

Профилактика вспышек внебольничной пневмонии полисахаридной пневмококковой вакциной: анализ перспектив применения в силовых структурах России

И. А. ГУЧЕВ¹, О. И. КЛОЧКОВ², А. И. СИНОПАЛЬНИКОВ³

¹ Альянс клинических фармакологов и микробиологов, Москва

² Вороновская больница, Москва

³ Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

Prophylaxis of Community-Acquired Pneumonia Outbreaks with Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. Prospects Analysis for Russian Military Community

I. A. GUCHEV¹, O. I. KLOCHKOV², A. I. SINOPALNIKOV³

¹ Alliance of Clinical Pharmacologists and Microbiologists, Moscow

² Voronov Hospital, Moscow

³ Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow

Внебольничная пневмония (ВП) по-прежнему обуславливает высокий уровень заболеваемости и смертности. Пневмококк, являясь основой этиологии ВП, также обуславливает преобладающее число инвазивных инфекций. Наивысшие показатели заболеваемости ВП, достигающие 100–200‰, характерны для военнослужащих по призыву, прибывающих в учебные центры. Профилактика пневмоний у военнослужащих в учебных центрах основана на улучшении бытовых условий и питания, в качестве перспективного направления рассматривается и вакцинопрофилактика. В настоящее время для массовой иммунизации доступны 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ-23), а также 10- и 13-валентные пневмококковые конъюгированные вакцины — ПКВ-10 и ПКВ-13. Теоретически ППВ-23, охватывая большее количества серотипов пневмококков, может обеспечить большую профилактическую эффективность. Однако выполненные в силовых структурах РФ наблюдения, как и проспективные исследования в армии США, демонстрируют разнонаправленные результаты применения ППВ-23. Аналогичная ситуация сложилась и в общей популяции. Несмотря на оптимизм ретроспективных исследований, представленный в данной работе анализ не выявил убедительных доказательств профилактической эффективности ППВ-23 при иммунизации военнослужащих по призыву по эпидемиологическим показателям. В то же время положительный опыт применения конъюгированных вакцин позволяет рассматривать их как перспективные средства коллективной защиты военнослужащих.

Ключевые слова: пневмококки, пневмококковая внебольничная пневмония, военнослужащие по призыву, вакцинация.

Pneumococcal pneumonia and other diseases caused by pneumococci still remain the main factors of high morbidity and mortality rates throughout the world. Pneumococci as the leading pathogens of community-acquired pneumonia (CAP), acute otitis media and sinusitis also cause a number of other serious systemic disorders including invasive infections with high mortality in spite of the antimicrobial resistance status and adequate antimicrobials choice. Pneumococcal infections are responsible for 5–35% or more of community-acquired pneumonias. The burden of pneumonia (up to 100–200‰) is recorded among military recruits in training centers. Since the specific environment of the soldiers could be corrected, their health protection requires medical surveillance. For these reasons, polysaccharide and more immunogenic conjugated pneumococcal vaccines were developed. There is now an urgent need to understand whether such vaccines are effective in military conscripts. Controversy about the effectiveness and value of the polysaccharide (PPV-23) vaccine as a CAP morbidity restriction measure still persists. There were implemented plenty of metaanalyses of pneumococcal vaccines in adults. Some of them showed that the vaccine was effective against bacteremic pneumococcal pneumonia in 'low risk' healthy adults and elders. There have been a number of poor quality observational studies in Russia where 'all pneumonia cases' were considered as an endpoint. It remains controversial whether these observational studies provide adequate evidence to justify the use of the polysaccharide vaccine in the groups of healthy young men for whom it is being advocated. In our analysis we found weak evidence supporting pneumococcal vaccination with PPV-23 for this group. Nevertheless, favorable tendency was found to immunize. It is the reason for a trail to find pharmacoepidemiological support for vaccination by novel conjugated vaccines with better immunogenicity.

Key words: pneumococci, pneumococcal pneumonia, military recruits, vaccination.

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) входит в группу нозологий, обуславливающих высокую заболеваемость, летальность и финансовый ущерб. Наиболее часто ВП развивается у детей (до 2 лет), лиц старше 50, тем более 65 лет, среди которых отмечаются наивысшие значения летальности [1, 2] и инвазивной пневмококковой инфекции [3]. Заболеваемость ВП, требующей госпитализации, среди взрослого населения развитых стран, по результатам недавно опубликованного исследования EPIC [1], составляет 2,48‰, а в возрастных группах 65—79 и старше 80 лет достигает соответственно 6,3 и 16,43‰.

Однако наивысшие значения заболеваемости отмечаются в организованных коллективах, в частности среди военнослужащих по призыву, прибывших в учебные центры. В этой категории показатель может достигать 200—250‰ [4—6]. В настоящее время эпидемическая ситуация в Вооружённых Силах и внутренних войсках МВД РФ (ВС и МВД РФ) остаётся неустойчивой, что требует применения эффективных и безопасных средств профилактики. К ним в первую очередь относятся вакцины.

Среди многочисленных бактериальных и вирусных возбудителей ВП основное значение имеют пневмококки, вызывающие тяжёлое и быстро прогрессирующее течение инфекции [7]. В последние 10-летия в решении проблемы вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций отмечен существенный прогресс, связанный с появлением в медицинской практике 23-валентной полисахаридной вакцины (ППВ-23) и, с 2000 г., высокоиммуногенных конъюгированных вакцин, например Превенар 13. Однако вопрос о их месте в системе профилактики вспышек ВП остаётся нерешённым. Завершённые к настоящему времени исследования и анализ ведомственных санитарно-эпидемиологических отчётов не продемонстрировали сколько-нибудь заметного влияния ППВ-23 на заболеваемость у военнослужащих по призыву как в России [4], так и в армии США [8]. Не оправдались надежды и на снижение заболеваемости ВП пневмококковой этиологии и в группах повышенного риска, например у лиц пожилого возраста [9—12].

Целью настоящей работы являлся анализ потенциала поливалентных полисахаридных пневмококковых вакцин как средства профилактики вспышек ВП в организованных военных коллективах.

