



Пневмококковые инфекции у детей раннего возраста

Выступление спонсируется компанией Пфайзер.

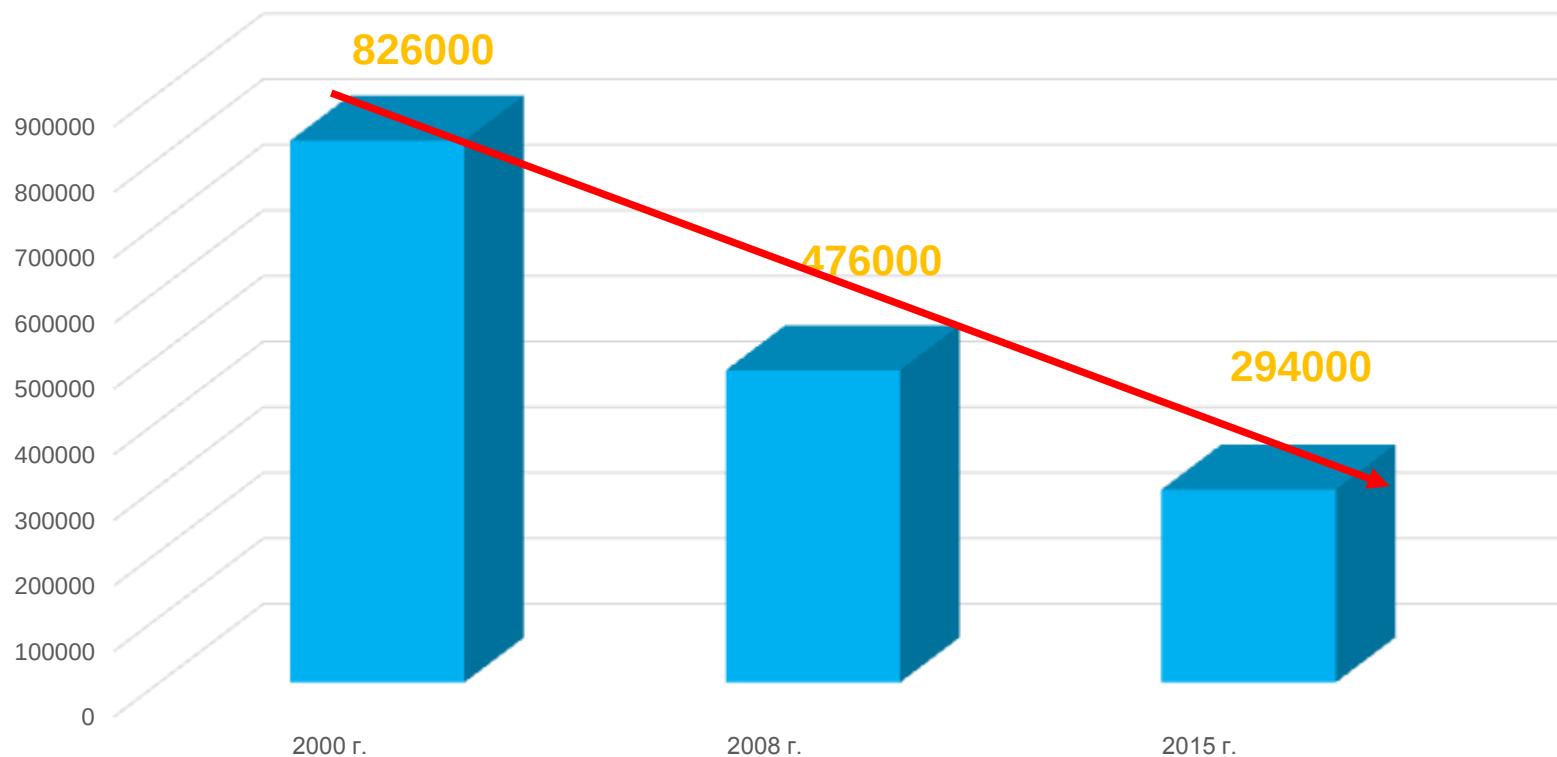
Информация, включенная в презентацию, отражает мнение автора и может не совпадать с позицией Пфайзер. Компания Пфайзер не несет никакой ответственности за любые возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации

КГМА –ФИЛИАЛ РМАНПО, Г. КАЗАНЬ,
ЗАКИРОВ И.И.

г. Нижний Новгород,
03.10.2018 г.

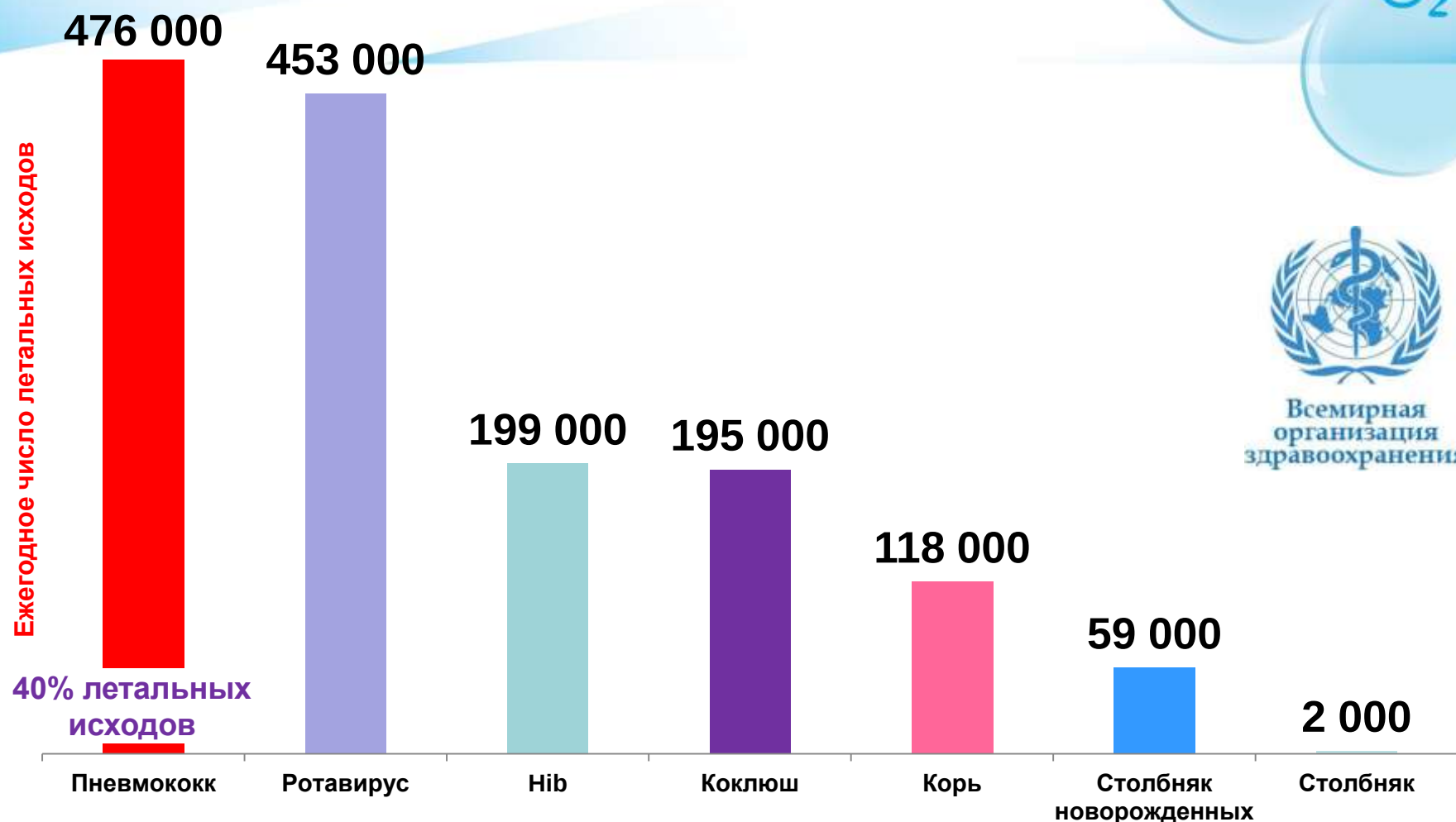
Актуальность пневмококковой инфекции

Смертность детей на фоне расширения рутинной
иммунизации от пневмококка



* Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (1): 58–74.

