

37. Roehrich-Doenitz A.D. Regulation of Type III Secretion Hierachy in *Shigella flexneri*. Ph.D.thesis. University of Bristol, 2013.
38. Roehrich-Doenitz A.D., Guillosoou E., Blocker A.J., Martinez-Argudo I. *Shigella* IpaD has a dual role: signal transduction from type III secretion system needle tip and intracellular secretion regulation. *Mol. Microbiol.* 2013, 87:690-706. doi:10.1111/mmi.12124.
39. Rolan H.G. Tsohis R.M. Inactivation of the Tipe IV system reduces the Th1 polyrasation of immune responses to *Brucella abortus* infection. *Infect. Immunol.* 2008, Jul, 76(7):3207-3213. doi:10.1128/IAI.00203-08.
40. Rossetti C.A., Drake K.L., Adams L.G. Transcriptome analysis of HeLa cells response to *Brucella melitensis* infection: a molecular approach to understand the role of the mucosal epithelium in the onset of the *Brucella* pathogenesis. *Microbes Infect.* 2012, 14:756-767.
41. Salcedo S.P., Marchesini M.I., Degos C. et al. Recent molecular insights into rickettsial pathogenesis and immunity. *Future Microbiol.* 2013, Oct. 8(10):1265-1288. doi:10.2217/fmb.13.102.
42. Saka H.A. et al. Quantitative proteomics reveals metabolic and pathogenic properties of *Chlamydia trachomatis* developmental forms. *Mol. Microbiol.* 2011, 82: 1185-1203.
43. Lepidi H. et al. BtpB, a novel *Brucella* TIR-containing effector protein with immune modulatory functions. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013, 3:28.
44. Schroeder G.N., Hilbi H. Molecular pathogenesis of *Shigella* spp.: controlling host cell signaling, invasion, and death by Type III Secretion. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008, Jan; 21(1):134-156.
45. Snyder G.A., Deredge D., Waldhuber A. et al. Crystal structures of the Toll/Interleukin-1 receptor (TIR) domains from the *Brucella* protein TcpB and host adaptor TIRAP reveal mechanisms of molecular mimicry. *J. Biol. Chem.* 2014, 289:669-679.
46. Wang J., Zhang Y., Yu P., Zhong G. Immunodominant regions of *Chlamydia trachomatis* Type III secretion effector proteins, Tarp. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010, 17: 1371-1376.
47. Weber M., Faris R. Subversion of the endocytic and secretory pathways by bacterial effector proteins. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2018, 6:1. doi. 10.3389/fcell.2018.00001.
48. West N.P., Sansonetti P., Mounier J. et al. Optimization of virulence functions through glucosylation of *Shigella* LPS. *Science.* 2005, 307,1313-1318. doi:10.1126/science.1108472.

Поступила 31.05.19

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

М.П.Костинов^{1,2}, *А.М.Костинов*³, *Д.В.Пахомов*¹, *В.Б.Полищук*¹, *А.М.Костинова*⁴, *А.Д.Шмитько*¹, *А.А.Тарасова*⁵

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ У ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ И ИММУНОКОМПРОМЕНТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

¹НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова; ²Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; ³Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова; ⁴ГНЦ Институт иммунологии, Москва; ⁵Приволжский исследовательский медицинский университет, Н. Новгород

В статье приведён анализ многочисленных научных исследований, выполненных в России, по применению пневмококковой полисахаридной вакцины у иммунокомпетентных и иммунокомпроментированных пациентов. Новыми являются данные по оценке влияния вакцины на клинико-иммунологические аспекты при конкретной патологии у детей, что позволяет раскрыть механизмы, взаимосвязанные с эффективностью вакцинации.

Журн. микробиол., 2019, № 5, С. 72—83

Ключевые слова: пневмококковая полисахаридная вакцина, пневмококковая инфекция, вакцинация

EFFICACY OF PNEUMOCOCCAL VACCINE IN IMMUNOCOMPETENT AND IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

¹Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow; ²Sechenov First Moscow State Medical University; ³Lomonosow Moscow State University; ⁴State Scientific Centre Institute of Immunology, Moscow; ⁵Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

The article presents the analysis of numerous scientific studies carried out in Russia with the use of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent and immunocompromised patients. New data are available to assess the impact of vaccines on clinical and immunological aspects in a particular pathology in children, which allows to reveal the mechanisms associated with the effectiveness of vaccination.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 5, P. 72–83

Key words: pneumococcal polysaccharide vaccine, pneumococcal disease, immunization