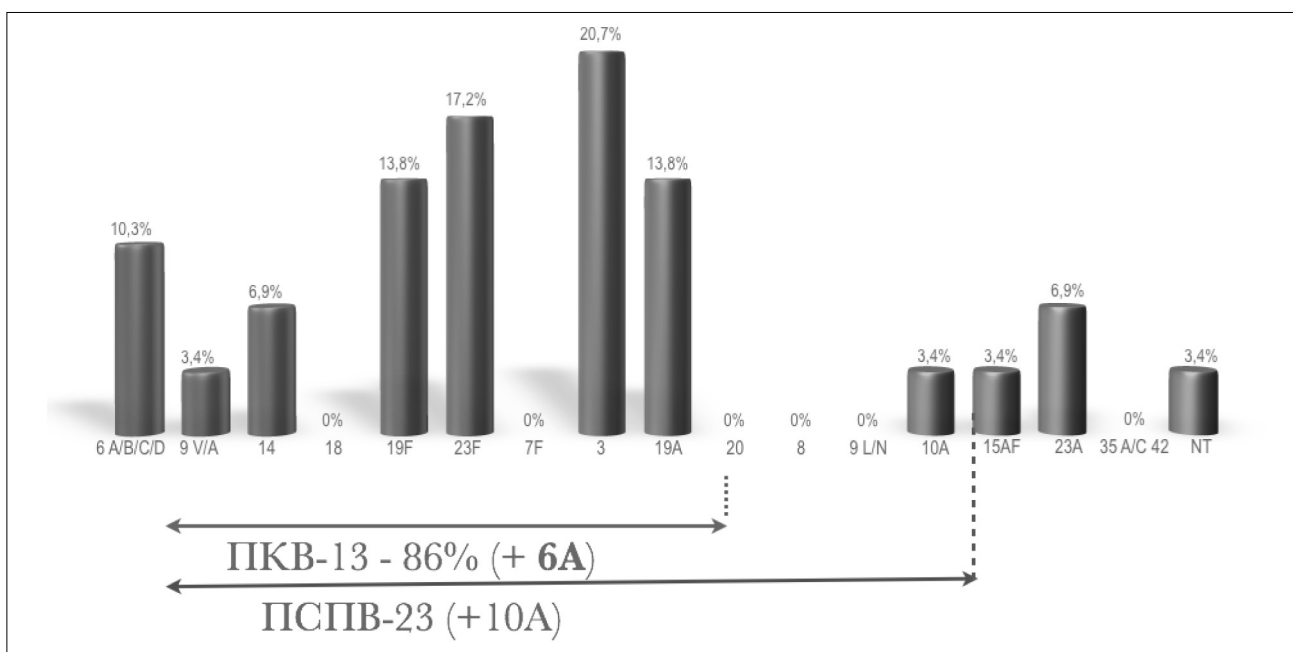
Этиология внебольничной пневмонии

Определение потенциальной эффективности профилактического вмешательства требует знания этиологии заболевания, при котором данное

вмешательство используется. Представление об этиологии ВП претерпевают существенные изменения по мере совершенствования методов диагностики. Прежде всего, речь идёт о выявлении высокой частоты вирусной и смешанной (бактериально-вирусной) этиологии [1, 13—15], что стало возможным благодаря широкому применению молекулярных и иммунологических методов диагностики. К ведущим вирусным агентам относятся вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальные вирусы, аденовирусы, риновирусы; к бактериальным — *Streptococcus pneumoniae* и, реже, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, бета-гемолитическими стрептококками группы А, а также *Mycoplasma pneumoniae*. При всём относительном многообразии этиологических факторов, основной предотвратимой причиной вспышек ВП у военнослужащих [5, 16], по аналогии с общей популяцией [1, 13—18], является пневмококк.

Особенности иммунопрофилактики пневмококковых инфекций во многом определяются разнообразием серотипового состава *S. pneumoniae* (в настоящее время описано 93 серотипа). Капсульные полисахариды рассматриваются в качестве основных протективных антигенов. Однако их разнообразие делает практически невозможным создание универсальной полисахаридной пневмококковой вакцины. Именно поэтому, идеология разработки вакцин основана на изучении серотипового состава пневмококков, циркулирующих на более или менее значительных территориях. Соответственно первым требованием к пневмококковым вакцинам является охват максимально возможного количества серотипов, выделенных при тяжёлых инвазивных и эпидемиологически значимых неинвазивных инфекциях. На глобальном уровне более 80% наиболее тяжёлых пневмококковых инфекций ассоциировано с 20 серотипами. В 1983 г. в клиническую практику была внедрена ППВ-23, обеспечивавшая охват наиболее актуальных инвазивных серотипов. К основным недостаткам иммунобиологического препарата относятся низкая иммуногенность у детей до 2 лет, а также неспособность индуцировать иммунологическую память, поскольку полисахариды относятся к Т-независимым антигенам.

Указанных недостатков удалось избежать при создании вакцины ПКВ-7. В её состав входят капсульные полисахариды серотипов 4, 6В, 9В, 14, 19F и 23F, а также олигосахарид серотипа 18С, конъюгированные с белком CRM₁₉₇ нетоксигенных коринебактерий. Благодаря конъюгации полисахаридов с белком, вакцина индуцирует Т-зависимый ответ, иммунологическую память и протективный иммунитет даже у новорождённых. В настоящее время ПКВ-7 заменена 13-валентной конъюгированной пневмококковой вак-



Распределение серотипов *S.pneumoniae* у лиц старше 18 лет в СЗФО.

ДНК выявлена у 29 из 120 пациентов, серогруппа 6 требует дальнейшего деления на серотипы для уточнения разницы «перекрытия» вакцинами.

циной (ПКВ-13). Несмотря на явные преимущества конъюгированных вакцин перед ППВ-23, охват последней большего количества серотипов может иметь существенное значение.

Учитывая вышеизложенные факты, очевидно, что в первую очередь для сравнения конъюгированных и полисахаридных вакцин необходимо оценить потенциальный охват серотипов.

Характеристике *S.pneumoniae*, выделенных из мокроты военнослужащих с ВП, было посвящено исследование П. И. Огаркова и соавт. [19]. Идентифицированные пневмококки представляли 18, 19, 6, 7, 4, 9 и 24 серогруппы (в порядке убывания частоты). Значительно позже появились работы, детально описывающие распространённость серотипов пневмококка у гражданского населения РФ. Как было установлено Н. Маянским и соавт., из 45 серотипов, выделенных у детей в стационарах Москвы (назофарингеальные штаммы — 71%, штаммы, полученные из полости среднего уха при остром среднем отите (ОСО) или из бронхов при острых инфекциях нижних дыхательных путей (ИНДП) — 14%, основное место принадлежит, серотипам/группам 19F (22%), 6B (13%), 23F (10%), 14 (9%), 6A (8%), 3 (8%) и 19A (2%). Такие серотипы, как 6B, 14, 19A и 19F характеризовались множественной устойчивостью к АМП [20, 21]. Характеристика циркулирующих пневмококков представлена и в других отечественных работах [22—27]. В частности, для Дальневосточного региона наиболее актуальны серотипы 19F (53%), 3 (20%) и 6AB [25, 27], для Северо-Западного — 19F, 3, 6, 23F, 14, 19A и 9V/A [23, 24].

