с обновленным вирусом, характер заболевания примет пандемический характер, а соответственно вырастет и смертность (рис. 1) [7, 8].

В настоящее время ВОЗ определяет угрозу птичьего гриппа в фазе III (табл. 1) [9]. Именно поэтому сейчас идет подготовка к «встрече» вируса птичьего гриппа H5N1, способного вызывать очень тяжелые болезни у людей, но, к счастью, пока не «научившегося» передаваться от человека к человеку.

Грипп является одним из самых опасных инфекционных заболеваний по тяжести течения и последствий перенесенного заболевания [10, 11]. По своей социальной значимости грипп стоит на первом месте среди всех болезней человека [6]. Наиболее восприимчивы к гриппу дети раннего возраста, начиная со второго полугодия жизни (защита материнскими антителами в первое полугодие) [7, 13]. Восприимчивость к инфекции повышается после 65 лет: с возрастом утрачиваются накопленные в течение жизни антитела к вирусам гриппа разной антигенной структуры [7]. Во время эпидемий гриппа соответственно растет показатель смертности населения, особенно среди лиц старше 65 лет, детей раннего возраста, больных хроническими заболеваниями (рис. 2). **Усредненный показатель смертности от гриппа и ОРИ у детей младшего возраста (0–2 года) в 14–69 раз выше, чем в остальных возрастных группах** [14].

Грипп относится к числу болезней, характеризующихся большой частотой и разнообразием осложнений (рис. 3). В развитых странах ежегодно от гриппа и его осложнений погибает 30–40 тыс. человек, во время пандемий в 1918, 1957 и 1968 гг. смертность возрастала многократно. Наиболее важными осложнениями гриппа являются поражения органов дыхания, особенно пневмония [16, 17]. Бактерии (пневмококки, стрептококки, стафилококки и пр.) хорошо размножаются на поврежденной вирусом слизистой оболочке и становятся причиной воспалительного процесса в дыхательных путях. В результате возникают фронтиты, синуситы, трахеобронхиты, бронхолиты, а в тяжелых случаях — вторичные пневмонии. Особенно часто поражение легких развивается у стариков и у лиц, страдающих другими хроническими болезнями [18]. Присоединение бактериальной пневмонии во время гриппа увеличивает риск смерти [19]. Превалирующее число пневмоний во время эпидемий гриппа вызывается бактериальной флорой, при этом роль вируса гриппа расценивается как провоцирующая. Резкое нарушение не только функции цилиарного аппарата, но и целостнос-

Рис. 1. Вероятность возникновения и смертность от различных катастроф

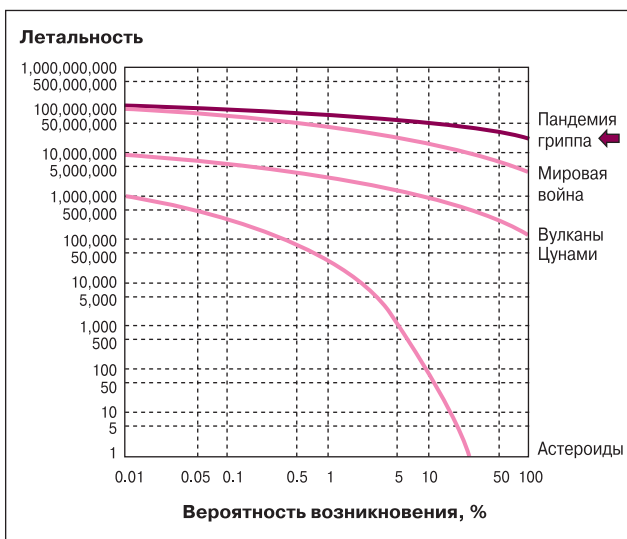


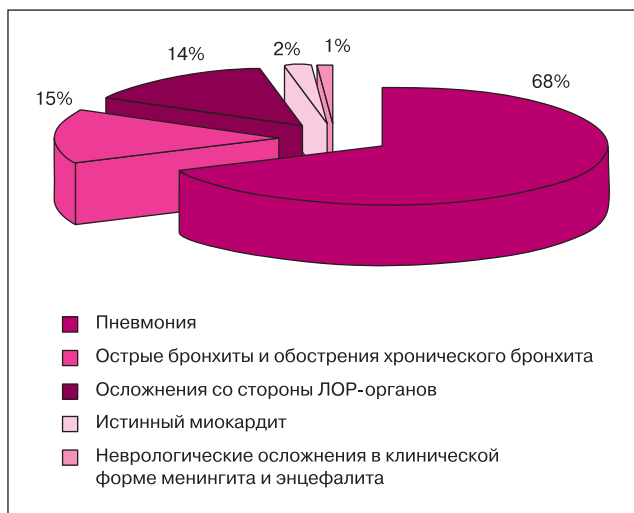
Рис. 2. Смертность в зависимости от возраста в годы эпидемий (США) [15]



