

# Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций нижних дыхательных путей у взрослых без иммуносупрессии

И. А. ГУЧЕВ

## Vaccinal Prevention of Lower Respiratory Tract Pneumococcal Disease in Adults Without Immunosuppression

I. A. GUCHEV

Внебольничная пневмония (ВП) по-прежнему остается одной из ведущих проблем мирового здравоохранения. Пневмококковая инфекция возглавляет перечень заболеваний, которые можно предотвратить вакцинацией, ответственных за наибольшее число смертей во всем мире как у детей, так и у взрослых. Для профилактики пневмококковых инфекций и ВП у взрослых 18 лет и старше широко применяют 2 препарата — неконъюгированную полисахаридную вакцину ППВ-23 и конъюгированную 13-валентную пневмококковую вакцину ПКВ-13. В данном обзоре рассмотрены результаты ряда исследований и мета-анализов эффективности ППВ-23 и ПКВ-13 как средств профилактики инвазивных инфекций и неинвазивных ВП у взрослых без нарушений функций иммунной системы. Учитывая неопределённость результатов мета-анализов и отсутствие убедительных доказательств эффективности ППВ-23 как эффективного средства профилактики ВП у лиц с хронической патологией, не связанной с нарушением иммунитета, всё больше стран переходят на сочетанное применение ПКВ-13 и ППВ-23 с приоритетным применением конъюгированной вакцины для реализации программ по иммунизации лиц групп риска и старшего возраста. В условиях, когда в РФ массовая кампания по иммунизации детей первых лет жизни с применением ПКВ-13 только началась, ожидать актуализации дополнительных серотипов пневмококка, не включённых в состав конъюгированной вакцины преждевременно, в связи с чем риско-возрастная стратегия вакцинации взрослых должна быть основана на приоритетном применении ПКВ-13.

*Ключевые слова:* внебольничная пневмония, пневмококковая инфекция, вакцинация, пневмококковая конъюгированная вакцина, пневмококковая полисахаридная вакцина.

Community-acquired pneumonia (CAP) remains one of the major healthcare problems globally. Pneumococcal disease is the leading cause of deaths among vaccine preventable diseases in children and adults. Plain polysaccharide vaccine PPSV-23 and conjugated pneumococcal polysaccharide vaccine PCV-13 are widely used to prevent pneumococcal disease and CAP in adults without immunosuppression. The review concerns the results of trials and meta-analysis of PPSV-23 and PCV-13 effectiveness in invasive pneumococcal disease (IPD) and CAP prevention in immunocompetent adults. More and more expert immunization committees in different countries are taking into consideration uncertain effectiveness of PPSV-23 in CAP prevention in immunocompetent adults, and recommend the PCV-13 priority use for mass immunization campaigns in high-risk groups and elder population. Since the Russian Federation has started the PCV-13 vaccination campaign for early childhood only at the end of 2014, the anticipated serotype replacement should not be taken into consideration at the moment across all the age groups, and therefore the risk and age based approach to adult vaccination should be used with the PCV-13 priority.

*Key words:* community-acquired pneumonia, pneumococcal disease, vaccination, pneumococcal conjugate vaccine, pneumococcal polysaccharide vaccine.

*«Эпоха тысячелетнего преобладания лечебной медицины завершается и наступает эра профилактической медицины»*

*Sigerist HE. Socialized Medicine in the Soviet Union, New York, NY: W. W. Norton; 1937)*

Внебольничная пневмония (ВП), в том числе осложнённая инвазией пневмококка (ИПИ), вносит существенный вклад в структуру инфекционной и общей заболеваемости.

© И. А. Гучев, 2016

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, Нагатинская ул., д. 3а. Редакция журнала «Антибиотики и химиотерапия»

Данные зарубежных стран указывают на заболеваемость ВП среди взрослых на уровне не менее, чем 5—10 случаев на 1000 лиц взрослого населения [1]. При экстраполяции на РФ ежегодный уровень заболеваемости составляет более 1,5 млн человек, из которых примерно 400 тыс подлежат госпитализации. Кроме того, у 40 тыс пациентов развитие ВП завершается летальным исходом [2]. Особенно актуальна проблема ВП для организованных военных коллективов, где показатель заболеваемости достигает 49—200‰ [3—5].