Пневмококк – убийца №1 детей в возрасте до 5 лет*



* среди заболеваний, которые можно предотвратить вакцинацией

Заболевания пневмококковой этиологии в структуре детской заболеваемости в России

Клиническая форма заболевания		Доля заболеваний пневмококковой этиологии
Менингит	Доля среди бактериальных менингитов	До 22%
	Летальность	До 29%
	Инвалидизация	До 60%
Пневмония у детей первых лет жизни		До 77-80%
Острый средний отит		До 53%

Инвазивные формы пневмококковой инфекции колеблется от 10 – 100 на 100 тыс населения

Риск инфекционной патологии у детей ассоциированный с пневмококком

Пневмококковая инфекция составляет более 10% неонатального сепсиса*

Бактериемия, обусловленная пневмококком, составляет 8-22% у детей раннего возраста.**

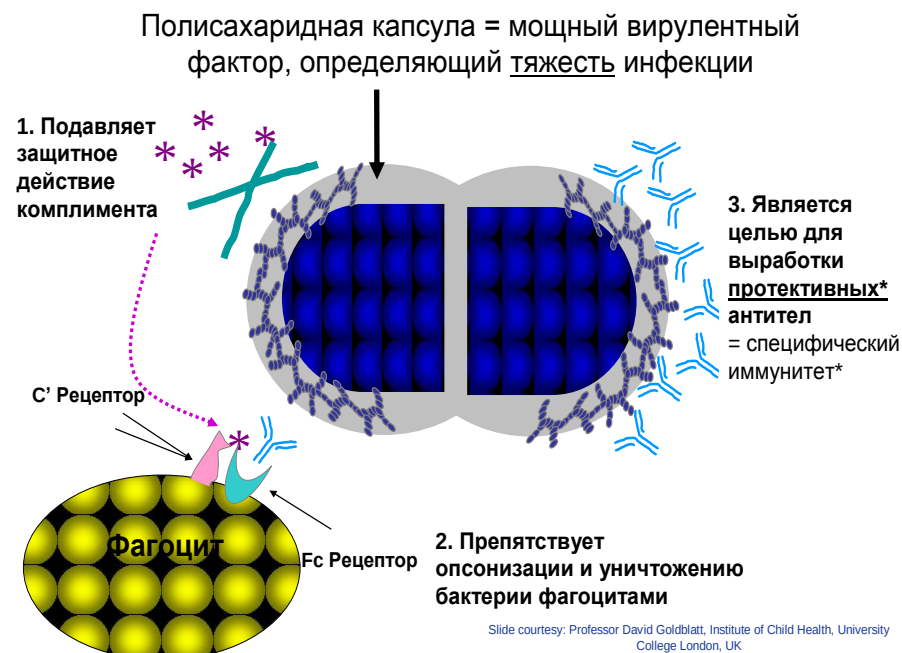
Создает местное и инвазивное воспаление на фоне неблагоприятных факторов, ** а так же микст инфекции (микоплазменная инфекция)

* Конъюгированная пневмококковая вакцина для иммунизации детей — рекомендации ВОЗ. *Педиатрическая фармакология*. 2007; 4 (5): 6–10.

** http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vacpnev.pdf

Характеристика *S. pneumoniae*

Известно **более 90** серотипов *S. pneumoniae*¹
Их дифференцируют по **полисахаридной капсуле** ^{2,3}



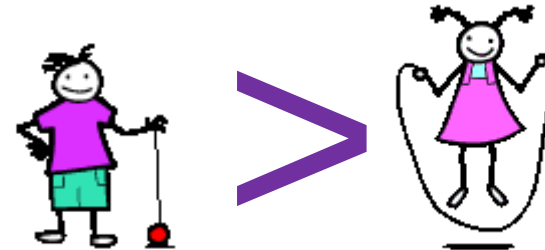
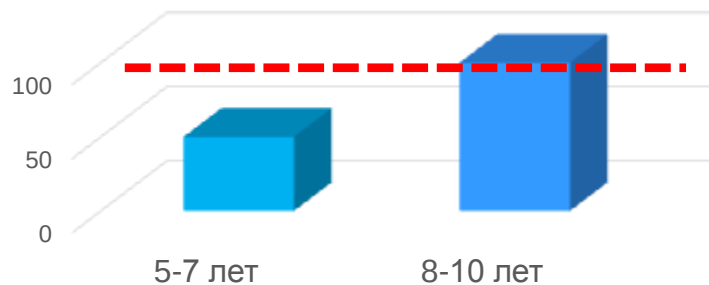
- **Полисахаридная капсула** *S. pneumoniae* предохраняет клетку от иммунных защитных реакций хозяина²⁻⁴
- **Вирулентность** серотипа в значительной степени определяется **составом** капсулы ^{2,3}
- Серотипы, обладающие **большей способностью к колонизации**, более устойчивы к защитным реакциям иммунной системы⁵

1. Gladstone RA, et al. J Med Microbiol Press. 2010. doi:10.1099/jmm.0.020016-0.
2. Peter G, Klein JO. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3rd ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2008:725-733.
3. Dagan R, et al. In: Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Vol 1. 5th ed. Saunders Elsevier; 2004:1204-1258.
4. Tortora GJ, et al. In: Microbiology - An Introduction. 9th ed. San Francisco, CA: Pearson Benjamin Cummings; 2007:77-113.
5. Weinberger DM, et al. PLoS Pathog 2009;5(6):e1000476. doi:10.1371/journal.ppat.1000476.

Характеристика возбудителя

- Наращение уровня носительства пневмококка, по разным данным, происходит в 6–30–36 мес жизни, постепенно снижаясь с возрастом;

Наращение титра защитных антител к серотипам 6А, 14, 18С и 19F пневмококка



Серотип 1
пневмококка



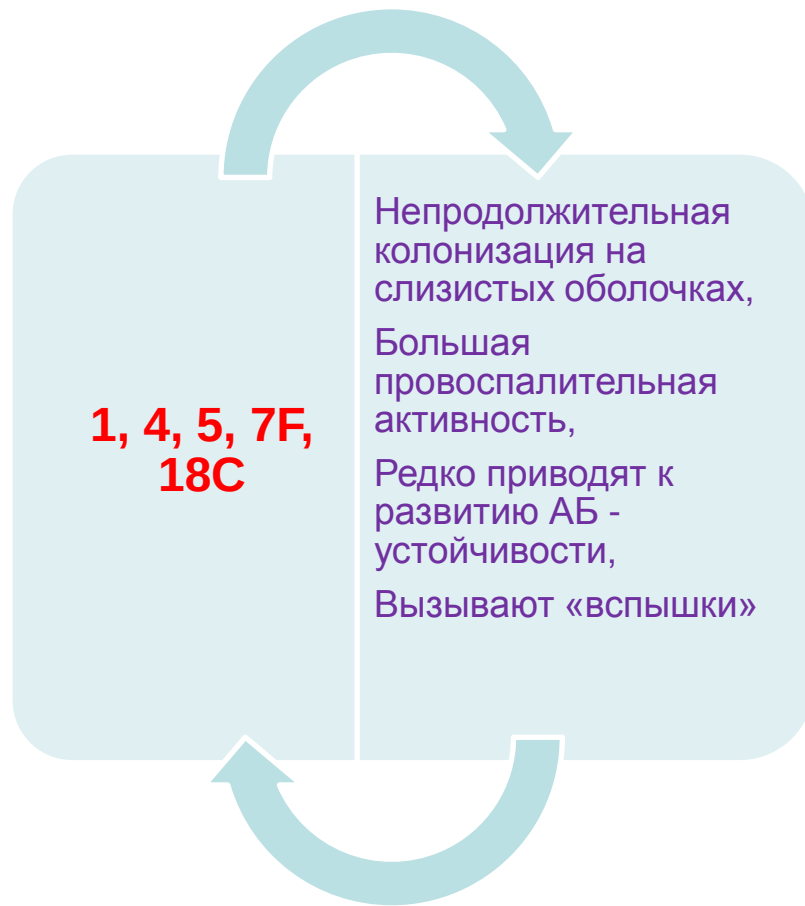
Серотипы
3 и 8



Серотипы
7 и 23



Многообразие штаммов пневмококка



Свойства пневмококка

Инвазивность

Тяжесть
заболевания

- Выраженная капсула обеспечивает изоляту **большую устойчивость** к бактерицидным факторам хозяина как на слизистых

*Таким образом, каждый **серотип пневмококка следует рассматривать как отдельный патоген**, в зависимости от возраста, пола и географического проживания*