Достаточно важным представляется сравнение уровней «перекрытия» серотипов у взрослых конъюгированной 13-валентной и полисахаридной вакцинами (ПКВ-13 и ППВ-23). Первая из них, обеспечивающая Т-зависимый эффект памяти [28, 29], по данным Ю. В. Лобзина и соавт. [24], отличается от 23-валентной примерно на 3,4% за счёт отсутствующего в ПКВ-13 чувствительного к пенициллину и не склонного к инвазии 10A серотипа (рисунок). Соответствует ли это минимальное различие ситуации в силовых структурах РФ — не известно, но вероятно соответствует.

История создания и результаты исследований пневмококковой полисахаридной вакцины. Впервые изучение иммуногенности пневмококковых полисахаридов было проведено в 1925 г. Avery и Morgan (цит. По R. Austrian [30]). Тогда в ответ на иммунизацию не удалось продемонстрировать сколько-нибудь значимого прироста антипневмококковых антител, что могло быть связано с высокой степенью деградации молекул в ходе выделения антигена для создания препарата. И только через 20 лет, в 1942 г., совершенствование технологии производства позволило с успехом применить 2-валентную вакцину у военнослужащих американской армии [31], а в 1937—1943 г. — 2- и 3-валентную вакцину у лиц пожилого возраста, проживающих в домах престарелых ($n=10903$) [32, 33].

К концу 40-х и началу 50-х годов в США была исследована иммуногенность 13-валентной и безопасность 12-валентной полисахаридных вакцин. Показано, что к 6 неделе общий титр анти-

пневмококковых антител, измеренный по азоту, возрастал в 6,3—25,8 раза. Исследование выполнено без рекомендованной в настоящее время предварительной адсорбции антител к нефункциональному пневмококковому полисахариду С (метод уменьшает средний выявляемый уровень АТ к пневмококковым капсулярным полисахаридам на 15—84%) и полисахариду серотипа 22F (дополнительно уменьшает уровень выявленных АТ к полисахаридам до 80%) [34]. Через 3 года после вакцинации, имеющиеся антипневмококковые антитела (авидность не изучена), согласно теоретическим представлениям, продолжали обеспечивать защиту [35]. Эти данные нашли подтверждение и в последующих исследованиях [36]. Оценивая влияние иммунизации на повторные случаи бактериемической ВП, авторы предположили, что только 4-кратное и более повышение уровня антипневмококковых антител способно обеспечить надлежащую защиту против отдельных, но не всех вакцинных серотипов [36].

Подтвердив иммуногенность (по уровням неопсонизирующих иммуноглобулинов) и безопасность вакцин, исследователи поставили задачу определения спектра серотипов для включения в очередной коммерческий вариант препарата. Использовались данные выполненного в США с 1967 по 1975 гг. исследования, оценившего 3644 бактериемических штамма. Было показано, что 50% случаев бактериемии связано с 6, а примерно 90% — с 18 серотипами. В последующем эти данные нашли подтверждение: не менее 75% инвазивных пневмококковых инфекций в любом географическом регионе связано с 11 серогруппами [37].

На следующем этапе потребовалось проведение полевых испытаний с проспективным дизайном. Вспышки ВП в развивающихся странах представлялись как оптимальный субстрат для оценки эффективности вакцин в плане предотвращения крайне часто встречающихся пневмококковых ВП, в том числе инвазивных. В качестве субъекта была выбрана популяция рабочих золотоносных рудников ЮАР — здоровых, чаще курящих, молодых людей, скученные условия проживания которых обеспечивали эффективный аэрозольный механизм передачи возбудителей, а генетическая предрасположенность и недостаточный уровень питания способствовали большему, по сравнению с европейцами, уровню заболеваемости и летальности. Именно необходимость повышения статистической мощности теста определила выбор этой нехарактерной для развитых стран группы [38]. В ходе 1-го этапа, проводимого под руководством R. Austrian (1970 г.), было показано, что уровень заболеваемости ВП был экстремален и составлял 90 случаев на 1000 человеко-лет наблюдения, а основным возбудителем ВП является пневмококк. Второй этап, начатый с 1970 г.

заклучался в проведении трёх сравнительных рандомизированных исследований, охвативших >12 тыс. человек. В первом из них использовалась 6-валентная, в двух последующих — 13-валентная ППВ, включавшая комбинацию подобранных антигенов, характерных именно для исследуемой популяции [30, 39].

По результатам одного из исследований (4500 человек, из них 1493 экспериментальная группа), эффективность 13-валентной вакцины составила 82% в качестве средства профилактики бактериемии, ассоциированной с включёнными в вакцину штаммами, 78,5% при анализе аналогичной по этиологии ВП, 53% при учёте всех случаев рентгенологически подтверждённой ВП [30]. Заметим, что большинство случаев бактериемии было связано с 1-м серотипом, содержание которого в вакцине оказалось субоптимальным (9 вместо 50 мкг)!!! В связи с этим невозможно судить о связи вакцинации с резким снижением бактериемической инфекции. Тем более что в этот же период были выполнены мероприятия санитарно-гигиенической направленности, налажено более полноценное питание рабочих, что могло, в немалой степени, повлиять на снижение заболеваемости.

Несмотря на появившиеся сомнения, обнадеживающие результаты были получены в ходе исследования 14-валентной ППВ, выполненного в Папуа Новой Гвинее ($n=5273$) [39]. Отмечено снижение частоты определённой пневмококковой ВП на 90% (2 против 14), а рентгенологически/клинически подтверждённой ВП на 25% (36 против 48; $p>0,05$). У 11950 включённых в исследование лиц было достигнуто достоверное снижение летальности при ВП, а также общей летальности на 44% (23 против 41 случая) и на 22% (130 против 179 случаев) соответственно. К сожалению, недостаточная мощность теста не позволяет ни опровергнуть, ни подтвердить волатильность результатов этой работы.