*Streptococcus pneumoniae* — основной возбудитель ВП и её осложнений. Вирулентность, склон-

ность к инвазии и рост устойчивости к антибактериальным препаратам (АМП) требуют периодического пересмотра подходов к терапии и профилактике заболеваний, вызванных данным микроорганизмом. В XXI веке, когда распространение устойчивых к АМП возбудителей приобрело высокую значимость, а новых АМП практически не появляется, важное значение приобретают превентивные меры, в частности иммунопрофилактика. С этой целью используют два типа пневмококковых вакцин: неконъюгированные (ППВ) и конъюгированные (ПКВ). Клинические и эпидемиологические исследования, иммунологические свойства препаратов свидетельствуют об очевидном преимуществе последних.

Сравнению различных противопневмококковых вакцин как средств профилактики ВП и ИПИ у лиц без врождённой или приобретённой иммуносупрессии посвящён настоящий обзор.

### Этиология инфекций нижних дыхательных путей

**Внебольничная пневмония.** Исследования, проводимые в течение многих лет неизменно свидетельствуют о ведущей роли пневмококка как возбудителя бактериальных ВП. Пневмококк и *Streptococcus pyogenes*, реже *Staphylococcus aureus* являются основной причиной летальных исходов при ВП на фоне гриппа. Изучение этиологии ВП у взрослого населения в РФ определило роль пневмококковой ВП на уровне 20%; показатель возростал до 26% у лиц с тяжёлым течением заболевания и до 38% при ВП, завершившейся летальным исходом [6]. Заслуживает внимания работа Н. В. Иванчик и др., изучившими 57 патологоанатомических случаев ВП [7]. Основными возбудителями фатальных ВП являлись *Klebsiella pneumoniae* (31%), *Staphylococcus aureus* (29%), *S. pneumoniae* (13%) и *Haemophilus influenzae* (11%); средний возраст умерших (65% мужчины) —  $51,1 \pm 14,5$  лет.

Преобладание пневмококка (12—85%) у взрослых пациентов с ВП подтверждено в мета-анализах, проведённых М. А. Said и соавт. [8], М. Н. Rozenbaum и соавт. [1] и в обзоре литературы А. Тоггес и соавт. [9]. Высока роль проведённых микроорганизма и у военнослужащих РФ, где, во время вспышек ВП, он выявлялся в 35% случаев [5, 10]. Особое значение инфекция, в том числе инвазивная пневмококковая (ИПИ) ВП приобретает у лиц пожилого возраста [11, 12], а также при наличии двух и более хронических заболеваний [13].

### Иммунопрофилактика

В Российской Федерации заявление о новой политике в сфере профилактики пневмококко-

вых инфекций озвучено 26.04.14 г., когда вакцинация детей первых лет жизни была введена в Национальный календарь профилактических прививок. Также пневмококковая вакцинация детей 2—5 лет, взрослых из групп риска и лиц, подлежащих призыву на военную службу, была включена в Календарь прививок по эпидемическим показаниям, а в 2015 г. и опубликованы Федеральные клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции» [14].

**Иммуногенность пневмококковых вакцин.** Антигены 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины являются Т-независимыми и способны напрямую активировать В-лимфоциты. В результате формируется разной продолжительности и степени выраженности серотип-специфичный гуморальный иммунный ответ, преимущественно за счёт низкоафинного IgG2 [15, 16].

13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина обеспечивает опосредованную активацию В-лимфоцитов через антиген-презентирующие клетки и Т-клеточное звено с участием хелперных клеток. В ходе Т-опосредованной дифференцировки В-лимфоцитов синтезируются антитела IgG1 и IgG3 с более высокой афинностью, чем IgG2. Благодаря активации такого механизма иммунного ответа обеспечивается эффективная защита пациентов с сопутствующей патологией [17—19].

**Серотипы пневмококка и их значение для разработки и обоснования муниципальных программ иммунизации.** Одной из основ разработки программ вакцинации является оценка соответствия состава вакцин серотипам, преобладающим среди целевых групп населения на конкретной территории.