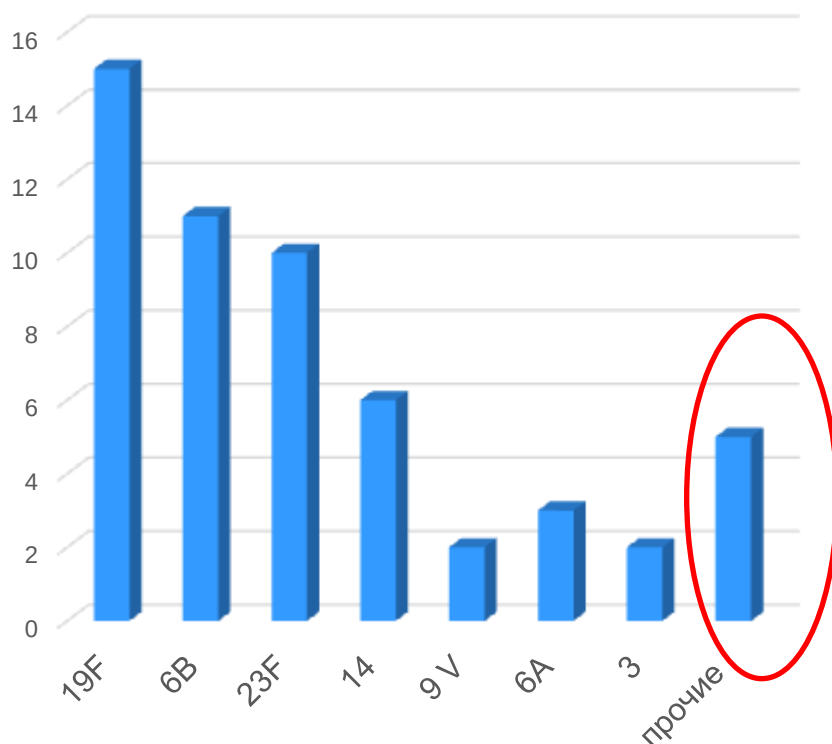
Низкая: 3, 6A, 6B, 8, 19F, 23F

Низкая: 1, 4, 5, 7F, 8

полисахаридной оболочки пневмококка **препятствует** его **инвазии** через слизистую оболочку.

Носительства в носоглотке у здоровых детей*

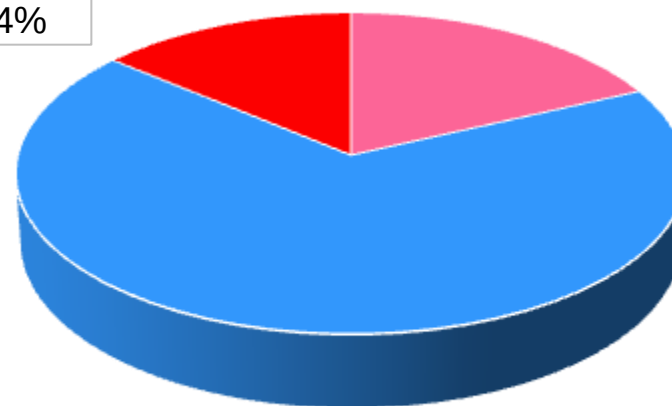
Частота серогрупп пневмококка
выявленных в носоглотке
здоровых детей



"Здоровое" носительство в
носоглотке у детей

Воспита
нники
детского
дома ;
14%

Неорганизованные дети ; 18%



Организованные дети ; 68%

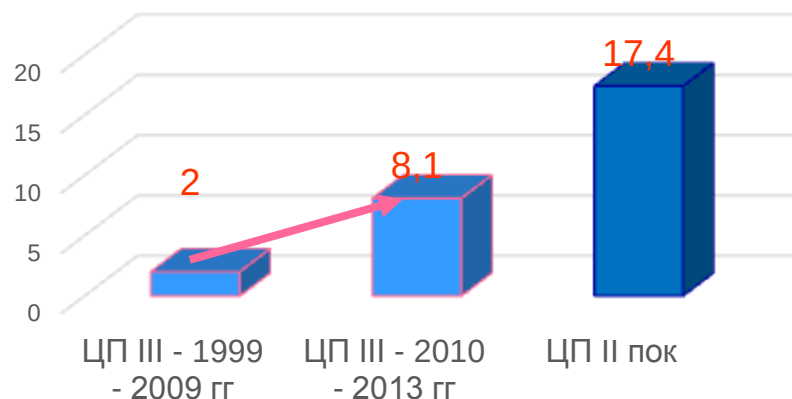
* Лазарева М. А., Куличенко Т. В., Алябьева Н. М., Пономаренко О. А., Лазарева А. В., Катосова Л. К., Маянский Н. А. Носоглоточное носительство *Streptococcus pneumoniae* у воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей младше 5 лет. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (2): 246–255

Антибактериальная резистентность пневмококка *

Динамика резистентности
пневмококка
к пенициллинам



Резистентные формы пневмококка
к цефалоспориновым АБ



Стабильно высокую активность (100%) в отношении исследованных штаммов демонстрировал **амоксциллин/клавуланат**, как в РФ, так и за рубежом

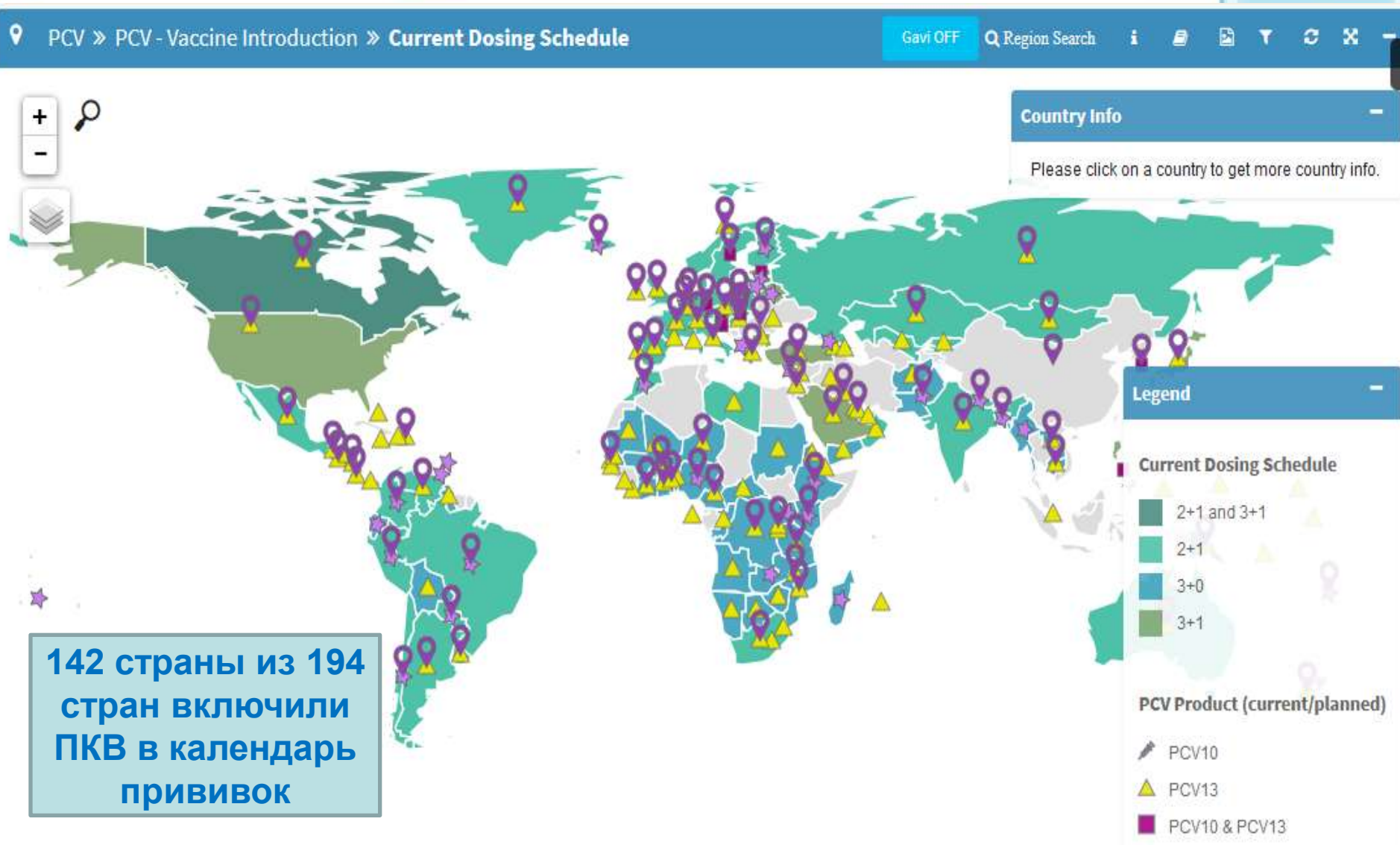
*Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Блинова С.М. Динамика антибиотикорезистентности у *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, вызывающих ЛОР-патологию и внебольничные бронхолегочные заболевания у детей на Среднем Урале, КМАХ. 2017. Том 19. №2

Антибактериальная резистентность пневмококка *



*Боронина Л.Г, Саматова Е.В., Блинова С.М.Динамика антибиотикорезистентности у *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, вызывающих ЛОР-патологию и внебольничные бронхолегочные заболевания у детей на Среднем Урале, КМАХ . 2017 . Том 19 . №2