Streptococcus pneumoniae продолжает быть ведущим патогеном развития пневмококковых инфекций, особенно у лиц с различными отклонениями в состоянии здоровья. Наиболее перспективным направлением в профилактике инвазивных и неинвазивных клинических форм заболеваемости оказались вакцины, содержащие ограниченное количество полисахаридных антигенов против наиболее агрессивных серотипов *S. pneumoniae*. Первой пневмококковой вакциной была 14-валентная полисахаридная, вошедшая в медицинскую практику в 1977 г., а в 1983 г. — 23-валентная полисахаридная вакцина (ППВ23). Оказалось, что данная вакцина не эффективна у детей до 2 лет, поскольку иммунная система у младенцев не способна реагировать на полисахариды, которые относятся к Т-независимым антигенам. В связи с этим, в 2000 г. были разработаны 7-10-13-валентные конъюгированные пневмококковые вакцины, высоко эффективные для детей с младенческого возраста и до глубокой старости, которые вошли в Национальные календари профилактических прививок большинства стран мира [55]. Однако, самые распространенные 13 серотипов, вошедшие в состав конъюгированной вакцины, не способны прикрывать остальные, хотя и реже встречающиеся, серотипы *S. pneumoniae*, имеющиеся в препарате ППВ23. В связи с этим, для пациентов с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями, которые являются одним из наиболее уязвимых контингентов, рекомендовано дополнительно однократное применение ППВ23 для лиц старше 2 лет [15, 26, 57, 58]. В настоящее время эти пациенты разделены на 2 группы, отличающиеся по схеме применения пневмококковых вакцин. *Иммунокомпетентные лица*: с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (включая застойную сердечную недостаточность и кардиомиопатию); хроническими заболеваниями лёгких (включая хроническую обструктивную болезнь лёгких и эмфизему); сахарным диабетом и другими метаболическими нарушениями; с хроническими заболеваниями печени (включая цирроз) и алкоголизмом; живущие в особых условиях среды или особых социальных условиях. Данной категории пациентов интервал между ранее проведённой вакцинацией с применением 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ13) и последующем введением ППВ23 должен составлять один год. *Иммунокомпроментированные лица*: со сниженным иммунитетом (иммунодефицитные состояния) при ВИЧ, лейкозах, лимфоме, болезни Ходжкина, множественной миеломе, злокачественных опухолях, хронической почечной не-

достаточности или нефротическом синдроме; получающие иммуносупрессивную химиотерапию (включая кортикостероиды), а также реципиенты после пересадки костного мозга или трансплантации органов); с кохлеарными имплантатами; с вытеканием спинномозговой жидкости; с функциональной или анатомической аспленией (включая серповидно-клеточную анемию и спленэктомия). Для указанной когорты больных интервал между ранее проведённой вакцинацией с применением ПКВ13 и последующим введением ППВ23 должен составлять 8 недель.

Результаты научных исследований, которые будут изложены ниже, проведены до начала регистрации конъюгированных пневмококковых вакцин на территории РФ, следовательно, дана истинная оценка эффективности применения ППВ23 и исключена вероятность получения бустеризирующего эффекта иммунизации с применением иных пневмококковых вакцин. Исследования, проведённые в основном в ФГБНУ НИИВС им. И.И.Мечникова при сотрудничестве с другими научными учреждениями РФ с 2000 г., касались изучения клинко-иммунологического эффекта вакцинации ППВ23 пациентов, имеющих различные изменения в состоянии здоровья.

Бронхолёгочные заболевания. Установлено, что однократное введение вакцины ПКВ23 у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких (ХНЗЛ) в первые дни после завершения курса базисной терапии и достижения периода клинической ремиссии не сопровождается развитием необычных явлений в поствакцинальном периоде. Иммунизация приводит к снижению частоты обострений основного заболевания и случаев ОРИ в 1,6 — 2 раза. Введение вакцины ПКВ23 больным ХНЗЛ после завершения курса фармакотерапии способствует элиминации *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в 88%, и в 60% случаев соответственно, а в остальных случаях приводит к переходу ассоциации микробов в монокультуру, при этом в группе непривитых элиминация отмечена у 40% и 32,5% больных (соответственно). Вакцинация сопровождается нарастанием уровня IgG к антигенам, входящим в состав вакцин, наиболее выраженным в подгруппах детей с их исходно низкими значениями. Тяжесть течения заболевания и проведённая ранее терапия не оказывают существенного влияния на антителообразование. Неспецифическое действие ПКВ23 у детей, больных ХНЗЛ, выражается в увеличении уровня IgG к клеточной стенке *S. aureus* и *S. epidermidis* и снижению уровня IgG к клеточной стенке *S. saprophyticus*, *Streptococcus spp.* и *E. coli*. Полученные результаты подтверждают эффективность включения вакцины в комплекс терапевтических и реабилитационных мероприятий у детей с хронической патологией органов дыхания [41,45-47].

Исследование микробного пейзажа мокроты и бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) у детей с хронической патологией дыхательных путей показало, что *H. influenzae* выделяется в 51,3% и 40% случаев и *S. pneumoniae* — в 39,1% и 30%. Микст-формы чаще встречаются в БАЛЖ при доминировании *H. influenzae* в 42,8% и *S. pneumoniae* в 38,1% случаев. Среди выделенных пневмококков преобладали 1, 8, 19 серотипы, 1 и 8 серотипы *S. pneumoniae* были резистентны к антибактериальным препаратам одной и двух групп. Клинические штаммы *H. influenzae* чаще относились к IV биотипу. Для IV, II и I биотипов *H. influenzae* типа *b* характерна множественная антибиотикорезистентность, 11,36% штаммов *H. influenzae* продуцировали β-лактамазу. Сочетанная иммунизация с использованием ПКВ23 и вакцины против *H. influenzae* типа *b* (Акт-хИБ) сопровождается в течение года элиминацией *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа *b* в 71,42 — 100% случаев и снижением продолжительности обострения у детей с бронхиальной астмой (БА) в 3,4 раза, а у пациентов с пороками развития лёгких в сочетании с БА (ПРЛ+БА) — в 2,1 и ПРЛ — в 1,6, а

длительность курсов антибиотикотерапии в 2 раза. Введение бактериальных вакцин против пневмококковой и гемофильной типа *b* инфекций детям с ПРЛ+БА является безопасным и не приводит к развитию нежелательных явлений в поствакцинальном периоде. Отмечено, что у детей с хронической бронхолегочной патологией бактериальные вакцины оказывают иммуномодулирующее и иммунокорригирующее действие на фагоцитарную активность нейтрофилов и экспрессию молекул маркеров НК-клеток (CD₁₆), CD 3⁺, CD 4⁺, CD 8⁺, CD 19⁺, CD 25⁺, HLA-DR и сопровождаются активацией адаптивного иммунитета, проявляющейся синтезом IgM и IgG к вакцинным антигенам [20,21,35,44].