ти альвеолярного барьера, подавление иммунных реакций, развивающихся в организме при гриппе и других респираторно-вирусных инфекциях, способствуют распространению колонизации условно-патогенной флорой зоны верхних дыхательных путей [20]. Среди пневмоний у детей первых пяти лет жизни более 80% вызывается именно пневмококками [20]. Установлено, что пневмококк лучше других бактериальных патогенов прикрепляется к инфицированным вирусом гриппа клеткам, что обусловлено многочисленными факторами их взаимодействия.

Таблица 1. Фазы угрозы пандемии гриппа (по данным ВОЗ, 2007)

Фаза	Характеристика	Возможность передачи вируса
I	Межпандемическая	Низкий риск заболеваний у человека
II	Новые вирусы у животных, нет заболеваний у человека	Выше риск заболеваний у человека
III	Угроза пандемии	Нет или очень мала вероятность передачи от человека человеку
IV	Новые вирусы вызывают заболевания у человека	Появление случаев передачи от человека человеку
V		Значительный рост числа случаев передачи от человека человеку
VI	Пандемия	Эффективная и устойчивая передача от человека человеку

Рис. 3. Возможные осложнения после гриппа [16]

Механизмы синергического эффекта вирусов гриппа и *S. pneumoniae* многообразны.

1. Вирусная инфекция разрушает респираторный эпителий, воздействуя на базальную мембрану, и усиливает адгезию бактерий. Адгезия пневмококка при слушивании цилиндрического эпителия трахеи под влиянием нейраминидазы вируса гриппа осуществляется как к рецепторам базального слоя клеток, так и к самой базальной мембране [21, 22].

2. Вирусиндуцированное повреждение иммунных клеток приводит к лейкопении. *S. pneumoniae* совместно с вирусом гриппа вызывают более выраженный апоптоз нейтрофилов, чем любой из этих возбудителей в одиночку [23].
3. Воспалительный ответ на вирусную инфекцию увеличивает количество молекул, которые используются бактериями в качестве рецепторов — тромбоцитарноактивирующий фактор [22].
4. Грипп приводит к повышению производства γ -интерферона, который препятствует уничтожению пневмококков макрофагами [24].

Синергические взаимодействия гриппа и *S. pneumoniae* были продемонстрированы в опытах на мышах [22]. В эксперименте все мыши инфицировались интраназально. Первая группа животных получала вирус гриппа с последующим (через 7 дней) введением солевого раствора; вторая группа получала солевой раствор, через 7 дней была заражена пневмококком, третья группа мышей была заражена вирусом гриппа и через 7 дней вводилась доза *S. pneumoniae*. По результатам эксперимента все животные, зараженные вирусом гриппа с последующим присоединением пневмококковой инфекции, погибли.

Анализируя данные заболеваемости среди солдат в воинских частях США во время пандемии гриппа 1918 г., было установлено, что в большинстве случаев присоединение вторичной пневмонии наступало на 7-й день, а среднее время подъема уровня смертности от начала болезни составило 8,5 дня (рис. 4, 5).

Результаты посева гемокультуры солдат с гриппассоциированной пневмонией из воинской части Beauregard, LA в