Изучение циркулирующих в РФ серотипов *S. pneumoniae* проводится с начала XXI века, главным образом среди детей и военнослужащих по призыву. В работах авторских коллективов, определивших распространение серотипов (СТ) во взрослой популяции, показано, что наиболее характерными СТ являются, в порядке убывания: 19A/F, 3, 23F, 6, 14 и 23A [20–24]. Значительно реже (<5%) встречаются 9V/A, 10A и 15F [21]. Ситуация не меняется и при рассмотрении по регионам. Так, для Среднего Урала актуальны СТ 3 (15%), 6A/B/C (26%), 15A/F (18%), 19A (15%), 19F (18%) [23], для Дальневосточного региона — 19F, 3, 6A, 9V, 14, 15B/C, 18C и 23F [20]. Различия между 13- и 23-валентными вакцинами по степени «перекрытия» преобладающих клинических серотипов, как правило, не превышает 5% [20, 21, 25—27]. Из этого следует исходить при решении вопроса о выборе иммунобиологического препарата.

Можно ли полагаться на российские исследования или незначительное различие между

вакцинами всего лишь ошибка малых выборок? Для разрешения вопроса приведём данные южнокорейских исследователей, полученные при анализе СТ пневмококка, выделенных у 919 пациентов с ВП, как бактериемической (2%), так и небактериемической<sup>1</sup> [28]. По сравнению с ПКВ-13, ППВ-23 обеспечила незначимое — 3% преимущество.

До внедрения массовой иммунизации детей с применением ПКВ-13 в Испании перевес в пользу ППВ-23 при ИПИ у лиц старше 65 лет составлял 6% (63% vs. 69%) [29, 30]. Если же средний возраст пациентов превышал 70 лет, перевес в пользу ППВ-23 достиг 20%. Однако незначительное количество выделенных изолятов (28 инвазивных и респираторных штаммов) не позволяет достоверно судить о существенном различии [31].

**Резистентность, инвазивный потенциал и связь серотипов с тяжестью клинических проявлений.** Касаясь вопросов резистентности, следует отметить, что наиболее часто данный феномен встречается среди входящих в состав вакцин СТ 19А, 19F, 14 и 6. Подобная картина, по крайней мере, отмечена в детской популяции и соответствует международным данным, определившим 6А, 6В, 9V, 14, 15А, 19А, 19F и 23F как основные, резистентные к АМП, серотипы [25]. Согласно данным, полученным в странах с длительным опытом иммунизации ПКВ и ППВ, только применение ПКВ, но не ППВ, обеспечивает сокращение ИПИ, вызванных антибиотикоустойчивыми пневмококками [32, 33]. Более того, массовая иммунизация ПКВ способна обеспечить снижение потребления АМП — фактора риска селекции резистентных стрептококков [34].

Рассматривая проблему инвазивных инфекций, следует подчеркнуть отсутствие безусловного равенства между инвазивным потенциалом и тяжестью инфекционного процесса. Показано, что риск тяжёлого течения и осложнений при пневмококковой инфекции характерен для СТ 1, 3 и 19А [35]. В частности, с распространённым в РФ СТ 3 чаще всего связано развитие тяжёлой ВП, эмпиемы плевры и септического шока [25, 26, 36, 37]. Ассоциация серотипов 3, 6А/В, 9N и 19F с летальными исходами выявлена и в мета-анализе 2010 г. С другой стороны, такие СТ, как 1, 7F и 8, определяли благоприятный прогноз при ИПИ [38].

Благодаря эффекту коллективной защиты, достигаемому при высоком уровне охвата новорождённых, у взрослого населения происходит

частичная элиминация вакцинных СТ, по некоторым наблюдениям и проблемного СТ 3 [39—41]. Значимое замещение не-ПКВ-13 СТ происходят не ранее, чем через три года после начала массовой иммунизации детей [42]. На этом фоне отмечен прирост менее инвазивных СТ [43—45], как правило, не вызывающих серьёзных осложнений [41, 45, 46].

**Клинические показатели оценки эффективности вакцин.** Эффективность вакцинации у взрослых оценивается по ряду конечных клинико-эпидемиологических показателей. К ним относится потенциал вакцин в отношении:

1. Профилактики назофарингеального носительства (НФН) у детей и особых категорий взрослых (включая военнослужащих).