Исследования этиологии бактериемической пневмококковой инфекции стимулировали дальнейшее усовершенствование вакцины. К исходу 70-х годов прошлого столетия начато производство и испытания 23-валентной полисахаридной вакцины, содержащей сниженные дозы антигенов (по 25 мкг; антигены 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F серотипов/серогрупп).

В экономически развитых странах было выполнено значительное число проспективных исследований, посвящённых оценке эффективности профилактики инвазивных инфекций и ВП у лиц пожилого возраста — популяции, для которой характерна наивысшая заболеваемость и летальность [9, 10, 12]. Кроме того, исследования коснулись и другой группы риска — лиц до 65 лет,

главным образом ВИЧ инфицированных ($n=8$, медиана количества пациентов в исследовании = 33) [40]. Основной точкой интереса являлась оценка эффективности ППВ-23 в плане сокращения случаев инвазивной пневмококковой инфекции, частота госпитализации по поводу ВП, летальности и длительности персистирования серотип-специфичных антител.

В большинстве качественных исследований достоверно подтвердить эффективность вакцины не удалось [9, 10, 12]. Единственное состояние, при котором иммунизация ПКВ-23 оказалась эффективной, это — инвазивная пневмококковая инфекция у лиц старше 65 лет, здоровых, не имеющих множественной сопутствующей патологии и иммуносупрессии [10].

С точки зрения статистики, причиной разнонаправленности результатов проспективных рандомизированных исследований является недостаточное, для обеспечения мощности теста, количество участников.

В противоположность этому, «убедительный» при невысокой мощности теста, эффект иммунизации отмечался во многих ретроспективных и проспективных наблюдательных исследованиях. В частности, обращает на себя внимание работа С. Broom и соавт. [41]. Оценив распределение серотипов 210 и 1475 штаммов *S.pneumoniae*, выделенных из крови привитых и непривитых 14-валентной ППВ лиц, авторы продемонстрировали 60–80% эффективность в отношении вакцинных штаммов. Наилучшие результаты наблюдались у лиц старше 60 лет, не имеющих серьёзной сопутствующей патологии. В то же время у лиц с циррозом печени и почечной недостаточностью, а именно для них в первую очередь рекомендовано проведение иммунизации, значимых результатов продемонстрировать не удалось.

Оптимистичные результаты приведены в работе À. Domínguez (случай-контроль) [42]. У иммунокомпетентных лиц старше 65 лет снижение частоты инвазивной пневмококковой инфекции достигало 76% [95% ДИ 51–88%]. Благоприятные результаты отмечены и в динамике инфекции, ассоциированной с включёнными в вакцину штаммами. В этом случае снижение частоты ИПИ оказалось практически таким же — 78% [95% ДИ 50–90%], хотя у лиц с иммунодефицитом эффект отсутствовал. Соответствие этих данных результатам ретроспективных исследований Е. Shapiro (53 77%) [43, 44], R. Sims (70%) [45] и M. Leventer-Roberts (42%) [46], могло рассматриваться как подтверждение эффективности вакцины в плане предотвращения ИПИ у лиц без первичной и вторичной иммуносупрессии.

Однако более поздние работы уже не были столь оптимистичны в своих выводах. В большинстве своём они не подтверждали эффективность

ППВ-23, за исключением стабильного свойства — предотвращения ИПИ у лиц с отсутствием сниженного иммунного ответа [46]. Вероятно, подобные изменения результатов исследований связаны с улучшающимися социальными и гигиеническими условиями, с улучшением качества медицинской помощи и внедрением принципов здорового образа жизни, ведущих к снижению заболеваемости ВП, особенно тяжёлых, рентгенологически подтверждённых форм. Но эти факторы в исследованиях не учитываются.

Оценивая перспективы иммунизации, наблюдая, как с улучшением качества исследований ППВ-23 формируются сомнения в её эффективности, мы не можем сбрасывать со счетов проспективные наблюдательные исследования последних лет, например испанское исследование SARAHIS. Последнее посвящено оценке эффективности ППВ-23 у лиц старше 60 лет. При анализе в подгруппах, ограничивая учитываемый срок вакцинации 5 годами до развития одного эпизода инфекции или выхода из исследования, было выявлено благоприятное влияние иммунизации. Коэффициент риска (hazard ratio) развития бактериемической пневмококковой ВП составил 0,38 [95% ДИ 0,09–1,68], небактериемической пневмококковой ВП — 0,52 [0,29–0,92], любой пневмококковой ВП — 0,49 [0,29–0,84] и, наконец, любой ВП — 0,75 [0,58–0,98] [47]. Отметим, что выявленный по ряду показателей широкий диапазон доверительных интервалов снижает значимость статистического эффекта, несмотря на достоверность полученных данных. Подобный феномен наблюдается при невысокой мощности теста и может иметь двоякую трактовку. Отдельно следует упомянуть ограничения данного исследования: кагорные исследования всегда имеют более низкий уровень доказательности, нежели слепые плацебо-контролируемые; также имело место неравномерное распределение когорт. Важно, что в первичном анализе данных отсутствовали доказательства эффективности ППВ-23 как средства профилактики бактериемической пневмококковой пневмонии, небактериемической пневмококковой пневмонии, ВП любой причины, смерти от ВП и смерти по любой причине; достоверные различия этих показателей в обеих когортах отсутствовали.

Неоднозначно вакцинопрофилактика оценивается в ретроспективном анализе, охватившем 37182 вакцинированных лиц в возрасте >65 лет [48]. Аналогично другим [43], исследование продемонстрировало снижение риска бактериемической пневмококковой ВП (на 44% [95% ДИ 7–67%]). Однако эффект наблюдался только в группе лиц с сопутствующей хронической бронхолёгочной патологией при сохранном иммунном статусе. Другое исследование, выполненное

L. Jackson, подтвердило предварительные и не получившие объяснения данные о большей частоте госпитализаций с ВП в группе вакцинированных лиц [28].

Противоречивые данные о роли полисахаридной пневмококковой вакцины у лиц старше 65 лет ($n=11241$; 4986 вакцинированных) представлены A. Vila-Córcoles и соавт. [49]. Показано отсутствие достоверного влияния вакцинации на частоту бактериемической пневмококковой ВП, ВП, вызванной иными микроорганизмами (ОР 1,10 [95% ДИ 0,61—1,99]) и случаев ВП, **не требующей госпитализации** (ОР 0,9 [95% ДИ 0,59—1,37]). В то же время положительный эффект наблюдался по таким показателям, как госпитализация по поводу ВП (ОР 0,74 [95% ДИ 0,59—0,92]) и общая заболеваемость ВП (ОР 0,79 [95% ДИ 0,64—0,98]).