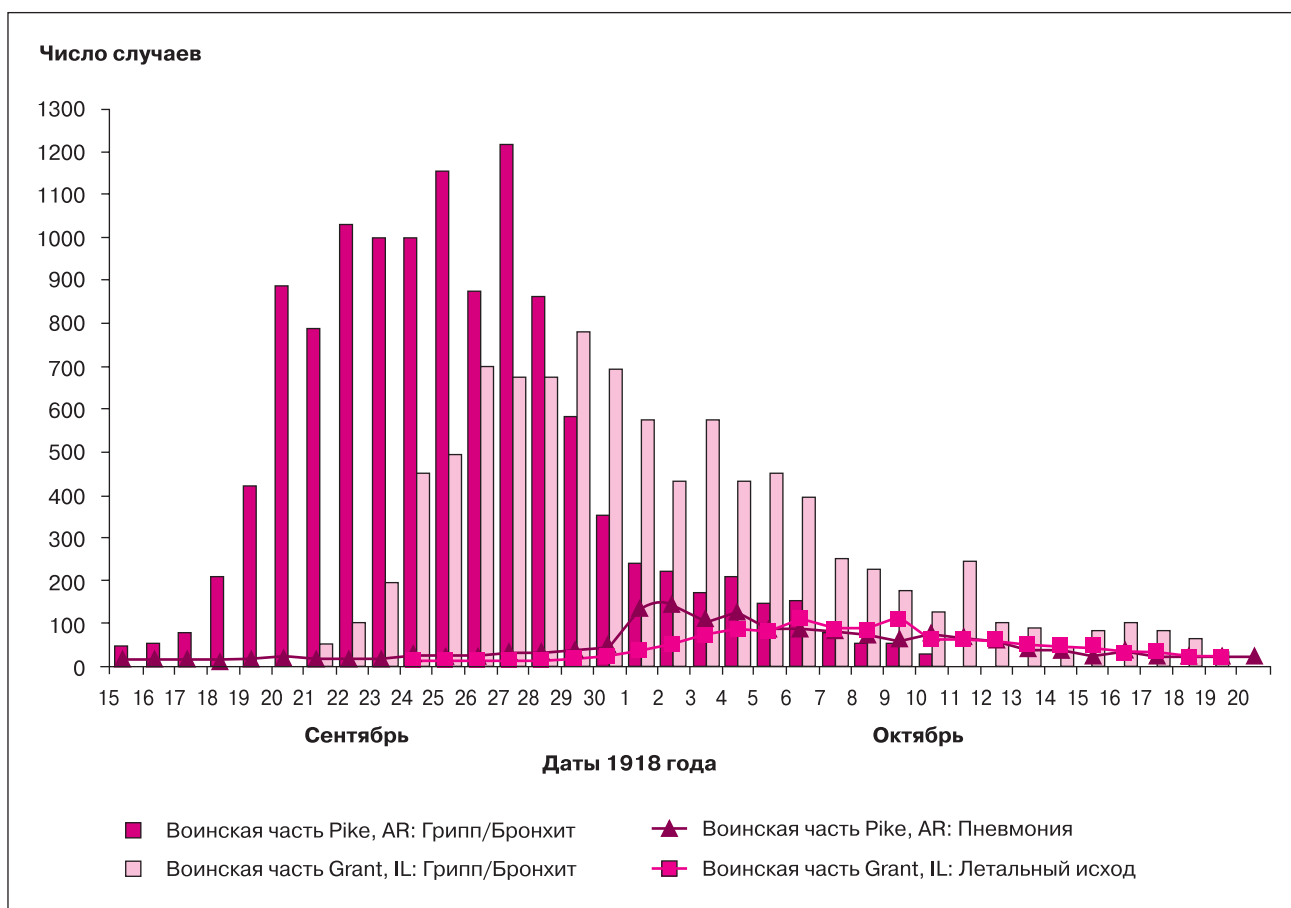
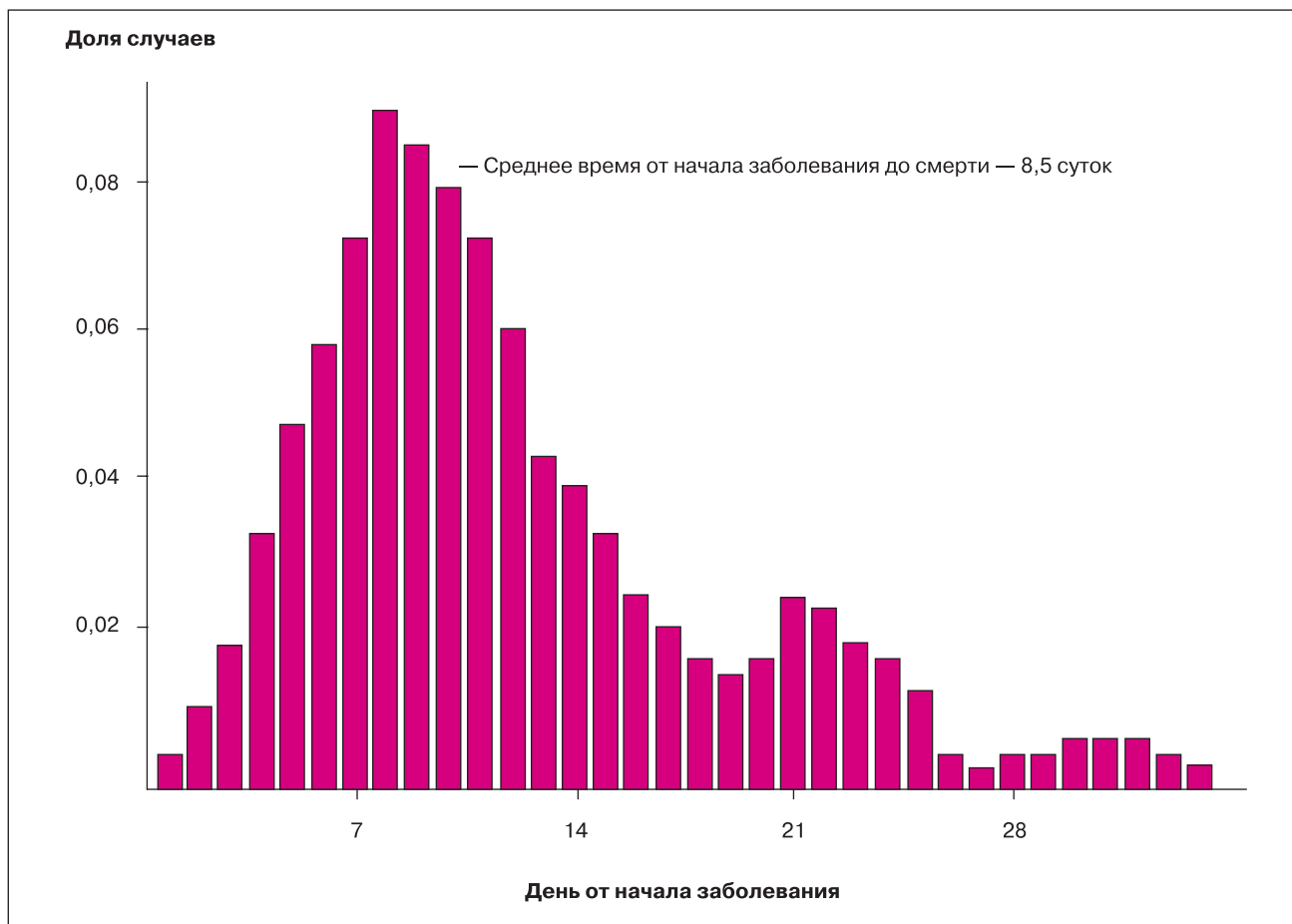
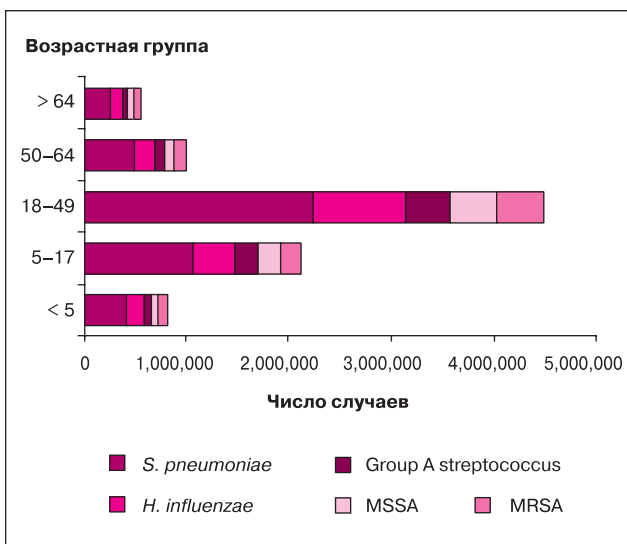
Рис. 4. Эпидемические кривые «грипп/бронхит» и «пневмония» в двух воинских частях США в 1918 г. [25]