2. Предотвращения развития ИПИ.

3. Предотвращения развития неинвазивных инфекций.

4. Защиты лиц с хронической сопутствующей патологией.

Такие лабораторные показатели, как индуцированный синтез серотип-специфичных антител и их опсонизирующая активность, являются суррогатными маркерами эффективности, не всегда отражающими реальный защитный потенциал вакцин.

**Профилактика назофарингеального носительства и коллективная защита.** Формирование коллективной защиты через уменьшение частоты НФН является свойством исключительно конъюгированных вакцин. Это преимущество, учитывая патогенетическую роль НФН в формировании ИДП, актуально в группах, для которых характерен повышенный риск пневмококковых инфекций. Для предотвращения НФН необходима антигенная стимуляция CD4+ Th17 лимфоцитов, обеспечивающих фагоцитарный клеточный ответ [47—49]. Оценивая последствия снижения плотности НФН вирулентных СТ, следует учитывать высокую степень ассоциации НФН с тяжёлыми осложнениями гриппа А/Н1N1 [50]. Данный факт предполагает возможность сокращения осложнений при снижении плотности НФН.

### **Профилактика инвазивной пневмококковой инфекции**

Инвазивная пневмококковая инфекция наиболее часто встречается у лиц пожилого возраста, пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией и лиц с иммуносупрессивными состояниями.

**ПКВ-13.** Для изучения эффективности вакцины у лиц пожилого возраста (65 лет и старше) с

<sup>1</sup> Ретроспективный анализ госпитализаций 2007—2011 гг. При низкой 2% частоте ИПИ 30-суточная летальность не отличалась от традиционно констатируемых 11%.

хронической патологией было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование CAPiTA с участием свыше 84 тыс. добровольцев. Исследование проводили в Нидерландах, исходя из следующих соображений:

1) электронная документация на пациентов позволяла быстро отслеживать;

2) не проводили массовых кампаний по вакцинации;

3) рутинно не применялась ППВ23 [51–53].

Было доказано, что ПКВ-13 обеспечивает снижение частоты ИПИ, вызванных вакцинным штаммом *S.pneumoniae*, на 75%. Эффект не снижается при хронической патологии, но, возможно, изменяется при иммуносупрессии. Не выявлено влияния ПКВ-13 на общую летальность. Эффективность ПКВ оценена также в мета-анализе Н. Ewald [54], ответившего на вопрос: «эффективна ли ПКВ как средство снижения летальности, профилактики ИПИ, ВП и ОСО вне зависимости от возраста, иммунного статуса и страны исследования». Согласно расчёту, конъюгированные вакцины оказали существенное и достоверное влияние на сокращение частоты ИПИ (ОШ 0,43 [95% ДИ 0,36–0,51]), причём в большей мере ИПИ, вызванных вакцинным серотипом (ОШ 0,27 [0,22–0,34]).

**ППВ-23.** В последние 7 лет было выполнено несколько мета-анализов, задача которых заключалась в ответе на вопросы:

1) снижает ли ППВ-23 риск развития ИПИ;

2) снижает ли ППВ-23 риск развития неинвазивной ВП, в том числе вызванной включёнными в препарат серотипами пневмококка;

3) снижает ли ППВ-23 летальность при ВП любой этиологии.

В работах авторских коллективов S. Moberley [55], С. Cadeddu [56] и А. Huss [57] был сделан вывод об эффективности вакцины как средства профилактики ИПИ у лиц без нарушений функций иммунной системы. В мета-анализе S. Moberley и соавт. [55], включившем 18 рандомизированных контролируемых (РКИ) ( $n=64\ 852$ ) и 7 нерандомизированных ( $n=62\ 294$ ) исследований риск ИПИ был значительно ниже у вакцинированных (ОР 0,26 [95% ДИ 0,14–0,45]). Авторами подчёркнуто, что иммунизация ППВ, как и ПКВ-13, не приводит к снижению общей летальности. Также заявлено о невысокой эффективности ППВ как средства профилактики ИПИ у лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями.