Особенности индивидуальных ретроспективных и проспективных исследований, связанные с недостаточным количеством участников и низкой мощностью теста, потребовали проведения дополнительных мета-анализов и систематических обзоров, выполненных в последнее время W. Diao и соавт. [12], J. Schiffner-Rohe и соавт. [9], S. Moberley и соавт. [10], C. Caddeu и соавт. [11], A. Huss и соавт. [50]. В результате был сделан вывод об эффективности вакцины в качестве средства профилактики инвазивной пневмококковой инфекции у лиц без нарушенного иммунитета, в том числе лиц пожилого возраста.

Из последних работ, заслуживает внимания мета-анализ, проведенный S. Moberley [10], включивший 18 рандомизированных контролируемых (РКИ) ($n=64852$) и 7 нерандомизированных ($n=62294$) исследований. В результате мета-анализа РКИ показана, без выраженной гетерогенности включенных работ, эффективность ППВ в плане профилактики ИПИ (ОР 0,26 [95% ДИ 0,14—0,45], $I^2 = 0\%$). В то же время ещё раз подтверждено, что эффективность иммунизации ППВ в плане профилактики ВП наблюдается только в развивающихся странах с низким уровнем жизни. Также нашли своё подтверждение тезисы как о неэффективности ППВ в плане снижения летальности, так и о невысокой эффективности ППВ как средства профилактики ИПИ у лиц с хронической патологией. Если касаться мета-анализа нерандомизированных исследований, то он подтвердил, указав на гетерогенность исследований, возможность сокращения исключительно ИПИ (ОР 0,48 [95% ДИ 0,37—0,61], $I^2 = 31\%$).

Подобного рода заключения противоречат результатам непрямого когортного независимого исследования Центров по контролю и профилактике заболеваний США. В данном случае показано сокращение частоты госпитализаций и летальных исходов у лиц старше 65 лет при ВП любой этиоло-

гии, что объяснимо в связи со сложностью диагностики пневмококковой этиологии ВП [51]. Более того, несмотря на порой пессимистичный вывод мета-анализов, ведущие специалисты в области респираторной патологии и профилактики инфекционных болезней — С. Cornu [52], R. Moore [53], M. Fine [54] и A. Melegaro [55, 56] подтвердили возможность предотвращения бактериемической инфекции у лиц любого возраста, **не имеющих иммуносупрессии и тяжёлой сопутствующей патологии**. Тем самым, до выхода современных конъюгированных вакцин, ведущие эксперты формировали положительное мнение о целесообразности вакцинации пожилого населения.

Возможность же предотвращения летальных исходов при ВП любой этиологии была показана **исключительно для развивающихся стран**, характеризующихся экстремально высоким уровнем заболеваемости ВП, неудовлетворительными санитарно-гигиеническими условиями и недостаточной обеспеченностью питанием [57]. Что касается лиц молодого возраста, то, как справедливо указывает K. Dear [58], из-за невысокого качества исследований и низкой мощности теста к представленным данным следует относиться с осторожностью и не делать скоропалительных, несущих необоснованное экономическое бремя выводов.

Методология проведения исследований по вакцинопрофилактике вспышек ВП. Несмотря на пессимистичную оценку роли полисахаридной пневмококковой вакцины в предотвращении случаев пневмококковой пневмонии у пожилых, а также невысокое качество исследований у лиц молодого возраста [58], со стороны официальных лиц и органов здравоохранения США, ряда Европейских стран и России исходят рекомендации проведения вакцинопрофилактики в группах риска — в организованных коллективах. Этот факт находит отражение в рекомендации АСІР — советников по иммунизации США [59, 60], а так же в календарях вакцинации практически всех стран мира. До настоящего времени признано, что первой, в программах иммунизации лиц с иммуносупрессией и лиц пожилого возраста должна вводиться конъюгированная 13 валентная вакцина. Благодаря более широкому охвату циркулирующих в США и ряде других стран серотипов пневмококка, ППВ-23 может применяться как минимум через 8 нед у лиц с иммуносупрессией и более чем через 1 год у остальных пациентов. Именно благодаря потребности в дополнительной защите от не вошедших в состав ПКВ-13 серотипов, несмотря на несколько менее выраженную иммуногенность ППВ, последняя «мирно уживается» с конъюгированной вакциной в странах, имеющих длительный опыт массовой вакцинации детей ПКВ.

На чём же основаны данные рекомендации, в некоторой степени противоречащие результатам современных мета-анализов? Ответить на этот вопрос позволяет анализ, представленный в 2004 г. экспертами компаний Sanofi Pasteur MSD и Merck Research Laboratories [61]. Их выводы представлены ниже.

1. Для оценки эффективности вакцины в мета-анализах представлено 37434 лиц пожилого возраста, требующих проведения вакцинации в соответствии с существующими стандартами. Из этого количества, только 7672 человек на тот момент было включено в двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования.

2. Принятая авторами конечная точка исследования — инвазивная пневмококковая инфекция представлена в 7 из 11 работ. В мета-анализы, в общей сложности, включено 7/16519 vs 13/15314 и 777/25296 vs 740/24330, то есть крайне невысокое число инвазивной инфекции и «всех ВП» соответственно в группах профилактики и контроля.

3. Анализ количества выборки для исключения ложноотрицательного результата продемонстрировал недостаточность числа участников для подтверждения 50 и 70% эффективности вакцины по уменьшению числа инвазивных инфекций. При принятии 25% эффективности вакцины, адекватными по численности оказались только 3 мета-анализа. Хотя и их корректность вызывает сомнение в связи с разночтениями результатов отдельных исследований. При оценке профилактической эффективности в отношении «всех ВП», мета-анализы так же не набрали достаточного количества участников, даже для подтверждения 15% эффективности.

О недостаточности численности участников исследований свидетельствуют и теоретические расчёты. Так, по мнению R. Austrian, учитывая ежегодную частоту пневмококковой бактериемии у лиц пожилого возраста в пределах 40—80 случаев на 100 тыс., исследование по доказательству эффективности вакцины «должно включать не менее 100 тыс. участников, а наблюдение продолжаться не менее 2 лет» [62]. Y. Clemens и E. Shapiro [63], предполагая ежегодную частоту пневмококковой бактериемии у пожилых в пределах 25/100 тыс., эффективность вакцины — 50%, $\alpha=0,05$, $\beta=0,10$ и однолетнюю длительность периода наблюдения, указали, что исследование должно включить в общей сложности 482 тыс. субъектов, равномерно распределённых в две группы. Предполагая иные условия, в частности частоту бактериемии 50/100 тыс. и двухлетний период наблюдения, исследование должно включать не менее 120 тыс. субъектов [64]. Как видно, до настоящего момента такого количества участников не достигнуто и, более того, выполненные исследования имеют существенные

недостатки, исключающие построенное на доказательствах утверждение как об эффективности, так и о неэффективности вакцинации.