У детей с рецидивирующим бронхитом введение ПКВ23 приводит к изменению показателей мукозального иммунитета, что проявляется в нарастании уровней IgG, IgA и sIgA в слюне в 4,8; 1,5 и 2,1 раза соответственно в течение года после вакцинации. Применение иммуностропного препарата Аффинолейкин в комплексном лечении детей с рецидивирующим бронхитом, с последующим введением ПКВ23 приводит к снижению частоты обострений рецидивирующего бронхита соответственно в 2,3-3,0 раза, случаев острых респираторных заболеваний — в 1,5-2,6 раза, позволяет сократить назначение антибактериальных химиопрепаратов в 2,8-6 раз. Иммунопотенцирующее действие иммунокорректирующего препарата Аффинолейкин при вакцинации против пневмококковой инфекции приводит к наиболее значимому (в 1,6-1,8 раза) нарастанию специфических IgG к полисахаридам, входящим в состав вакцины ПКВ23, сохраняющимся более 12 месяцев, без увеличения содержания сывороточного общего IgE. Следовательно, комбинированное назначение иммунокорректора и вакцинация у детей с рецидивирующим бронхитом приводит к усилению клинико-иммунологического эффекта вакцинации против пневмококковой инфекции [9,10,22,23].

У детей с лёгкой персистирующей и среднетяжёлой персистирующей бронхиальной астмой в течение первого месяца после введения ПКВ23 и вакцины против гриппа наблюдаются редкие (не более 13,3%) лёгкие и среднетяжёлые общие и/или местные реакции, одинаковые как при моно-, так и сочетанной иммунизации и вакцинация не сопровождается отягощением аллергического процесса. Вакцинация против пневмококковой и гриппозной инфекций приводит к уменьшению частоты обострений бронхиальной астмы на фоне респираторных инфекций соответственно в 1,8 и 1,5 раза, а их сочетанное введение в 2,1 раза; к улучшению клинического течения бронхиальной астмы (дневных и ночных симптомов, улучшению параметров внешнего дыхания у детей со среднетяжёлым течением заболевания; уменьшению объёма фармакотерапии при моновакцинации против пневмококковой инфекции у 21,7% пациентов, против гриппа — у 23,3%, при сочетанной вакцинации — у 36,7%), не ведёт к расширению спектра причинно-значимых аллергенов. Иммунопрофилактика, проводимая препаратами ПКВ23 и против гриппа у детей с бронхиальной астмой, способствует одинаковому уменьшению количества ОРИ в 1,8 раза, а при сочетанном применении — в 2,5 раза, бронхитов соответственно в 2,5, 1,8 и 4 раза. Введение ПКВ23 детям с бронхиальной астмой сопровождается уменьшением высеваемости *S. pneumoniae* в мокроте с 93,8 до 58,3%, а при её сочетании с препаратом против гриппа с 90,0 до 33,3%, что не наблюдается в группах сравнения и моновакцинации против гриппа. Поствакцинальные специфические IgG к полисахаридам, входящим в состав вакцины ПКВ23, в динамике характеризуется одинаковым увеличением их уровня как при моновакцинации ПКВ23, так и при сочетании с препаратом против гриппа, при этом через 6 месяцев двухкратный прирост антител сохраняется у 37% детей, получивших иммунизацию только против

пневмококковой инфекции, при сочетанной — 60%, а через год у трети пациентов обеих групп. Установлено, что уровень IgG к полисахаридам вакцинных штаммов *S. pneumoniae* в поствакцинальном периоде различен в зависимости от тяжести бронхиальной астмы: через год у детей со среднетяжёлым течением прирост антител регистрировался только при моновакцинации ПКВ23, тогда как у больных с лёгким персистирующим течением он не зависел от схемы иммунизации пневмококковой вакциной. Важно отметить, что вакцинация детей с бронхиальной астмой не приводила к изменениям уровня общего IgE и сопровождалась уменьшением IgE к *S. pneumoniae* в первые 3 месяца при моновакцинации ПКВ23 и в течение 6-12 месяцев при сочетанном введении указанной вакцины и вакцины против гриппа [1—3,11,36,37].

Анализ наличия сенсибилизации к инфекционным аллергенам у детей, страдающих бронхиальной астмой показал, что в 78,4% выявлена полисенсибилизация к бактериальным аллергенам, в 11,4% — моносенсибилизация, при этом наиболее часто среди бактериальных аллергенов встречаются *S. pneumoniae* (42,3%), *H. influenzae* (39,7%), *K. pneumoniae* (38,4%), *S. aureus* (34,6%). Более высокая степень сенсибилизации к бактериальным аллергенам отмечена у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания. Вакцинация ПКВ23 и против *H. influenzae* типа *b* (Акт-хиб) не сопровождается развитием необычных реакций у детей с бронхиальной астмой, что свидетельствует о хорошей переносимости этих вакцин у данного контингента больных. Применение ПКВ23 способствует снижению тяжести течения бронхиальной астмы и частоты присоединения ОРИ в 1,5 — 2,5 раза у детей на протяжении более 12 мес. Вакцинация больных с бронхиальной астмой препаратами ПКВ23 и Акт-хиб приводит к повышению IgG к антигенам, входящим в состав вакцин, и снижению общего уровня IgE и IgE к *S. pneumoniae* и *H. influenzae* типа *b* [25,33,34,42,43].