Использование конъюгированной вакцины в мире



Характеристики вакцинальных препаратов для защиты от пневмококка

Конъюгированная 10 валентная



Т –зависимый
иммунный ответ,
высокая
иммуногенность

Конъюгированная 13 валентная



Т –независимый
иммунный ответ,
слабый
иммуногенный ответ

Полисахаридная 23 валентная



Преимущество конъюгированной вакцины

Устойчивость к АБ штаммов 19F,
6B, 14, 6A, 23F



http://www.pediatric-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vacpnev.pdf

* - доказан для ПКВ 13 (превенар)

**Лазарева М. А., Куличенко Т. В., Носоглоточное носительство *Streptococcus pneumoniae* у воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей младше 5 лет. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (2): 246–255

ПКВ 13 – возможность защиты от разных форм инфекции

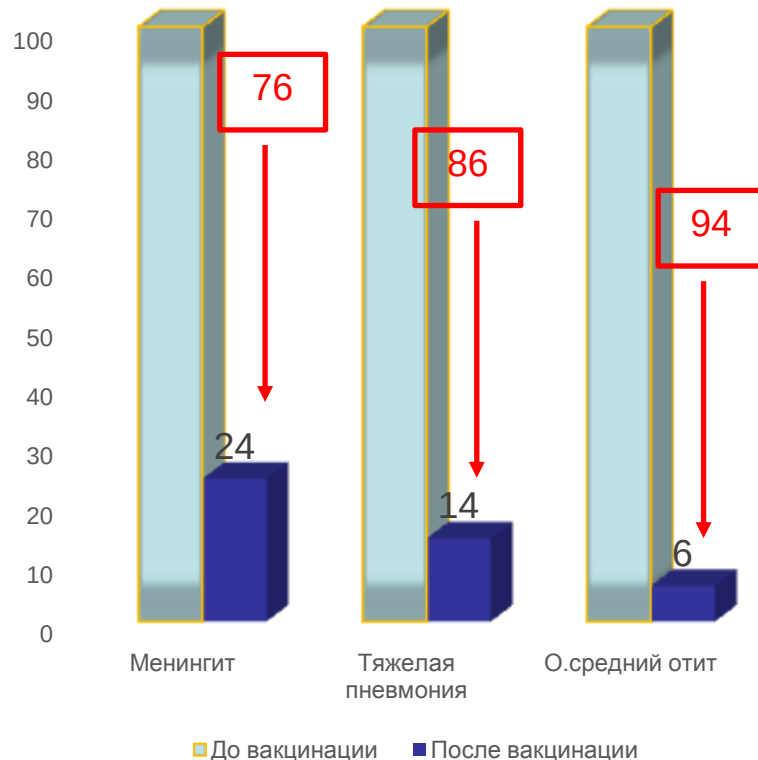


1. Miller E. et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine 29 (2011) 91279131
2. Steens A., Riise Bergsaker M.A. et al. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. Vaccine (2013)
3. CDC. Update on Effectiveness and Impact of PCV13 use among U.S. Children Matthew R. Moore, MD, MPH Captain, USPHS Centers for Disease Control & Prevention 26 February 2014
4. van der Linden M. Effects of three years of immunisation with higher valent pneumococcal conjugate vaccines in German children. ESCMID 2013 poster eP735
5. Hortal, M., et al., Hospitalized children with pneumonia in Uruguay: Pre and post introduction of 7 and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines into the National Immunization Program. Vaccine, 2012. 30(33): p. 4934-4938.
6. Diel M., Laurenz M. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumonia among children in Germany. ESPID 2013, 999 P.

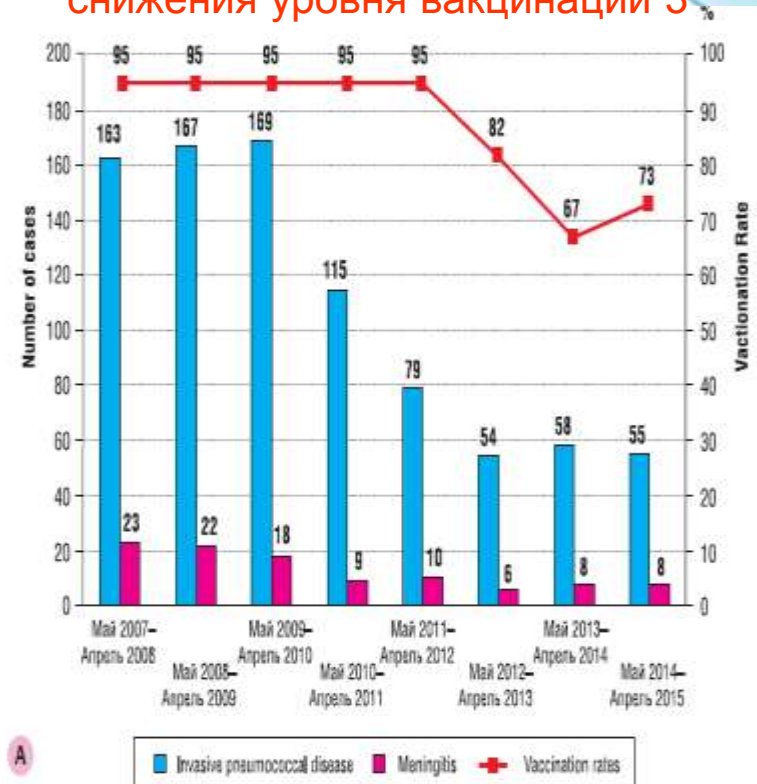
7. Weinberger D.M., Dagan R. et al. Influence of Pneumococcal Vaccines and Respiratory Syncytial Virus on Alveolar Pneumonia. Israel. Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 19, No. 7, July 2013 .
8. Angoulvant F., Levy C., Grimprel E. et al. Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Community-Acquired Pneumonia in Children/Clinical Infectious Diseases/February 13, 2014/P. 1-7
9. Ben-Shimol S., Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Near elimination of otitis media caused by the PCV13 serotypes in Southern Israel shortly after sequential introduction of PCV7/PCV13. Clin Infect Dis. 2014 Aug 25. pii: ciu683. [Epub ahead of print]
10. Richter S.S., Heilmann K.P., et al. Pneumococcal Serotypes before and after Introduction of Conjugate Vaccines, United States, 1999–2011. Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 19, No. 7, July 2013

Популяционный ответ ПКВ13

Снижение заболеваемости у детей до 5 лет 1,2



Рост инвазивной пневмококковой инфекции и менингита при снижении уровня вакцинации 3