Полисахаридная пневмококковая вакцина в организованных военных коллективах. Подробно рассмотрев результаты исследований и мета-анализов, мы попытались оценить целесообразность применения 23-валентной пневмококковой вакцины у лиц молодого возраста, проживающих в скученных условиях и имеющих высокий риск заболевания ВП.

Результаты ранних работ R. Austrian стимулировали применение полисахаридной вакцины в организованных военных коллективах. Первое исследование 23-валентной пневмококковой вакцины (Pneumo® 23, Sanofi Pasteur) в ВС РФ выполнено в 1998 г. в ходе регистрационного испытания препарата [19]. Полученные результаты оказались весьма обнадеживающими, хотя дизайн исследования и количество участников не соответствовали современным критериям доказательности. В экспериментальной группе количество новых случаев ВП составило 6% (6/99), в группе контроля — 12% (18/145); 2 и 10 случаев ВП отмечались со 2 по 5 месяц наблюдения (индекс эффективности 6,14; $p<0,001$). К сожалению, по результатам исследования невозможно достоверно оценить эффективность вакцины. Расчёт показал, что количество участников, необходимых для подтверждения 51% коэффициента эффективности (КЭ), оказалось недостаточным и должно было составлять как минимум по 334 участника в каждой из исследуемых групп, что не соответствует данным теоретических расчётов и ранее приведённым наблюдениям, особенно с учётом этиологии ВП у военнослужащих [5]. Дальнейшие наблюдательные исследования и анализ санитарно-эпидемических отчётов не всегда подтверждали эффективность вакцинации ППВ-23 у военнослужащих [65].

Следует согласиться с необходимостью критического отношения к полученным в ходе исследований разнонаправленным результатам. Не учитывая всех вмешивающихся факторов, влияющих на заболеваемость ВП, мы не можем полагаться на результат исследования в ограниченной группе. Сомнения вызывает тот факт, что наряду со снижением заболеваемости ВП, в ряде работ наблюдалась аналогичная динамика в отношении острых респираторных инфекций, острого среднего отита и синуситов, при которых положительное влияние ППВ-23 не подтверждено ни в одной из известных работ [66].

В ВС США вакцинация на ограниченных контингентах применялась давно. Фармакоэкономическое преимущество вакцинации призывников было показано в расчётах. Учитывая затраты, необходимые для проведения массовой

профилактики, Департамент обороны США не имел возможности принять план вакцинации без достаточных обоснований, поскольку вопрос касался значительных финансовых инвестиций.

Для исключения субъективизма был выбран дизайн двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. Учитывался фоновый уровень заболеваемости 11% и доля пневмококковой ВП в пределах 20%. Исходя из этих предпосылок, планировалось включить количество призывников, обеспечивающих длительность наблюдения > 166744 человеко-лет ($n=152723$ человек). В ходе исследования промежуточные анализы неизменно демонстрировали отсутствие эффекта вакцинации. Этот факт в июне 2003 г. послужил причиной прекращения исследования на уровне 158347 человек. В 2015 г. стали известны окончательные результаты этого крупнейшего в истории исследования ППВ-23 у лиц молодого возраста без сопутствующей патологии, но испытывающих неблагоприятное воздействие факторов военной службы, в том числе переохлаждение [8]. Как уже было очевидно на промежуточном этапе, исследование не подтвердило эпидемиологическую и экономическую эффективность вмешательства, хотя стоимость вакцинации в ВС США на момент начала исследования в 2003 г. составляла \$5 на военнослужащего (данные представлены главным исследователем 1-й фазы, профессором G. Gray и 2-й фазы проф. K. Russell, США).

Справедливости ради следует отметить, что данные цитируемого исследования не должны переноситься на российские условия, поскольку в работе зарубежных коллег не выявлено ни одного случая пневмококковой ВП у 371 заболевшего. Кроме того, уровень заболеваемости ВП был

крайне низок, по сравнению с показателями, наблюдаемыми в учебных центрах России.

Заключение

Включив в обзор, посвящённый профилактике вспышек ВП у лиц молодого возраста, исследования, затрагивающие лиц пожилого возраста, мы исходили из необходимости оценки влияния ППВ-23 на заболеваемость ВП. Показано, несмотря на достоверно высокий прирост опсонофагитарной активности, отсутствие положительного эффекта ППВ-23 на заболеваемость при всех случаях ВП, в том числе и пневмококковой ВП. В то же время применение полисахаридной вакцины продемонстрировало важное её преимущество по сравнению с отсутствием иммунизации: отмечалось снижение частоты инвазивной пневмококковой инфекции, развитие которой влечёт за собой летальные исходы и дополнительные экономические затраты.

Оценивая отрицательный опыт массовой вакцинации ППВ-23 в ВС США, мы считаем, что переносить его на российские условия неправомерно. Более высокий уровень заболеваемости, большая доля пневмококковых пневмоний в ВС РФ требуют проведения собственного, хорошо организованного, сравнительного, мультидисциплинарного клинико-эпидемиологического сравнительного исследования.