Сахарный диабет 1 типа. Вакцинация ПКВ23 или ее сочетание с вакциной против гриппа у детей и подростков с СД 1 типа, на фоне заместительной инсулинотерапии при достижении фазы компенсации (через 2 недели после их выхода из декомпенсации) и субкомпенсации, не сопровождалась развитием необычных явлений, не усугубляла характер течения СД 1 типа, не вызывала повышения содержания HLA-DR и аутоантител к нативной и денатурированной ДНК. Сочетанное введение вакцин не приводит к увеличению числа и интенсивности реакций в поствакцинальном периоде. После введения одной или двух вакцин одновременно у больных СД 1 типа отмечено снижение частоты случаев ОРИ (в 2,2 и 1,6 раза соответственно), их длительности и тяжести, уменьшению количества бактериальных осложнений ОРИ и эпизодов применения антибиотикотерапии (в 3,6 и 3,9 раза соответственно) в течение первого года после вакцинации. Дети и подростки, больные СД 1 типа, имеют нарушения в системе клеточного и гуморального иммунитета в виде супрессии Т-клеточной популяции и активации системы иммуноглобулинов. Через 1-1,5 месяца после иммунизации наблюдалась положительная динамика изначально сниженных показателей клеточного иммунитета, а через год — приближение к норме показателей гуморального иммунитета. При этом, вне зависимости от возраста, длительности течения диабета, фазы компенсации и наличия поздних сосудистых осложнений, дети и подростки с СД 1 типа способны адекватно отвечать на вакцинацию достаточным нарастанием титров противопневмококковых антител [29,30,49,51,54].

Заболевания почек. Клиническая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа у детей, страдающих гломерулонефритом и хроничес-

кой почечной недостаточностью (ХПН), характеризуется достоверным снижением количества респираторных инфекций в 2,1 — 3,5 раза, их осложнённого течения, что способствует уменьшению в 4,5 раза доли рецидивов гломерулонефрита, связанных с инфекцией. Снижается потребность в назначениях антибиотиков при терапии ОРИ. Вакцинация ПКВ23 в сочетании с вакциной против гриппа детей, больных гломерулонефритом и ХПН, безопасна: не вызывает увеличения частоты и тяжести рецидивов основного заболевания, не ведёт к повышению уровня аутоантител к ДНК. У пациентов с гломерулонефритом и ХПН выявлены иммунные нарушения в виде снижения показателей Т-лимфоцитов и повышения содержания сывороточных IgG в периоде ремиссии основного заболевания. Вакцинация ПКВ23 в сочетании с вакциной против гриппа у детей оказывает иммуномодулирующий эффект в виде снижения гуморальной активности и повышения количества общих CD3+ лимфоцитов. Уровни поствакцинальных антител у нефрологических пациентов через 1 и 12 месяцев после прививки достоверно отличаются от исходных значений. Однако интенсивность антителообразования ниже, чем у детей не имеющих хронических заболеваний. В группах детей с нефротической формой гломерулонефрита и азотемическими стадиями ХПН наблюдается более быстрое снижение поствакцинальных титров антител к пневмококку [4,16,17,27,28,32].

Ревматические заболевания. Вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа у данной группы детей клинически эффективна, снижает заболеваемость ОРИ и их осложнениями, потребность в антибактериальной терапии в 1,5 и 11 раз соответственно. Эффективность вакцинации выше у пациентов, болеющих более 5 раз в течение года. Снижается число госпитализаций по поводу обострений основного заболевания, количество обострений, связанных с ОРИ. Иммунизация безопасна, не ухудшает течения ревматических заболеваний, но возможны кратковременные артралгии на 3–4 недели после вакцинации, не приводящие впоследствии к обострению основного заболевания. Сочетанное введение ПКВ23 и вакцины против гриппа не приводит к повышению содержания антител к нативной и денатурированной ДНК и значимым сдвигам в показателях клеточного и гуморального иммунитета. Интенсивность антителообразования у детей с ревматическими заболеваниями ниже, чем в группе сравнения, у пациентов с патологией респираторного тракта, однако средние геометрические уровни антител к полисахаридам вакцины ПКВ23 через 2 месяца и через год достоверно отличаются от исходных значений во всех группах вакцинированных. Одновременное введение вакцин ПКВ23 и полимерсубъединичной (иммуноадьювантной) вакцины против гриппа ухудшает антительный ответ к полисахаридам пневмококковой вакцины. Через год средние геометрические уровни антител в группе, получивших сочетанную вакцинацию, достоверно ниже, чем у пациентов, привитых ПКВ23. Получение иммуносупрессивной терапии в средних терапевтических дозах (метотрексат, преднизолон, их комбинации и другие) снижает иммунный ответ на вакцинацию, но сохраняет способность к двукратной сероконверсии титров специфических антител к полисахаридам пневмококков у 2/3 вакцинированных пациентов [18,19,52].