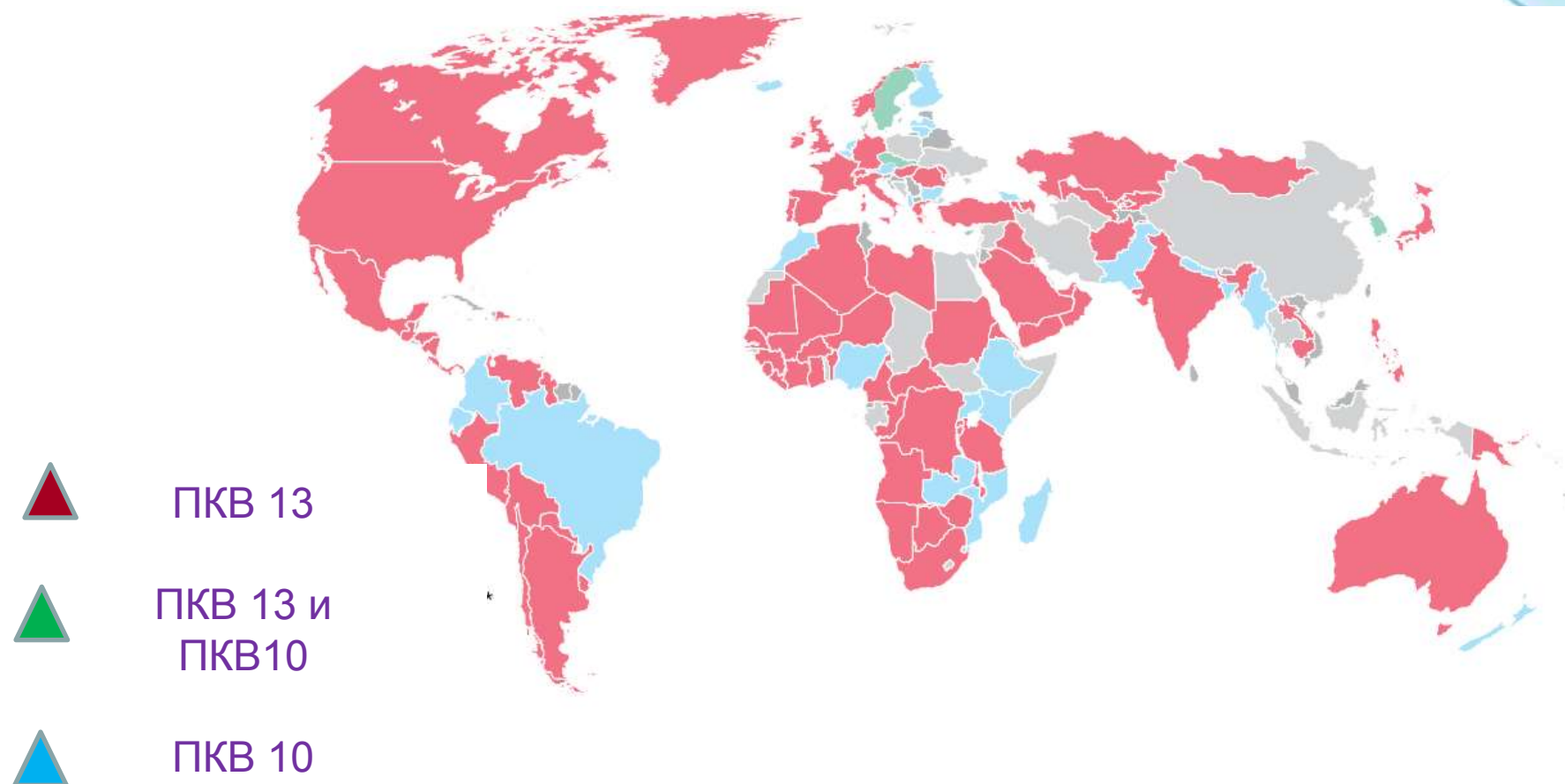


1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н.А., и др. Роль Streptococcus pneumoniae в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011–2012 гг. // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т.10. — №5 — С. 6–12.
2. Белошицкий Г.В. Серотиповая характеристика штаммов S. pneumoniae в Москве // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2014. — №1 — С. 90–97.
3. Намазова-Баранова Л.С., Федосеев М.В., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (1): 58–74.