Если касаться части мета-анализа, оценившей нерандомизированные исследования, то можно отметить двукратное сокращение ИПИ (ОР 0,48 [95% ДИ 0,37–0,61],  $I^2 = 31\%$ ). По таким показателям, как вызванная включёнными в вак-

цину серотипами небактериемическая пневмококковая ВП, ИПИ и бактериемическая пневмококковая ВП, продемонстрирована 73, 82 и 87% эффективность. Сравнимая с продемонстрированной в исследовании CAPiTA эффективностью ПКВ-13, эффективность ППВ-23 показана также в мета-анализе Н. Kraicer-Melamed и соавт. [58]. На основании 6 исследований «хорошего» качества (3 — когортные, 3 — случай-контроль) ППВ-23 у лиц старше 65 лет обеспечивает 60% защиту от ИПИ, вызванной любым серотипом пневмококка — 58% [95% ДИ: 23–77%] и 62% [95% ДИ: 36–77%] соответственно. Для сравнения, в исследовании CAPiTA эффективность ПКВ-13 по данному показателю, но не только у лиц без сопутствующей патологии как это характерно для ППВ-23, составила 48,5% [95% ДИ: 20,9–67,0%]. Данная 10% разница, скорее всего, является отражением различий между циркулирующими в различных странах серотипами пневмококка.

Данные о сокращении частоты ИПИ в краткосрочной перспективе также приводятся в исследовании SARAMIS, включившем 27 204 лиц старше 65 лет, проживающих в Южной Каталонии (Испания) [59]. Коэффициент риска (hazard ratio) бактериемической пневмококковой ВП составил 0,38 [95% ДИ 0,09–1,68]. Более выраженный профилактический эффект наблюдался у женщин.

В 2016 г. стали доступны результаты долгосрочного наблюдения за взрослыми, привитыми ППВ в Великобритании — стране, широко использующей вакцинацию детей ПКВ. Здесь программа иммунизации детей первых 2 лет жизни ПКВ-7 была начата в 2002 г., достигла 75% охвата в 2007 г. и 98% — в 2009 г. Охват пожилого населения ППВ-23 в 2007–2009 гг. составлял 70%. В то же время, ПКВ у взрослых в данной стране практически не используется в связи с высокой стоимостью. Оценивая результаты, J. Elston и соавт. отмечают недостоверный — с 40 до 45% прирост ИПИ и достоверный прирост госпитализаций с ВП у лиц старше 65 лет [60], что, кстати, отчасти противоречит данным раннего исследования [61]. Вскоре после начала массовой иммунизации новорождённых в 2006 г. среди детей и взрослых наблюдалось сокращение ИПИ, вызванных ПКВ-7 серотипами (с 52 до 12%). Одновременно зафиксирован прирост ИПИ, ассоциированных с ППВ-23 (с 39 до 69%,  $p<0,05$ ) и невакцинными серотипами (с 9 до 19%,  $p=0,26$ ). В итоге эффективность ППВ-23 определена как недостоверная, составив 15% (95% ДИ от -4,6 до 31%). Не подтверждена эффективность ППВ-23 и в плане предотвращения ВП. Проанализировав аналогичный временной период, N. Andrews с соавт. констатировали сокращение риска ИПИ только в первые два года после иммунизации [62]. В последующем, с 3-го

по 5-й год, защитное действие постепенно исчезало, в отличие от сохраняющегося более 4 лет стабильного эффекта ПКВ-13 [53].

### Профилактика неинвазивных пневмококковых инфекций

В отличие от ИПИ, где уровень защиты определяется сывороточной концентрацией антител, предотвращение неинвазивных инфекций не столь очевидно коррелирует с указанным показателем. Эрадикация бактерий, локализованных на поверхности эпителия, в большей степени определяется активностью фагоцитов (нейтрофилов и мононуклеаров, альвеолярных макрофагов), стимулируемых посредством Т-клеточного звена иммунитета. Локальный иммунный ответ (иммунитет слизистых оболочек), необходимый для «защиты» от колонизации и инвазии пневмококка, ППВ-23 в достаточной мере не индуцируется.