Рис. 5. Доля всех смертей, случившихся в течение 5 недель наблюдения пандемии гриппа 1918 г. [26]

45% случаев свидетельствовали о пневмококковой этиологии болезни, причем 88% этих пациентов в дальнейшем скончались [27]. В воинской части Logan, Texas при проведении посмертного культивирования различных сред чаще всего высевался *S. pneumoniae*: в легком — в 44% случаев, в пунктате из плевральной полости — в 67% [28]. Пневмококк также был выделен в гемокультуре 65% солдат из воинской части Devens, MA [29].

Обзор опубликованных данных о недавних пандемиях гриппа и других исследованиях по вторичным бактериальным пневмониям позволил спрогнозировать бремя пневмонии, осложняющей течение гриппа, во время следующих его пандемий. Ожидается около 9 млн случаев вторичной бактериальной пневмонии, из них в среднем 50% будут вызваны пневмококком, 20% — *Hib*-инфекцией и по 10% — *S. pyogenes*, метициллинчувствительным *S. aureus* (MSSA) и метициллинуустойчивым *S. aureus* (MRSA). Наибольшее количество случаев присоединения бактериальной пневмонии должно наблюдаться среди людей 18–49 лет (рис. 6). Этот расчет служит стартовой точкой для планирования вакцинации и стратегии лечения [30]. Учитывая вышесказанное, становится актуальной проблема предупреждения пневмококковой инфекции как одной из важных причин заболеваемости и смертности во время пандемии гриппа. В настоящее время Министерство здравоохранения и социальных служб США рекомендует использовать иммунизацию против пневмококковой инфекции (конъюгированная вакцина применяется у младенцев и полисахаридная — среди детей старше 2-х лет и взрослых) как часть плана подготовки к пандемии гриппа [31]. При этом учитывается как прямое воздействие прививочной кампании на вакцинированных младенцев (профилактика пнев-

Рис. 6. Прогнозируемое количество вторичных бактериальных пневмоний

мококковых пневмоний, инвазивных пневмококковых болезней), а также опосредованные эффекты у непривитого населения (формирование «коллективного» иммунитета) и предупреждение дальнейшего роста антибиотикорезистентных штаммов пневмококков.

Согласно данным зарубежных исследований, отмечается высокая эффективность пневмококковой конъюгированной

Таблица 2. Эффективность пневмококковой конъюгированной вакцины у детей первых лет жизни с полным курсом вакцинации (%)

Клинический диагноз	Вакцинированные	Плацебо	Эффективность	p
Вирусассоциированная пневмония	160	231	31 (15,43)	0,0004
Грипп А	31	56	45 (14,64)	0,01
РС-вирус	90	115	22 (-3,41)	0,08
Вирус парагриппа тип 1–3	24	43	44 (8,66)	0,02
Аденовирус	14	15	7 (-94,55)	0,9

Примечание:

в группу включены дети, не инфицированные ВИЧ, инфицированные ВИЧ, а также с неустановленным статусом по ВИЧ-инфекции; РС-вирус — респираторно-синцитиальный вирус.

вакцины среди младенцев в отношении гриппа А и вирусассоциированных пневмоний (табл. 2) [32].

Результаты исследований по вторичной бактериальной пневмонии, осложняющей течение гриппа, а также проведенный анализ данных по смертности от предшествующих пандемий гриппа заставляют представить серьезную роль пневмококка в развитии болезней, ассоциированных с гриппом, и смертности от них. Поэтому профилактика и лечение пневмококковой инфекции должны быть существенной частью борьбы с пандемией гриппа. Следует признать, что эффект от вакцина-