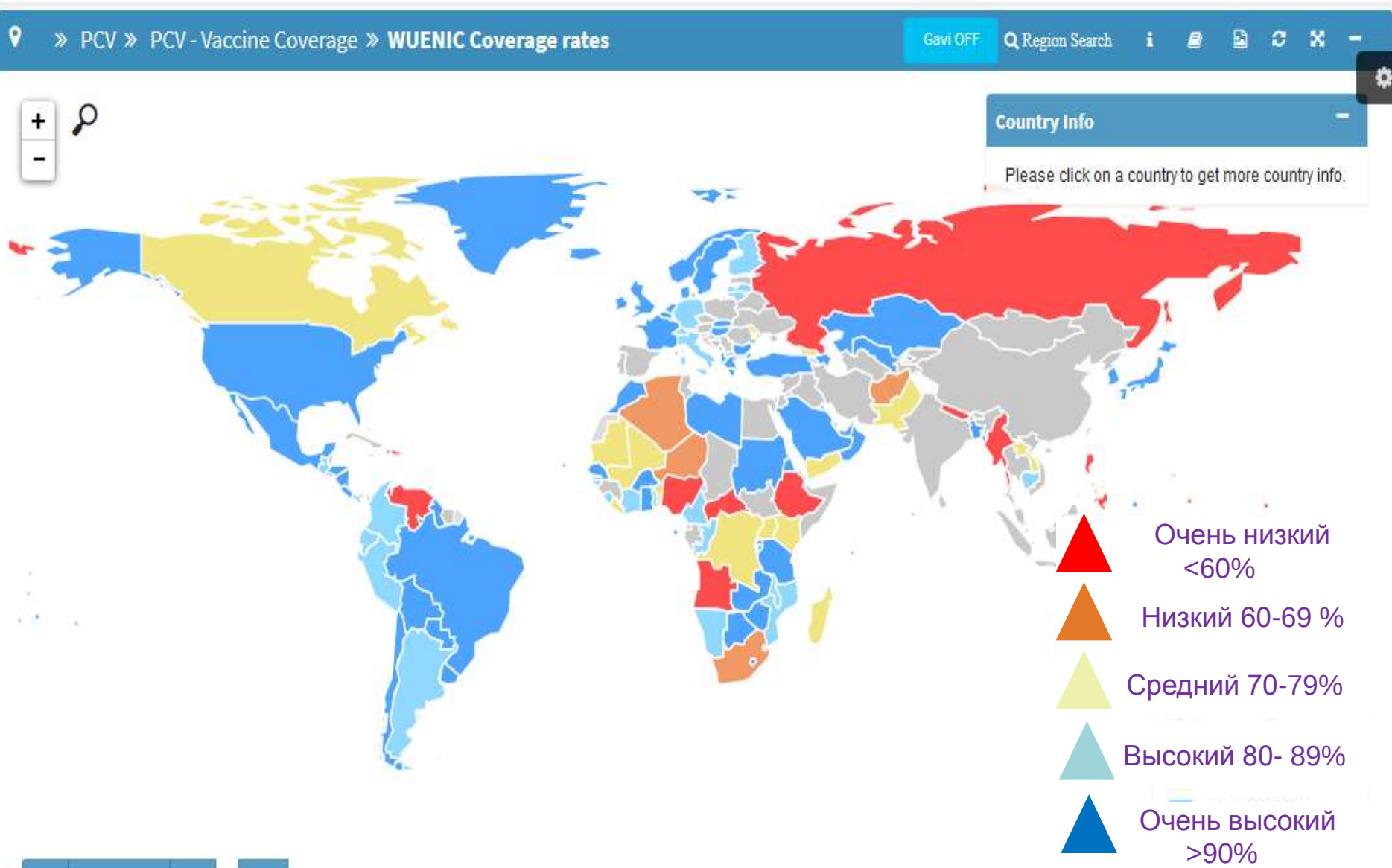
O₂

O₂

Использование разных конъюгированных вакцин в мире

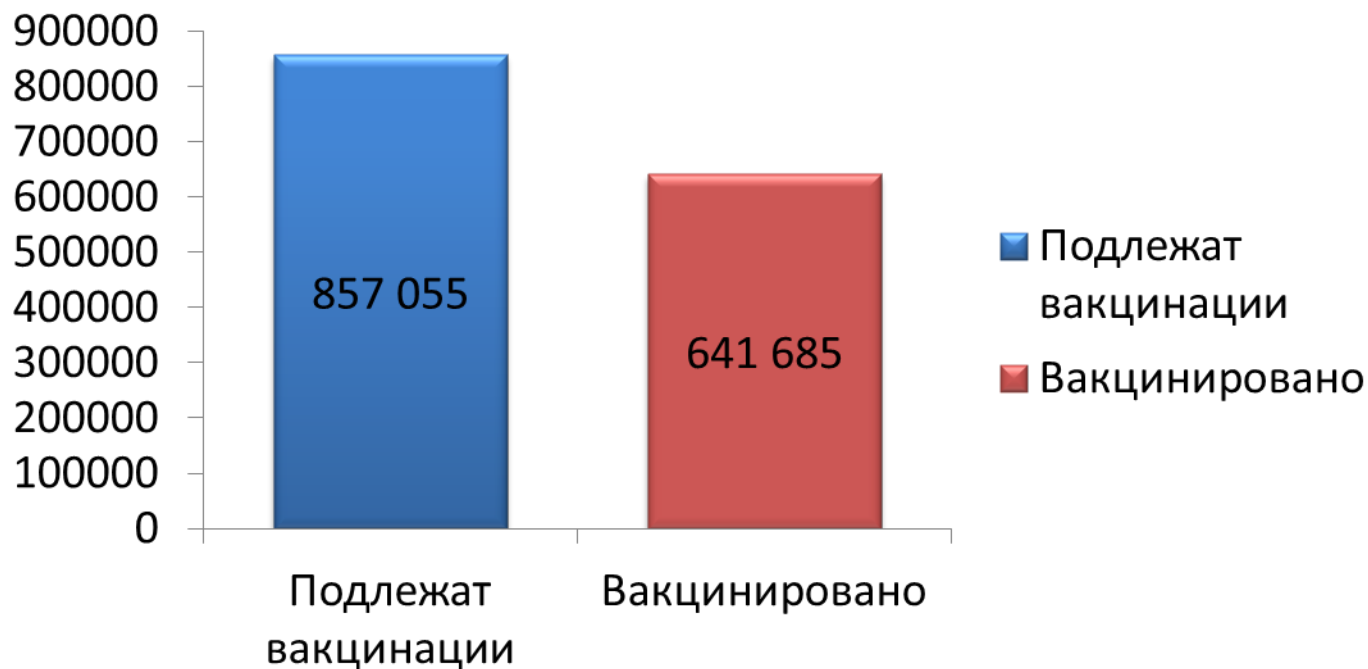


Охват вакцинацией населения в разных странах



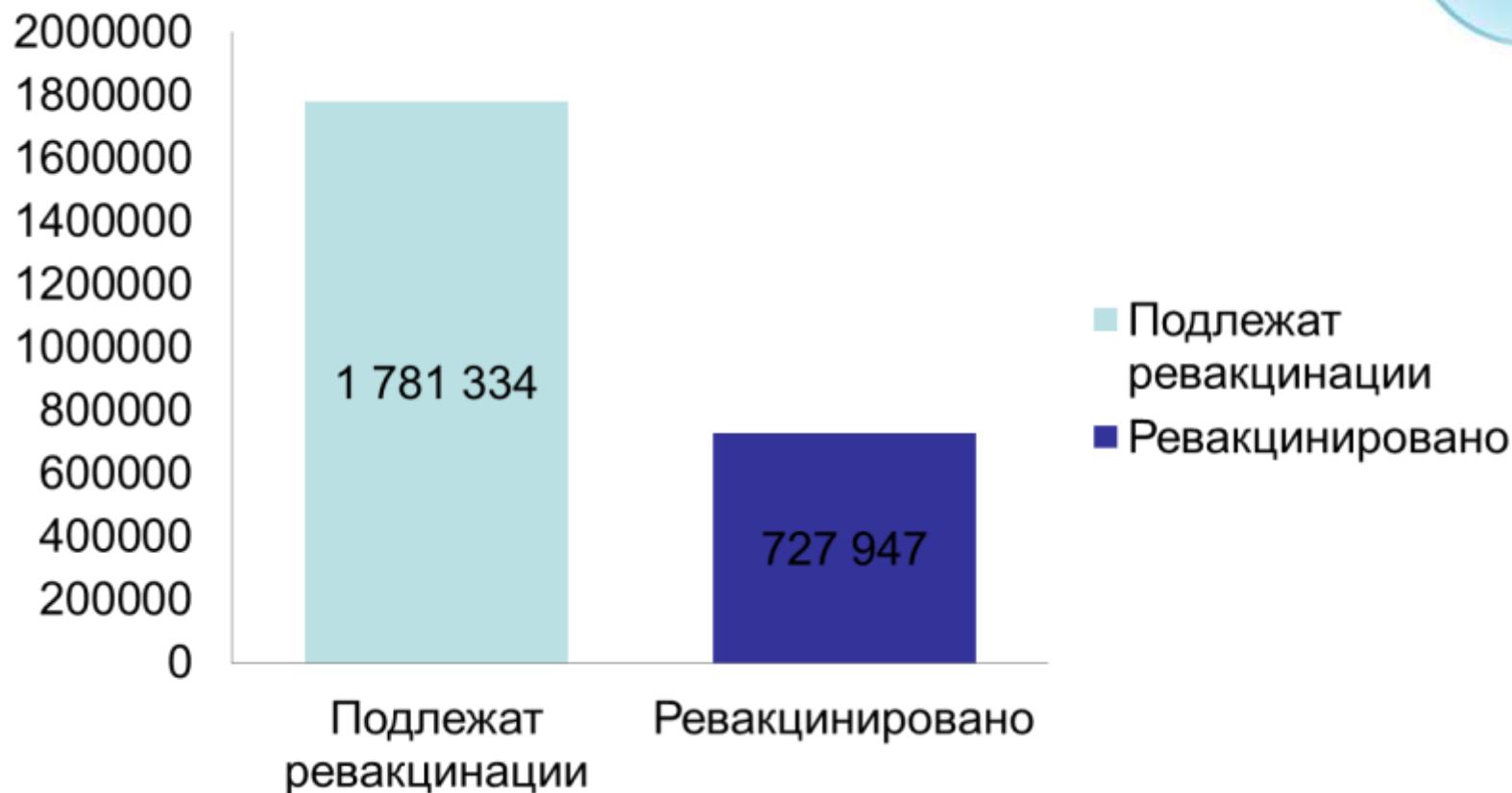
Согласно государственной программе РФ "Развитие здравоохранения» **95% детей 1-го года жизни должны быть привиты в возрасте 2 - 4,5 месяца**

В Российской Федерации в 2016 г. от пневмококковой инфекции привито – 75 % детей в соответствии с графиком нац. календаря По данным Формы 6 (6-12 месяцев)



В Российской Федерации 41 % детей, рожденных в 2015 году, своевременно получили законченный курс вакцинации (ревакцинацию на 2-м году жизни в 2016 г.).

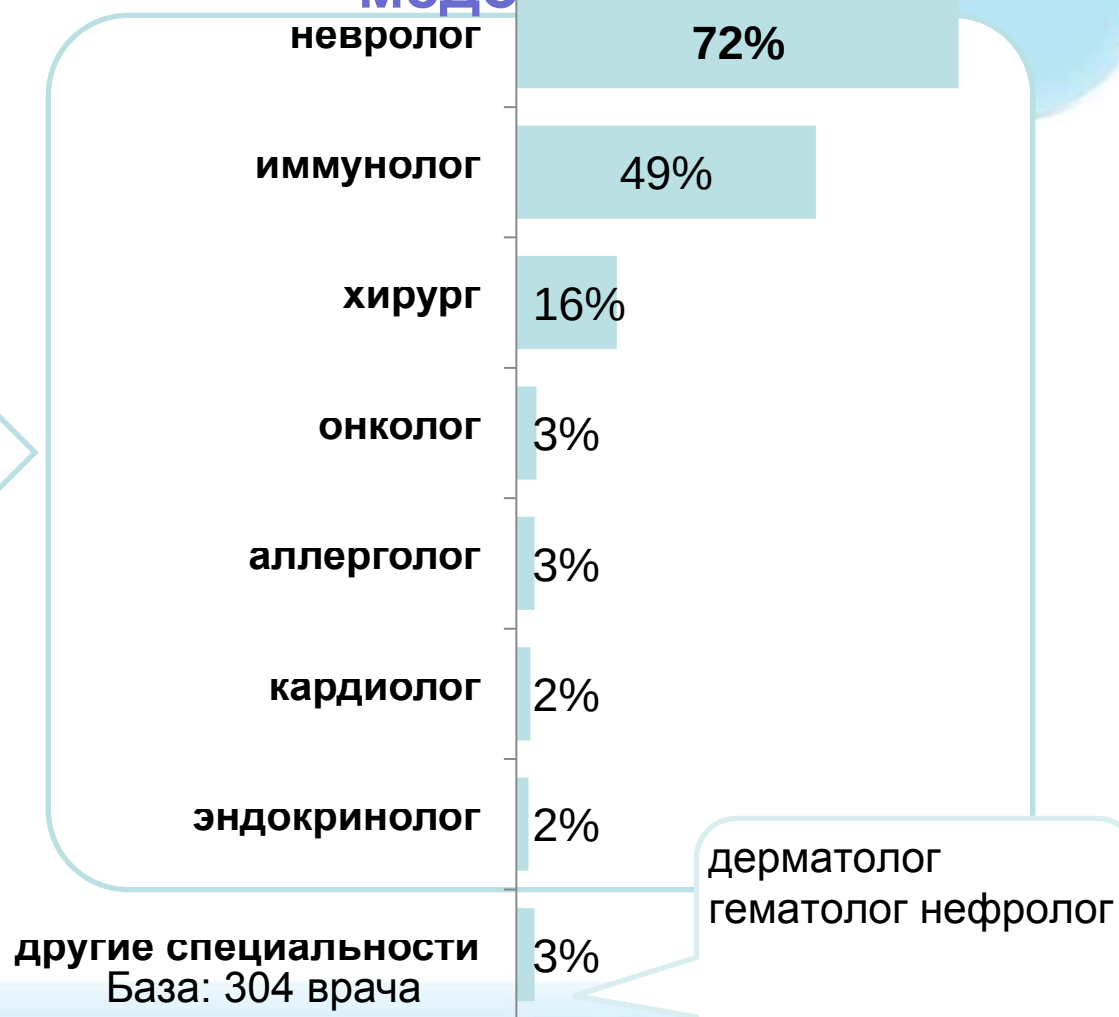
1г.-1г.-11мес.29 дн.



Причины нарушения графика вакцинации

Врачи, которые дают
медотвод*

Медотводы





ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
- повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
- острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

Вакцинацию можно проводить через 1-2 недели после выздоровления или достижения ремиссии!