Учитывая более выраженный иммунный ответ на слизистых оболочках, формирование Т-опосредованной памяти и способность снижать коллективный уровень назофарингеального носительства включённых в вакцину серотипов, все дальнейшие наблюдательные программы и противоэпидемические мероприятия должны включать поколение конъюгированных вакцин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jain S., Self W.H., Wunderink R.G. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. Adults. *New England J Med* 2015.
2. Колосов В.П., Курганова О.П., Тезиков Н.Л. и др. Эпидемиологические особенности внебольничных пневмоний в Амурской области, проблемы и пути решения. *Бюлл физиол патол дыхан* 2014; 53: 8—17. / Kolosov V.P., Kurganova O.P., Tezikov N.L. et al. Epidemiological characteristics of community-acquired pneumonia in Amurskoy oblasti, problems and ways of solution. *Bjull fiziol patol dyhan* 2014; 53: 8—17. [in Russian]
3. Torné A., Dias J., Quinten C. et al. ECDC country experts for pneumococcal disease. European enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease in 2010: data from 26 European countries in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *Vaccine* 2014; 32: 3644—3650.
4. Сидоренко В.А., Фесюн А.Д., Гуревич К.Г. и др. Оценка заболеваемости органов дыхания среди военнослужащих внутренних войск МВД России. *Мед Вест МВД* 2013; 63: 2: 62—65. / Sidorenko V.A., Fesjun A.D., Gurevich K.G. et al. Ocenka zabolevaemosti organov dyhaniya sredi voennosluzhashhih vnutrennih vojsk MVD Rossii. *Med Vest MVD* 2013; 63: 2: 62—65. [in Russian]
5. Guchev I.A., Yu V.L., Sinopalnikov A., Klochkov O.I., Kozlov R.S., Strachounski L.S. Management of nonsevere pneumonia in military trainees with the urinary antigen test for *Streptococcus pneumoniae*: an innovative approach to targeted therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 11: 1608—1616.
6. Guchev I.A., Gray G.C., Klochkov O.I. Two regimens of azithromycin prophylaxis against community-acquired respiratory and skin/soft-tissue infections among military trainees. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 8: 1095—1101.
7. Austrian R. The pneumococcus at the millennium: not down, not out. *J Infect Dis* 1999; 179: Suppl 2: S338—S341.
8. Russell K.L., Baker C.I., Hansen C. et al. Lack of effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in reducing all-cause pneumonias among healthy young military recruits: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine* 2015; 33: 9: 1182—1187.
9. Schiffrer-Rohe J., Witt A., Hemmerling J., von Eiff C., Leverkus F.W. Efficacy of PPV23 in preventing pneumococcal pneumonia in adults at increased risk — a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016; 11: 1: e0146338.
10. Moberley S., Holden J., Tatham D.P., Andrews R.M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Systematic Rev (Online)* 2013; 1: CD000422.
11. Cadeddu C., De Waure C., Gualano M.R., Di Nardo F., Ricciardi W. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) for the prevention of invasive pneumococcal diseases (IPDs) in the elderly: is it really effective? *J Prev Med Hyg* 2012; 53: 2: 101—103.
12. Diao W.Q., Shen N., Yu P.X., Liu B.B., He B. Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia among immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2016.
13. Gadsby N.J., Russell C.D., McHugh M.P. et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2016.

14. Holter J.C., Muller F., Bjorang O. et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 64.
15. Johansson N., Kalin M., Tiveljung-Lindell A., Giske C.G., Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 2: 202–209.
16. Said M.A., Johnson H.L., Nonyane B.A. et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS ONE* 2013; 8: 4: e60273.
17. Herrero F.S., Cardona C.G., Palop N.T. et al. The potential role of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in preventing respiratory complications in bacteraemic pneumococcal community-acquired pneumonia. *Vaccine* 2016.
18. Lynch J.P., Zhanel G.G. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Seminars in Respiratory Critical Care Med* 2009; 30: 2: 189–209.
19. Огарков П.И., Жоголев С.Д. Материалы научной конференции 200-летия Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург. 1999; 223–227. / Ogarkov P.I., Zhogolev S.D. Materialy nauchnoy konferencii 200-letija Voenno-medicinskoj akademii, Sankt Peterburg. 1999; 223–227. [in Russian]
20. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O. et al. Bacterial etiology of acute otitis media and characterization of pneumococcal serotypes and genotypes among children in Moscow, Russia. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 3: 255–260.
21. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O. et al. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *Int J Infect Dis* 2014; 20: 58–62.
22. Tatochenko V., Sidorenko S., Namazova-Baranova L. et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in children in the Russian Federation before the introduction of pneumococcal conjugate vaccines into the National Immunization Program. *Expert Rev Vaccines* 2014; 13: 2: 257–2564.
23. Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. *Антибиотики и химиотерапия* 2015; 60: 1–2: 10–18. / Kalinogorskaja O.S., Belanov S.S., Volkova M.O., Gostev V.V., Sidorenko S.V. Antibiotikorezistentnost' i serotipovyy sostav *Streptococcus pneumoniae*, vydelennyh u detej v Sankt-Peterburge v 2010–2013 gg. *Antibiotiki i himoter* 2015; 60: 1–2: 10–18. [in Russian]
24. Лобзин Ю., Сидоренко С., Харит С. et al. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающие ведущие ологические формы пневмококковых инфекций. Журнал инфектологии 2013; 5: 4: 35–41. / Lobzin Ju., Sidorenko S., Harit S. et al. Serotipy *Streptococcus pneumoniae*, vyzyvajushhie vedushhie ologicheskie formy pevmokokkovykh infekcij. *Zhurnal infekologii* 2013; 5: 4: 35–41. [in Russian]
25. Холодок Г.Н., Евсеева Г.П., Ивахнишина Н.М., Гарбуз Ю.А., Морозова Н.В., Козлов В.К. Актуальность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в г. Хабаровске. *Инфек бол иммунол иммунотер* 2014; 3: 29–33. / Holodok G.N., Evseeva G.P., Ivahnishina N.M., Garbuz Ju.A., Morozova N.V., Kozlov V.K. Aktual'nost' vakcinoprofilaktiki pnevmokokkovoj infekcii v g. Habarovske. *Infek bol immunol immunoter* 2014; 3: 29–33. [in Russian]
26. Белошицкий Г.В., Королева И.С. Серотиповая характеристика штаммов *S.pneumoniae* в Москве. *Эпидемиол вакцинпрофилактик* 2014; 74: 1: 90–97. / Beloshickii G.V., Koroleva I.S. Serotipovaja harakteristika shtammov *S.pneumoniae* v Moskve. *Jepidemiol vakcinoprofilakt* 2014; 74: 1: 90–97. [in Russian]
27. Мартынова А.В., Балабанова Л.А., Чулакова О.А. Мультилокусное секвенирование штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у пациентов пожилого возраста с внебольничными пневмониями. *Бюлл Сибир Мед* 2014; 13: 3: 40–45. / Martynova A.V., Balabanova L.A., Chulakova O.A. Mul'tilokusnoe sikvenstipirovanie shtammov *Streptococcus pneumoniae*, vydelennyh u pacientov pozhilogo vozrasta s vnebol'nichnymi pnevmonijami. *Bjull Sibir Med* 2014; 13: 3: 40–45. [in Russian]
28. Jackson L.A., Gurtman A., van Cleeff M. et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013; 31: 35: 3577–3584.
29. Shiramoto M., Hanada R., Juergens C. et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Japanese adults. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11: 9: 2198–21106.
30. Austrian R., Douglas R.M., Schiffman G. et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians* 1976; 89: 184–194.
31. McLeod C.M., Hodges R.G., Heidelberg M., Bernhard W.G. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exper Med* 1945; 82: 445.
32. Kaufman P. Pneumonia in old age: active immunization against pneumonia with pneumococcus polysaccharide, results of a 6-year study. *Arch Internal Med* 1947; 79: 518–531.
33. Kaufman P. Studies in old age pneumonia. II. Prophylactic effect of pneumococcus polysaccharide against pneumonia. *Arch Internal Med* 1941; 67: 304–319.
34. Concepcion N.F., Frasch C.E. Pneumococcal type 22f polysaccharide absorption improves the specificity of a pneumococcal-polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 2: 266–272.
35. Heidelberg M., Dilapi M.M., Siegel M., Walter A.W. Persistence of antibodies in human subjects injected with pneumococcal polysaccharides. *J Immunol* 1950; 65: 5: 535–541.
36. Hedlund J., Orqvist A., Konradsen H.B., Kalin M. Recurrence of pneumonia in relation to the antibody response after pneumococcal vaccination in middle-aged and elderly adults. *Scandinav J Infect Dis* 2000; 32: 3: 281–286.
37. Hausdorff W.P., Bryant J., Paradiso P.R., Siber G.R. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 1: 100–121.
38. Marston B.J., Plouffe J.F., File T.M., Jr. et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance Study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Internal Med* 1997; 157: 15: 1709–1718.
39. Smit P., Oberholzer D., Hayden-Smith S., Koornhof H.J., Hilleman M.R. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977; 238: 24: 2613–2616.
40. Kerneis S., Launay O., Turbelin C., Batteux F., Hanslik T., Boelle P.Y. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 8: 1130–1139.
41. Broome C.V., Facklam R.R., Fraser D.W. Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination: an alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine. *New England J Med* 1980; 303: 10: 549–552.
42. Dominguez A., Salleras L., Fedson D.S. et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia, Spain: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 9: 1250–1257.
43. Shapiro E.D., Berg A.T., Austrian R. et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *New England J Med* 1991; 325: 21: 1453–1460.
44. Shapiro E.D., Clemens J.D. A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections. *Ann Internal Med* 1984; 101: 3: 325–330.
45. Sims R.V., Steinmann W.C., McConville J.H., King L.R., Zwick W.C., Schwartz J.S. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Internal Med* 1988; 108: 5: 653–657.
46. Leventer-Roberts M., Feldman B.S., Brufman I., Cohen-Stavi C.J., Hoshen M., Balicer R.D. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive disease and hospital-treated pneumonia among people aged ≥65 years: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 10: 1472–1480.
47. Ochoa-Gondar O., Vila-Corcoles A., Rodriguez-Blanco T. et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 7: 909–917.
48. Jackson L.A., Neuzil K.M., Yu O. et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *New England J Med* 2003; 348: 18: 1747–1755.
49. Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Hospital I. et al. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 7: 860–868.
50. Huss A., Scott P., Stuck A.E., Trotter C., Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 1: 48–58.
51. Butler J.C., Breiman R.F., Campbell J.F., Lipman H.B., Broome C.V., Facklam R.R. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270: 15: 1826–1831.
52. Cornu C., Yzebe D., Leophonte P., Gaillat J., Boissel J.P., Cucherat M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001; 19: 32: 4780–4790.
53. Moore R.A., Wiffen P.J., Lipsky B.A. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Family Practice* 2000; 1: 1.
54. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A. et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Internal Med* 1994; 154: 23: 2666–2677.
55. Melegaro A., Edmunds W.J. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part II. A cost-effectiveness analysis for invasive disease in