Вакцинация и иммулотропные препараты. Установлено, что формирование поствакцинальных антител к *S. pneumoniae* в высоких титрах зависит от нозологии и применяемой иммунокоррекции: у детей с ревматическими заболеваниями — при назначении Аффинолейкина иммунокорректирующего препарата, у детей с сахарным диабетом 1 типа — на фоне курса ИРС 19 топического иммунокорректора и Аффинолейкина иммунокорректирующего препарата, при почечной патологии — при использовании препаратов ИРС 19 топического иммунокорректора и вакцины

против гриппа. Применение иммунокорректирующих препаратов одновременно с вакцинацией против пневмококковой инфекции не приводит к повышению частоты и интенсивности поствакцинальных реакций на введение вакцины ПКВ23. Использование моновакцины против гриппа приводит к формированию иммунного ответа как у детей с патологией респираторного тракта (группа сравнения), так и у детей с сахарным диабетом 1 типа, ревматическими и почечными заболеваниями. Иммуносупрессивная терапия не снижает антителообразование к вирусам гриппа. У детей дошкольного возраста однократного введения вакцины против гриппа недостаточно для достижения уровня иммунной защиты. Отмечен клинический эффект вакцинации против пневмококковой инфекции в сочетании с иммунокорректорами, характеризующийся снижением заболеваемости респираторными инфекциями у детей, с сахарным диабетом 1 типа в 1,6-2 раза, с ревматической патологией — в 2-3,3 раза, с заболеваниями почек — в 1,7-3,9 раза, у пациентов с заболеваниями респираторной системы — в 1,5-2,7 раза; уменьшением числа осложнённого течения ОРВИ. Введение вакцины против пневмококковой инфекции у детей с сахарным диабетом 1 типа, ревматическими и почечными заболеваниями на фоне иммуносупрессивных препаратов не усиливает аутоиммунные процессы и оказывает иммуномодулирующее действие, что проявляется увеличением относительного числа субпопуляций лимфоцитов с фенотипом CD4⁺, снижением исходно повышенных уровней IgG, IgA, IgM в сыворотке крови при сохранении достигнутого эффекта не менее года [7,13,14,53].

ВИЧ-инфицированные и ВИЧ-контактные. Результаты ретроспективного и проспективного исследования вакцинации инактивированными препаратами ПКВ23 и Акт-Хиб детей ВИЧ-инфицированных матерей подтверждают безопасность их применения. Частота развития системных (общих) реакций не превышает 18,3% и не зависит от ВИЧ-статуса детей. Вакцинация ВИЧ-инфицированных детей (без иммунной недостаточности) указанными препаратами не сопровождается клинико-иммунологическими признаками прогрессирования ВИЧ-инфекции. Иммунологические показатели у детей с перинатальным ВИЧ-контактом в ходе вакцинального процесса претерпевают возрастные физиологические изменения, аналогичные группе здоровых сверстников. У ВИЧ-инфицированных выявлен замедленный синтез АТ, а проведённая ранее антиретровирусная терапия не оказывает существенного влияния на антителообразование. У не инфицированных ВИЧ перинатально детей динамика уровней антител аналогична здоровым детям. В ходе вакцинации детей с перинатальной трансмиссией ВИЧ сохраняется стойкая гипериммуноглобулинемия, уровни CD4⁺ субпопуляций лимфоцитов достоверно не изменяются. В отдалённые сроки после вакцинации регистрируются повышение CD8⁺ субпопуляций лимфоцитов, что характеризует естественное течение ВИЧ-инфекции. После завершённого курса иммунизации ВИЧ-инфицированных детей частота сероконверсии к вакцинным антигенам гемофильной типа *b* инфекции — 89%, к полисахаридам пневмококковой инфекции — 83%, достоверно не отличались от уровней сероконверсии групп сравнения (здоровых). Средние значения поствакцинальных антител к большинству антигенов у ВИЧ-инфицированных детей оказались в 1,5 — 4,5 раза ниже, чем у детей групп сравнения. В течение года после иммунизации было отмечено снижение частоты ОРВИ на 36,4 — 34,6% соответственно (ВИЧ-контактные и ВИЧ-инфицированные), что свидетельствует о клиническом эффекте вакцинации [31,38 — 40,50].

Рецидивирующие отиты и хронические риносинуситы. У детей с рецидивирующими средними отитами (РСО) и рецидивирующими и хроническими риносинуситами (РиХР) в носоглотке носительство *H. influenzae* типа *b* составляет 26,3 — 30%, особен-

но у детей от 4 до 7 лет (30%), *S. pneumoniae* выделяется соответственно у 28,8-43,8%, максимально у детей от 2 до 3 лет — 43,8%. После применения комбинированной вакцинации препаратами ПКВ23 и Акт-Хиб частота встречаемости *H. influenzae* типа *b* и *S. pneumoniae* значительно снижается и составляет соответственно в возрасте 2-3 года 5,3% и 17,5%; 4 — 7 лет 8% и 13,3%. 8 — 12 лет 3,2% и 10,6%. Спустя 3 месяца после иммунизации отмечается полная элиминация β -гемолитического стрептококка группы А, а к концу года регистрируется не более чем 3,5% случаев. В поствакцинальном периоде у детей с РСО и/или РИХР отмечается нормализация клиничко-эндоскопического состояния структур носоглотки, объём глоточной миндалины приближается к возрастным нормам. Во всех возрастных группах преобладают клинически лёгкие катаральные формы воспаления: 75-83% при средних отитах, 68-75% при риносинуситах. Сезонная вакцинация против гриппа в сочетании с препаратами ПКВ23 и Акт-Хиб (для ранее не привитых пациентов) снижает частоту заболеваний респираторными инфекциями у наблюдаемых групп детей в среднем в 2-2,9 раза; частоту обострений рецидивирующих инфекций ЛОР-органов в 1,7-2,9 раза, сокращает (в 3-4 раза) суммарную продолжительность заболеваний в год, в 2-3 раза частоту и в 8-10 раз длительность использования антибактериальных препаратов системного действия [8,12,24,56].