Противопоказания к вакцинации ПКВ13: международная практика (CDC)

Guide to Contraindications and Precautions to Commonly Used Vaccines^{1,*,†}

Vaccine	Contraindications	Precautions
Pneumococcal (PCV13 or PPSV23)	Severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) after a previous dose or to a vaccine component (including, for PCV13, to any diphtheria toxoid-containing vaccine)	Moderate or severe acute illness with or without fever

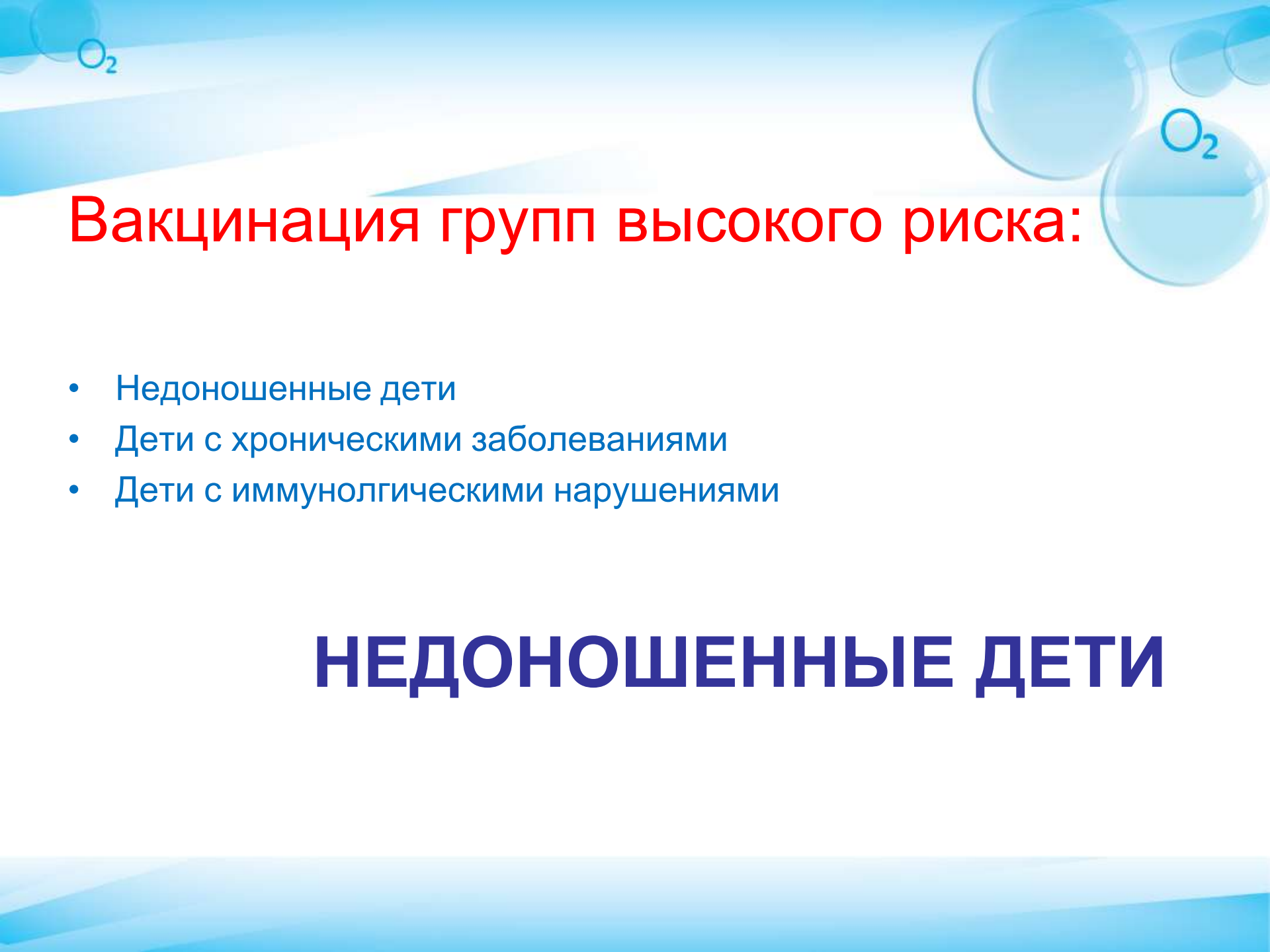
Вакцина	Противопоказания	С осторожностью
ПКВ13 и ППВ23	Тяжелые аллергические реакции (в т.ч. анафилаксия) на предшествующее введение вакцины или вакцинного компонента (для ПКВ13 – реакция на любую вакцину, содержащую дифтерийный анатоксин)	Умеренная или выраженная острая болезненность, с лихорадкой или без

Потенциальные риски инфекционных болезней в сравнении с теоретической частотой поствакцинальных осложнений (в пересчете 1 на 1000)

Вакцина	Осложнение от инфекционного заболевания	Частота развития (на 1000 случаев заболевания)	Осложнения на прививку	Частота развития (на 1000 введенных доз вакцины)	Кратность различия
БЦЖ	Смерть от туберкулёза	375 ¹	Гнойный лимфаденит	0,1-1 ²	≈750
			Генерализованный БЦЖит	0,001-0,03 ^{2,3}	≈25000
			БЦЖ-остеит	0,01-0,03 ^{2,3}	37500
Против пневмококковой инфекции	Смерть от пневмонии	50-100 ¹	Анафилактическая реакция	Не доказано на сегодняшний день	
	Смерть от сепсиса	200 ¹			
	Смерть от менингита	250-300 ¹	Коллаптоидная реакция	Не доказано на сегодняшний день	

Схема вакцинации конъюгированными пневмококковыми вакцинами

Начало вакцинации в возрасте	ПКВ- 13
2-6 месяцев	3+1 3-х кратно с <u>интервалом не менее 1</u> месяца и ревакцинацией на 2-м году (в 12-15 месяцев) или 2+1 2-х кратно с <u>интервалом не менее 2 месяцев</u> и ревакцинацией в 15 месяцев
7-11 месяцев	2-х кратно с <u>интервалом не менее 1</u> месяца и ревакцинацией на 2-м году жизни
12-23 месяца	2-кратно с <u>интервалом не менее 2</u> месяцев
Детям старше 2 лет	Однократно



Вакцинация групп высокого риска:

- Недоношенные дети
- Дети с хроническими заболеваниями
- Дети с иммунологическими нарушениями

НЕДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ

Методика введения вакцин недоношенным детям

Кто получает медицинские отводы?*

- Дети с признаками текущей инфекции,
- Выраженная кардиореспираторная нестабильность,
- Отсутствие прибавки веса.

Все исследователи считают вполне допустимым начало вакцинации в возрасте 2 мес (8 нед).

Наличие БЛД, зависимость ребенка от кислорода (вплоть до потребности во вспомогательной вентиляции) противопоказанием для вакцинации не считается, поскольку у многих детей с БЛД это состояние может длиться месяцы и годы.

** Методические указания 3.3.1.1123-02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика» от 26.05.2002 г.)*

К началу вакцинации недоношенных детей (2–3 мес.)

Против вакцинации

- Т и В – лимфоциты, соотношение CD4/CD8, уступает таковым у доношенных детей;
- При введении антигена отвечают выработкой IgM-антител с медленным переключением на IgG-ответ;
- Стероиды (???)

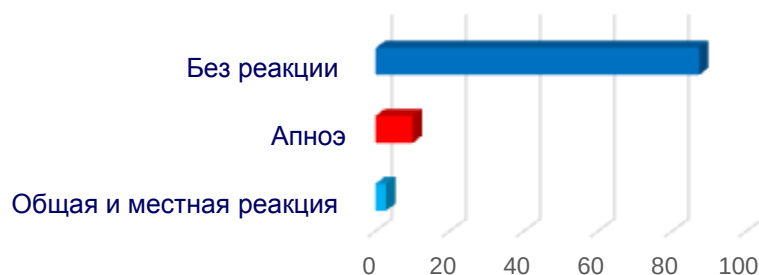
За вакцинацию

- Трансплацентарные IgG низкие (особенно с ГВ менее 32 недель);
- Материнские антитела меньшей степени оказывают нейтрализующее действие на введение антигена.