- the elderly in England and Wales. *European J Epidemiol* 2004; 19: 4: 365—375.
56. Melegaro A., Edmunds W.J. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 4: 353—363.
 57. Watson L., Wilson B.J., Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine* 2002; 20: 17—18: 2166—2173.
 58. Dear K., Holden J., Andrews R., Tatham D. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Systematic Rev (Online)* 2003; 4: CD000422.
 59. Kobayashi M., Bennett N.M., Gierke R. et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Mmwr* 2015; 64: 34: 944—947.
 60. Pilishvili T., Bennett N.M. Pneumococcal disease prevention among adults: strategies for the use of pneumococcal vaccines. *American J Preventiv Med* 2015; 49: 6: Suppl 4: S383—390.
 61. Fedson D.S., Liss C. Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults. *Vaccine* 2004; 22: 8: 927—946.
 62. Austrian R. A reassessment of pneumococcal vaccine. *New England J Med* 1984; 310: 10: 651—653.
 63. Clemens J.D., Shapiro E.D. Resolving the pneumococcal vaccine controversy: are there alternatives to randomized clinical trials? *Rev Infect Dis* 1984; 6: 5: 589—600.
 64. Fedson D.S., Scott J.A. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. *Vaccine* 1999; 17: Suppl 1: S11—18.
 65. Рыбаченко В.В., Мануйлов В.М., Кузнецов М.С., Мазур Г.И. Результаты применения вакцины «ПНЕВМО-23» на Северном Флоте. *Экология человека* 2007; 9: 18—19. / Rybachenko V.V., Manuilov V.M., Kuznetsov M.S., Mazur G.I. Rezul'taty primeneniya vakciny «PNEVMO-23» na Severnom Flote. *Jekologija cheloveka* 2007; 9: 18—19. [in Russian]
 66. Ан Р., Шевчук П.А., Рахчеев С.В., Емельянов В.П., Обласова Т.М. Опыт профилактики внебольничной пневмонии в воинских коллективах вакциной Пневмо-23. Военно-мед журн 2005; 327: 10: 401. / An R., Shevchuk P.A., Rahcheev S.V., Emel'janov V.P., Oblasova T.M. Opyt profilaktiki vnebol'nichnoj pnevmonii v voinskih kolektivah vakcinoj Pnevmo-23. *Voenno-med zhurn* 2005; 327: 10: 401. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гучев Игорь Анатольевич — к.м.н., член правления Альянса клинических фармакологов и микробиологов, Москва

Клочков Олег Иванович — д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Воронцовская больница ДЗМ», Москва

Синопальников Александр Игоревич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава РФ