Дети с носительством S.pneumoniae. В настоящее время доказано, что массовая вакцинация против пневмококковой инфекции с использованием конъюгированной вакцины значительно приводит к снижению носительства *S. pneumoniae* в популяции. Индивидуальное применение неконъюгированной полисахаридной пневмококковой вакцины не может оказывать популяционный микробиологический (влиять на микробиоту верхних дыхательных путей) эффект из-за ограниченного количества лиц вакцинированных и, конечно, отличия в механизме иммунного ответа при ее введении. Тем не менее, результаты исследований по изучению эффективности ПКВ23 при различных патологических состояниях у детей и взрослых, в том числе, часть из них указанных выше, доказывают, что вакцина способна повлиять на микробный пейзаж слизистых респираторного тракта и мокроты пациентов [5,6]. В исследовании, проведенном на Дальнем Востоке, среди детей дошкольного возраста распространённость бактерионосительства *S. pneumoniae* составляет 27,51%. Факторами риска, оказывающими влияние на формирование носительства *S. pneumoniae* у детей 3-7 лет явились хроническая ЛОР-патология в стадии ремиссии (61,2 \pm 4,0%, коэффициент корреляции Тау Кенделла 0,452) и отягощённый аллергический анамнез (59,1 \pm 4,1%, коэффициент корреляции Тау Кенделла 0,412). У детей с бактерионосительством обнаружен дисбаланс цитокинового статуса, проявляющийся гиперпродукцией TNF- α и низким уровнем IL-6 на местном уровне, дефицитом TNF- α , STNFR55, STNFR75 в системном кровотоке. У детей с хроническими заболеваниями ЛОР-органов на системном уровне отмечается гиперцитокинемия IL-6. Специфический гуморальный иммунитет у бактерионосителей пневмококка характеризуется снижением интенсивности антителообразования к полисахаридам сероваров *S. pneumoniae* 3, 6В, 9N, 23F и к полисахаридам ПКВ23, что указывает на недостаточность специфического иммунитета к *S. pneumoniae* у обследованных детей. Применение ПКВ23 у детей-носителей *S. pneumoniae* приводит к элиминации пневмококка в 83,3% случаев, снижению частоты обострений основного заболевания в 2 раза и случаев ОРИ у детей с аллергическими заболеваниями в 1,4 раза, с хроническими ЛОР-заболеваниями в 2,4 раза, восстанавливает процессы цитокиновой регуляции. Вакцинация способствует достоверному двукратному приросту IgM и IgG к полисахаридам, входящим в состав вакцины [48].

Несмотря на доказанные преимущества современных конъюгированных полисахаридных пневмококковых вакцин в профилактике инвазивных и неинвазивных пневмококковых инфекций, роль полисахаридных пневмококковых вакцин в расширении спектра защиты индивидуума к *S.pneumoniae* актуальна, а ПКВ23 остаётся пока необходимой и незаменимой в комплексе иммунизации иммунокомпетентных и иммунокомпроментированных пациентов. Результаты проведённых исследований подтверждают клиническо-иммунологический эффект применения полисахаридной пневмококковой вакцины до эпохи внедрения конъюгированных вакцин. Можно предположить, что современные рекомендации ВОЗ и других организаций на последовательное применение конъюгированной и полисахаридной пневмококковой вакцины еще больше будет способствовать усилению ожидаемых клинических, микробиологических, иммунологических, социальных и других эффектов иммунизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.П., Петрова Т.И., Костинов М.П. Влияние активной иммунизации против гриппа и пневмококковой инфекции у детей с бронхиальной астмой на течение заболевания и микробный спектр мокроты. Российский аллергологический журнал. 2006, 5: 31-35.
2. Андреева Н.П., Петрова Т.И., Голубцова О.И., Кожевникова С.Л., Карпочева С.В., Магаршак О.О., Костинов М.П. Клиническая эффективность активной иммунизации против пневмококковой инфекции у детей с бронхиальной астмой. Медицинская иммунология. 2006, 8(2-3): 195.
3. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. Руководство для врачей. Под ред. М.П. Костинова. М., Арт студия Созвездие, 2013.
4. Вакцинация детей с заболеваниями почек. Пособие для врачей. Под ред. М.П. Костинова. М., МДВ, 2012.
5. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей. 4-е изд. Под ред. М.П. Костинова. М., Медицина для всех, 2013.
6. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями. Руководство. Под ред. М.П. Костинова, В.В. Зверева. М., МДВ, 2009.
7. Волкова О.Н., Тарасова А.А., Сулоева С.В., Костинов М.П., Намазова Л.С. Новые направления применения топических бактериальных лизатов. Инфекционные болезни. 2006, 4(4): 71-73.
8. Гаращенко Т.И., Костинов М.П., Ильенко Л.И., Кытько О.В., Гаращенко М.В., Фошина Е.П., Овечкина Н.В., Кац Т.Г. Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами. Вопросы современной педиатрии. 2006, 5(5): 24-28.
9. Голубцова О.И., Андреева Н.П., Костинов М.П., Костинов А.М. Результаты вакцинации против пневмококковой инфекции детей с рецидивирующим бронхитом. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2017, 96 (4): 146-150.
10. Голубцова О.И., Петрова Т.И., Костинов М.П. Потенцирование аффинолейкином эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с рецидивирующим бронхитом. Медицинская иммунология. 2006, 8(2-3): 433-434.
11. Гущина Я.С., Маркелова Е.В., Костинов М.П., Ибрагимова Е.М. Возможности вакцинации детей с бронхиальной астмой. Тихоокеанский медицинский журнал. 2009, 4: 17-19.
12. Ильенко Л.И., Костинов М.П., Гаращенко М.В., Кытько О.В., Овечкина Н.В., Кац Т.П. Иммунизация вакцинами для профилактики пневмококковой, гемофильной инфекции и гриппа у часто и длительно болеющих детей с хронической и часто рецидивирующей неспецифической инфекционной патологией бронхолегочной системы. Вопросы современной педиатрии. 2006, 5(4): 27-30.
13. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья. Под ред. М.П. Костинова, М., Группа МДВ, 2006.
14. Иммуномодуляторы и вакцинация. Под ред. М.П. Костинова, И.Л. Соловьевой, М., 4Мпресс, 2013.

15. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций. Учебно-методическое пособие. Под ред. Н.И. Брико. М., 2013.
16. Квасова М.А., Костинов М.П., Лукушкина Е.Ф., Тарасова А.А., Коровкина Т.И., Юшкова И.Ю., Лукачев И.В. Клиническая эффективность сочетанной вакцинации против пневмококковой и гриппозной инфекций у детей с острыми и хроническими гломерулонефритами и хронической почечной недостаточностью. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009, 87(3): 75-79.
17. Квасова М.А., Костинов М.П., Тарасова А.А., Лукушкина Е.Ф., Прошагина В.С. Профилактическая роль вакцинации «Пневмо 23» среди детей с гломерулонефритами. Вопросы современной педиатрии. 2006, 5(1): 727-728.
18. Коровкина Т.И., Лукушкина Е.Ф., Костинов М.П., Тарасова А.А. Респираторные инфекции при ревматических заболеваниях и возможность их вакцинопрофилактики. Детские инфекции. 2005, 4(3): 58-60.
19. Коровкина Т.И., Тарасова А.А., Лукушкина Е.Ф., Костинов М.П. Иммунологический статус до и после вакцинации «Пневмо 23» у детей с ревматическими заболеваниями. Вопросы современной педиатрии. 2006, 5(1): 281.
20. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей (1-е изд.). М., Медицина для всех, 1996.
21. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей (3-е изд.). М., Медицина для всех, 2002.
22. Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей. М., Медицина для всех, 1997.
23. Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии: Практическое руководство для врачей, (2-е изд. допол.). М., Медицина для всех, 2001.
24. Костинов М.П., Малеев В.В. Нив-инфекция: вопросы вакцинопрофилактики. М., Медицина для всех, 1998.
25. Костинов М.П., Озерецковский Н.А. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов. Справочник. М., Миклош, 2004.
26. Костинов М.П. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. М., 1997
27. Костинов М.П., Лукушкина Е.Ф., Квасова М.А., Тарасова А.А., Коровкина Т.И. Оценка эффекта вакцинации против пневмококковой инфекции детей с хронической почечной недостаточностью и гломерулонефритами. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. 2008, 3: 34-39.
28. Костинов М.П., Руснак Ф.И. Вакцинация детей с заболеваниями почек. Нефрология. 2016, 20(1): 24-35.
29. Костинов М.П., Сkochилова Т.В., Воробьева В.А., Тарасова А.А., Коровкина Т.И., Лукачев И.В., Юшкова И.Ю., Ванеева Н.П. Аутоантитела у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа после вакцинации против пневмококковой и гриппозной инфекций. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. 2009, 2: 53-57.
30. Костинов М.П., Сkochилова Т.В., Тарасова А.А., Воробьева В.А., Коровкина Т.И., Лукачев И.В., Юшкова И.Ю., Ястребова Н.Е. Уровень антител к пневмококковой вакцине у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. Проблемы эндокринологии. 2009, 55(3): 17-21.
31. Костинов М.П., Снегова Н.Ф. Вакцинация детей, рождённых от ВИЧ-инфицированных матерей. Аллергология и иммунология. 2013, 2: 58-68.
32. Костинов М.П., Тарасова А.А., Квасова М.А. Лукушкина Е.Ф., Лукачев И.В., Коровкина Т.И., Юшкова И.Ю., Ястребова Н.Е. Иммунологический эффект пневмококковой вакцины у детей с острым и хроническим гломерулонефритами. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010, 89(6): 92-98.
33. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В. Бронхиальная астма и бактериальная инфекция. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003, 3: 48-52.
34. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В. Иммуностимуляция бактериальными вакцинами при патологии органов дыхания. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003, 3: 49-53.