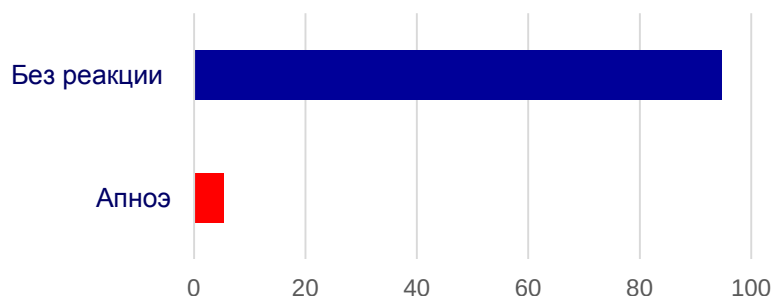


Безопасность вакцин

n=473 детей, с ОНМТ и ЭНМТ,
вакцинированные на сроке 31 - 48
нед.*



n= 411, ЭНМТ, вакцинированы
после 2 месяца**



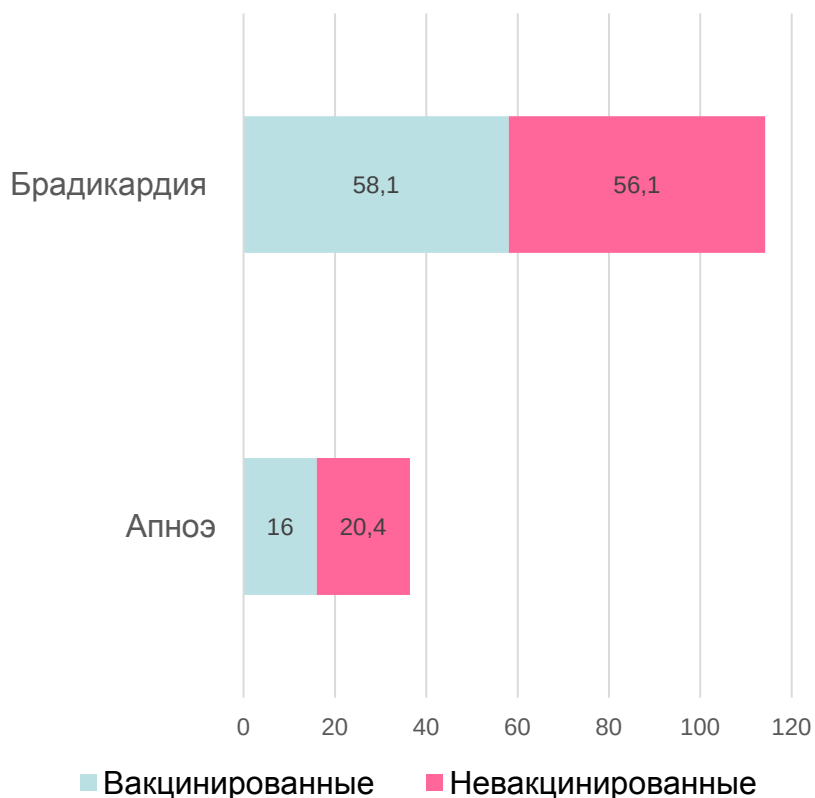
1. Апноэ регистрировались первые 48 ч. после вакцинации;
2. Апноэ наблюдалась у детей с весом менее 1500 гр и возраст менее 70 дней;
3. До введение вакцины у этих наблюдались периоды апноэ и тяжелые соматические заболевания.

* Furck A. K., Richter J. W., Kattner E. Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunization. *J Perinatol.* 2010; 30 (2): 118–21.

** Hacking D. F., Davis P. G., Wong E., Wheeler K., McVernon J. Frequency of respiratory deterioration after immunisation in preterm infants. *J. Paediatr. Child Health.* 2010; 46 (12): 742–748.

Апноэ и взаимосвязь с вакцинацией

n= 197, ЭНМТ, ГВ <27 недель, после введение АаКДС на 55-60 день *



- При повторной вакцинации апноэ и брадикардия могут повторяться, но при третьей вакцинации данных осложнений не бывает;
- Носит благоприятный характер.

* Carbone T., McEntire B., Kissin D. et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics*. 2008; 121 (5): e1085–90.

ПКВ13 имеет проверенный профиль безопасности



➤ **более 1 млрд. доз**
ПКВ/ПКВ13
введено во всём мире ¹



**Исследование у
недоношенных
(в сроке <37 недель
гестации)³**



**Совместное применение* с
вакцинами календаря
проф.прививок**

- Безопасность вакцины Превенар®13 изучена на здоровых детях (4429 детей/14267 доз вакцины) в возрасте от 6 недель до 11-16 мес².
- Превенар®13 сочетается с любыми другими вакцинами, входящими в календарь иммунизации детей первых лет жизни, за исключением БЦЖ²

1. Pfizer. Data on file <http://sharepoint.pfizer.com/sites/pfastnetringaskiddyireland/National/Lists/Announcements/DispForm.aspx?ID=77>

2. Превенар® 13. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЛП -000798-04.10.16

3. Federico Martinon-Torres Immunogenicity of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) in Preterm (PT) Infants Compared With Full-Term (FT) Infants. PAS 2013 Annual Meeting.

Безопасность вакцины Превенар13

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность вакцины Превенар[®] 13 изучена у здоровых детей (4429 детей/14267 доз вакцины) в возрасте от 6 недель до 11-16 мес и 100 детях, родившихся недоношенными (в сроке < 37 недель гестации). Во всех исследованиях Превенар[®] 13 применялся одновременно с другими вакцинами, рекомендованными для данного возраста.

При вакцинации Превенар[®] 13 недоношенных детей (родившихся в сроке гестации ≤ 37 недель), включая глубоко недоношенных детей, родившихся при сроке беременности менее 28 недель и детей с экстремально низкой массой тела (≤ 500 г) характер, частота и выраженность поствакцинальных реакций не отличались от таковых у доношенных детей.

Клинические исследование проведены ПКВ7 – ПКВ13^{1,2,3}

- Самая изученная вакцина в иммуногенности и реактогенности у недоношенных детей;
- При вакцинации 3+1 титр специфических антител IgG достигает уровня доношенных после введения бустерной дозы;
- Однако, протективный эффект и у младенцев достаточный для нейтрализации пневмококка*.

1. Federico Martín-Torres, MD, PhDa, Hanna Czajka, MDb. 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) in Preterm Versus Term Infants. PEDIATRICS Volume 135, number 4, April 2015
2. Safety and Immunogenicity of Pneumococcal Conjugate Vaccine in Preterm Infants: A Meta-Analysis. [Duan K¹](#), [Guo J²](#), [Lei P³](#). [Indian J Pediatr](#). 2017 Feb;84(2):101-110. doi: 10.1007/s12098-016-2248-2. Epub 2016 Nov 7.
3. [Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine](#). Omeñaca F, Merino JM, Tejedor JC, Constantopoulos A, Papaevangelou V, Kafetzis D, Tsirka A, Athanassiadou F, Anagnostakou M, François N, Borys D, Schuerman L. Pediatrics. 2011 Aug;128(2):e290-8. doi: 10.1542/peds.2010-1184. Epub 2011 Jul 4. PMID: 21727108

Уровень защитных антител достигает 100% после законченного курса вакцинации Превенар 13

ЛП-000798-041016

бустерный ответ на ревакцинацию для всех серотипов. Формирование иммунной памяти показано для обеих указанных выше схем вакцинации. Вторичный иммунный ответ на ревакцинирующую дозу у детей второго года жизни при использовании **трех** или **двух** доз в серии первичной вакцинации сравним для всех 13 серотипов.

При вакцинации недоношенных детей (родившихся при сроке гестации <37 недель), включая глубоко-недоношенных детей (родившихся при сроке гестации <28 недель), начиная с возраста двух месяцев, отмечено, что уровень защитных специфических противопневмококковых антител и их ОФА после законченного курса вакцинации достигали значений выше защитных у 87-100 % привитых ко всем тринадцати включенным в вакцину серотипам.

Вакцинация недоношенных

Превенар 13

- Недоношенным детям (т.е. рожденным до 37 недель беременности) следует вводить вакцину ПКВ13 в рекомендованном хронологическом возрасте, одновременно с другими плановыми вакцинами.
- Для усиления индивидуальной защиты может использоваться схема 3+1 (с 2 месяцев три дозы с интервалом между ними не менее 1 месяца и ревакцинация в 12 месяцев)
- Вакцинацию новорожденных, которых в течение длительного времени выхаживали в отделении новорожденных, следует начинать одновременно с планированием выписки.

Пациенты из группы риска по развитию тяжелой пневмококковой инфекции:

ИДС -

ВИЧ, онкология,
иммуносупрессия

Аспления

Кохлеарный
имплантат

Хронические
соматические
заболевания

Трансплантация
органов

Рекомендации по вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов отличаются по возрасту:

- дети до 2 лет должны получить полный курс иммунизации ПКВ по схеме 3+1;
- если ребёнок в возрасте до 24 месяцев получил неполный график вакцинации ПКВ (2 или менее доз ПКВ13 до 24 мес.), то в возрасте 2-5 лет необходимо сделать 1 дозу ПКВ13.

Детям с хроническими воспалительными заболеваниями, получающими иммуносупрессивную терапию, ПКВ13 вводится по следующим схемам в зависимости от возраста:

- до 2 лет вакцинация ПКВ13 осуществляется по схеме 3+1;
- в возрасте 2-5 лет необходима однократная вакцинация ПКВ13, если ребёнок в возрасте до 24 месяцев получил неполный график вакцинации ПКВ (2 или менее доз ПКВ13).

Таким образом, вакцинация от пневмококковой инфекции должна начинаться согласно Национальному календарю прививок:

- Максимальная колонизация дыхательных путей *S.pneumoniae* приходится на 6 -36 месяцы жизни;
- Уменьшение бессимптомного носительства;
- Популяционный ответ вакцинации;
- Уменьшение частоты инвазивных и не инвазивных заболеваний вызванных пневмококком.

Профилактика первого эпизода отита – профилактика рецидивов отита

- С возрастом ребенка увеличивается частота местных реакции;
- Поствакцинальные реакции у недоношенных не отличаются от доношенных детей;
- Профилактика АБ-резистентности.

O₂

O₂



Спасибо за внимание!