ции против гриппа во время эпидемии, а тем более пандемии, лимитирован временем, запасом вакцины и ограниченной иммуногенностью вакцины против «мутированного» вируса гриппа. Иммунизация против пневмококковой инфекции предлагает потенциальную выгоду при планировании пандемии гриппа и развития возможных серьезных осложнений, защищая детей первых лет жизни как одну из восприимчивых групп населения, а также способствуя снижению заболеваемости пневмококковой инфекцией во всех возрастных группах (создание «коллективного» иммунитета).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Collegiate A.E. First European Influenza conference. — St. Julians, Malta, 20–23 October, 2002. — P. 60.
- Малеев В.В., Соминина А.А., Цыбалова Л.М. и др. Птичий грипп: эпидемиология, клиника и лечение. Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф. В кн: Справочник лекарственных средств Фармюлтарного комитета, 3-е издание. — СПб., 2005. — С. 103–122.
- Покровский В.И., Киселев О.И. Грипп птиц: основы патогенности и вклад в эволюцию пандемических вирусов. В кн: Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф. — СПб., 2005. — С. 15–59.
- WER. Avian influenza — current evaluation if risks to human from H5N1 following recent reports // WER. — 2004. — № 79. — P. 245–269.
- Алексина С., Дорохова Н., Извольская З. и др. Опыт применения вакцины «Ваксигрип» у детского и взрослого населения г. Москвы // Вакцинация. — 1999. — № 5. — С. 10.
- Potter C. Chronicle of influenza pandemics. Textbook of Influenza. — Eds. Nicholson K., Webster R., Hay H. Blackwell Sci., 1998. — P. 3–18.
- Таточенко В.К. Профилактика вирусных инфекций // Лечащий врач. — 2006. — № 9. — С. 62–68.
- Smil V. The next 50 years: Fatal discontinuities // Pop. Dev. Rev. — 2005. — № 31. — P. 201–236.
- World Health Organization. http://www.who.int/lifease/avian_influenza/phase/en/index.html Accessed November 28, 2007.
- Костинов М.П., Гурвич Э.Б. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. — М., 2002. — С. 9–20, 26–27, 38–44.
- Осидак Л.В. Коронавирусная инфекция у детей с острым поражением респираторного тракта. — Pulmonology Congress. 1997.
- Онищенко Г.Г. Состояние вакцинопрофилактики в России и перспективы ее развития. — Российские медицинские вести МЗ РФ, 1998. — С. 4.
- Glezen W.P. Emerging Infections: Pandemic Influenza // Epidemiol. Rev. — 1996. — № 18. — P. 64–76.
- Об усилении мероприятий по профилактике гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Приказ МЗ РФ №25 от 27.01.1998.
- Dauer C.C. et al. Mortality from influenza // Am. Rev. Respir. Dis. — 1961. — № 83. — P. 15–28.
- Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. Киселева О.И., Маринича И.Г., Соминной А.А. — СПб., 2003. — С. 201.
- Wiselka M. Understanding healthcare worker uptake of influenza vaccination: a survey // British Medical Journal. — 1994. — 308.1341.5.
- F. Raffi. — Immunologie Medicale. — 7, 1, 8-1E. — Paris. — 1990.
- Билибин А.Ф. Учебник инфекционных болезней. — Медгиз, 1962. — С. 242–243.
- Nicholson K.G. et al. Textbook of Influenza. — Wiley-Blackwell, 1998. — P. 592.
- Таточенко В.К. Острые пневмонии у детей. — Чебоксары, 1994. — С. 324.
- Plotkowski M.C., Puchelle E., Beck G. et al. Adherence of type I Streptococcus pneumoniae to tracheal epithelium of mice infected with A/PR8 virus // Amer. Rev. Resp. Dis. — 1986. — V. 134, № 5. — P. 1040–1044.
- Peltova V.T. et al. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2004. — № 23. — S87–97.
- Engelich et al. Neutrophil survival is markedly reduced by incubation with influenza virus and Streptococcus pneumoniae: role of respiratory burst // J. Leukoc. Biol. — 2001. — № 69. — P. 50–56.
- Sun K., Metzger D.W. Inhibition of pulmonary anti-bacterial defense by IFN-gamma produced during recovery from influenza virus infection // Nature Med. — 2008. — № 14. — P. 558–564.
- Brundage J.F. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness // Lancet Infect. Dis. — 2006. — V. 6, № 5. — P. 303–312.
- Mills C.E. et al. Transmissibility of 1918 pandemic influenza // Nature. — 2004. — V. 432 (7019). — P. 904–906 (supplemental online information).
- McClelland J.E. et al. Bacteriological observations on the epidemic of influenza at Camp Beauregard, La // Am. J. Clin. Sci. — 1919. — № 158. — P. 80–87.
- Hall J.N., Stone M.C., Simpson J.C. The epidemic of pneumonia following influenza at Camp Logan, Texas // JAMA. — 1918. — № 71. — P. 1986–1987.
- Spooner L.H., Scott L.H., Heath E.H. A bacteriologic study of the influenza epidemic at Camp Devens, Mass // JAMA. — 1919. — № 72. — P. 155–159.
- Moore M.R. et al. Bacterial Pneumonia associated with Pandemic Influenza. — Abstract 784. Poster presented at: 45th Annual Meeting of IDSA; October 4–7, 2007; San Diego, CA.
- US Department of Health and Human Services. HHS Pandemic Influenza Plan. <http://www.hhs.gov/pandemicflu/plan/>. Accessed November 28, 2007.
- Madhi S.A. et al. A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia // Nat. Med. — 2004. — № 10. — P. 811–813.