35. Магаршак О.О., Костинов М.П., Краковская А.В., Козлов В.К., Благовидов Д.А., Полищук В.Б., Рыжов А.А., Костинов А.М. Клиническая эффективность вакцинации против гемофильной типа b и пневмококковой инфекцией у детей с хронической патологией органов дыхания. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018, 97(2): 122-129.
36. Маркелова Е.В., Гушина Я.С., Костинов М.П., Журавлева Н.В. Клинико-иммунологический эффект вакцинации «ПНЕВМО 23» детей с atopической бронхиальной астмой. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005, 2: 83-85.
37. Маркелова Е.В., Гушина Я.С., Костинов М.П., Касснер Л.Н. Клинико- иммунологические аспекты применения поликомпонентной пневмококковой вакцины «ПНЕВМО-23» у детей с atopической бронхиальной астмой. Методические рекомендации. Владивосток, 2004.
38. Пахомов Д.В., Костинов М.П., Поддубиков А.В., Ванеева Н.П., Снегова Н.Ф., Никитина Т.Н., Зинкина Т.Н., Сулоева С.В. Безопасность и иммунологические эффекты вакцинации ВИЧ-инфицированных детей против пневмококковой инфекции. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009, 88(5): 85-89.
39. Пахомов Д.В., Костинов М.П., Поддубиков А.В., Ванеева Н.П., Снегова Н.Ф., Никитина Т.Н., Зинкина Т.Н., Сулоева С.В. Иммунологический эффект вакцинации против пневмококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных детей. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2009, 2: 48-52.
40. Пахомов Д.В., Снегова Н.Ф., Костинов М.П. К проблеме эффективности вакцинации детей, рождённых ВИЧ-инфицированными матерями, и ВИЧ-инфицированных детей против пневмококковой инфекции. Риски и преимущества. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2005, 24(5): 53-54.
41. Протасов А.Д., Рыжов А.А., Жестков А.В., Костинов М.П. Влияние комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа В инфекций и гриппа на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких. Вестник современной клинической медицины. 2012, 5(2): 22-24.
42. Расширение комплекса лечебно-профилактических мероприятий при бронхиальной астме у детей с применением вакцин «ПНЕВМО 23» и «Акт-ХИБ». Пособие для врачей. Под ред. М.П. Костинова. М., Медицина для всех, 2004.
43. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине (1-е изд.). Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. М., ООО АТМО, 2016.
44. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина (2-е изд. допол.). М., Группа МДВ, 2018.
45. Рыжов А.А., Катосова Л.К., Костинов М.П., Волков И.К., Магаршак О.О. Оценка влияния бактериальных вакцин «PNEUMO 23» и «АСТ-Н1В» на течение хронического воспалительного процесса органов дыхания у детей. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005, 3: 84-87.
46. Рыжов А.А., Костинов М.П., Волков И.К., Катосова Л.К. Применение вакцины Pneumo-23 при хронических обструктивных бронхолегочных заболеваниях у детей. Медицинская иммунология. 2002, 4(2): 254.
47. Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004, 6(19): 24-27.
48. Сизоненко А.Л., Бениова С.Н., Костинов М.П., Маркелова Е.В., Таранова С.В. Иммунологический эффект вакцинации «Пневмо-23» детей с носительством *Streptococcus pneumoniae*. Медицинская иммунология. 2009, 11(2-3): 289-292.
49. Сkochилова Т.В., Воробьева В.А., Костинов М.П., Тарасова А.А., Коровкина Т.И., Юшкова Ю.И., Лукачев И.В. Вакцинация против пневмококковой и гриппозной инфекций у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. Проблемы эндокринологии. 2009, 55(4): 6-10.
50. Снегова Н.Ф., Костинов М.П., Пахомов Д.В. Опыт вакцинации против пневмококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных детей и детей ВИЧ-инфицированных матерей. Вопросы современной педиатрии. 2006, 5(1): 539-540.
51. Тарасова А.А., Костинов М.П., Волкова О.Н., Деулин М.С., Сулоева С.В., Маянская И.В., Толкачева Н.И. Возможности профилактики респираторных инфекций у детей с сахарным диабетом первого типа. Вопросы современной педиатрии. 2006, 5(6): 55-59.

52. Тарасова А.А., Костинов М.П., Коровкина Т.И., Лукушкина Е.Ф., Шмицько А.Д. Иммунологическая эффективность и безопасность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с ревматическими заболеваниями. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015, 94(2): 110-115.
53. Тарасова А.А., Костинов М.П., Лукушкина Е.Ф., Скочилова Т.В., Сулоева С.В., Толкачева Н.И., Волкова О.Н. Применение местного респираторного иммуномодулятора у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Вопросы современной педиатрии. 2006, 5(1): 569-570.
54. Тарасова А.А., Костинов М.П., Ястребова Н.Е., Скочилова Т.В. Эффект вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей с сахарным диабетом 1 типа. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2007, 6: 45-49.
55. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. Выпуск XVII. М., 2016.
56. Фошина Е. П., Костинов М. П., Поддубиков А. В. Влияние бактериальных вакцин на состояние микробиоценоза носоглотки и оценка их клинической эффективности у детей с хроническими риносинуситами и тонзиллофарингитами. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2018, 97(2): 129-133.
57. Чучалин А.Г., Биличенко Т.И., Осипова Г.Л., Курбатова Е.А., Егорова Н.Б., Костинов М.П. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. Пульмонология. 2015. 2(25): 1-19.
58. ACIP recommendations on use PCV13 and PPS23 in immunocompromized adult. MMWR October 2012, 61(40): 816-818.

Поступила 14.06.19

Контактная информация: Костинов Михаил Петрович, д.м.н., проф.,
105064, Москва, Малый Казенный пер., 5А, р.т. (495)917-41-49

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Е.Г.Абрамова¹, А.К.Никифоров^{1,2}, А.А.Мовсесянц³, И.М.Жулидов¹

БЕШЕНСТВО И АНТИРАБИЧЕСКИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: ОТ ПРИВИВКИ ПАСТЕРА К СОВРЕМЕННЫМ BIOTECHNOLOGIЯM

¹Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов;

²Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова; ³Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва

В обзоре рассмотрены актуальные вопросы распространения бешенства в мире и Российской Федерации, этапы разработки и направления совершенствования имеющихся антирабических иммунобиологических препаратов, применяемых в медицинской практике для активной и пассивной иммунизации против бешенства. Современный уровень развития биотехнологии с применением методов молекулярной биологии и геной инженерии открывает перспективы конструирования новых безопасных эффективных антирабических препаратов с применением рекомбинантных технологий. Расширение спектра иммунобиологических препаратов против бешенства и их внедрение в практику здравоохранения будет способствовать ликвидации смертности людей от бешенства.

Журн. микробиол., 2019, № 5, С. 83—94

Ключевые слова: бешенство, вирус бешенства, профилактика бешенства, антирабическая вакцина, антирабический иммуноглобулин, рекомбинантные технологии