**ПКВ-13.** Потенциал предотвращения неинвазивной ВП отражен в исследовании CAPiTA [51–53]. Вакцинация ПКВ-13 на 46% снизила риск ВП, вызванной включенными в состав вакцины серотипами (NNV для предотвращения 1 случая ВП, вызванной вакцинным СТ = 634; 95% ДИ 386 — 1675 [63]). Эффект наблюдался также при сопутствующей хронической патологии без выраженной иммуносупрессии [52]. С другой стороны, ПКВ-13 не влияла на развитие как ВП любой этиологии (95% ДИ от -5,1% до 14,2%;  $p=0,32$ ), так и неинвазивной пневмококковой ВП, вызванной любыми серотипами пневмококка (95% ДИ от -5,7% до 45,8%;  $p=0,11$ ). Не было отмечено также эффекта снижения общей летальности. В противоположность исследованию CAPiTA, мета-анализ Н. Ewald [54] продемонстрировал достоверное — 7% сокращение «всех случаев ВП» (ОР 0,93 [0,89–0,97]), в том числе «любой пневмококковой ВП» на 22% (ОР 0,78 [0,62–0,97]).

**ППВ-23.** В ряде современных руководств по иммунизации, а также в инструкции по медицинскому применению ППВ-23 рекомендована как средство профилактики ИПИ у лиц с сопутствующей патологией, а также у лиц старше 50–65 лет (в зависимости от решения локальных советов по иммунизации и только после введения ПКВ-13). В то же время, организаторов здравоохранения и практикующих врачей интересует потенциал вакцины в плане профилактики неинвазивной пневмококковой ВП.

Большинство проспективных исследований и мета-анализов ставят под сомнение целесообразность применения ППВ-23 для решения последней цели в развитых странах [55–57]. В частности, мета-анализ S. Moberley [55], хотя и указывает на возможность положительного эффекта (эффективность в отношении ВП, вызванной вакцин-

ным серотипом составляет 73%), однако подчеркивает, что эффект наблюдался исключительно в ретроспективных исследованиях, выполненных в развивающихся странах с низким уровнем жизни и высоким, не характерным для развитых стран, уровнем заболеваемости ВП.

Отсутствие защитного эффекта ППВ-23 у лиц старше 60 лет было продемонстрировано в мета-анализе 6 РКИ, 4 из которых оценивали шанс развития пневмококковой ВП [64]. Авторами констатирована крайне высокая гетерогенность исследований ( $I^2 = 78\%$ ,  $p = 0,004$ ) за счёт выпадающего исследования Т. Maгууама и соавт. [65]. Данный показатель (гетерогенность), как известно, препятствует переносу выводов на общую популяцию [64]. В связи с этим, был выполнен субанализ гомогенных групп, подтвердивший, что ППВ-23 [66] не может рассматриваться как вмешательство, способствующее сокращению риска пневмококковой ВП. Примерно такие же выводы были получены при оценке текста мета-анализа семи проспективных исследований ( $n=1566010$ , включены лица старше 19 лет с сопутствующей патологией, лица старше 65 лет без иммуносупрессии и здоровые военнослужащие) [67]. Согласно субанализу 3 из 7 исследований ( $n=2293$ ), ППВ-23 достоверно (ОР 0,54 [0,18–1,65  $p=0,01$ ]) сокращает риск развития пневмококковой ВП. Однако широкий доверительный интервал и крайне высокая гетерогенность ( $I^2 = 77\%$ ) исследований делает представленный вывод о положительном влиянии ППВ-23 мало убедительным.

Потенциал ППВ-23 как средства профилактики неинвазивной ВП изучен в работах, не нашедших отражения в мета-анализах. В частности, Т. L. Wiemken и соавт. оценили итоги вакцинации лиц старше 65 лет [68]. Основной точкой интереса являлось влияние препарата на риск госпитализации с диагнозом «пневмококковая ВП». На выборке из 2688 госпитализированных с ВП пациентов показана 37% [95% ДИ 10–55%] эффективность вакцины. Не распространяющийся на мужчин (34% [95% ДИ от -1 до 57%],  $p=0,06$ ) профилактический эффект был обусловлен исключительно женской группой (68% [95% ДИ 40–83%],  $p=0,001$ ). Следует вспомнить, что последняя значительно лучше «отвечает» синтезом антител на антигенную стимуляцию [69].

Анализируя цитируемую работу, попробуем выявить особенности, позволяющие определить причину положительного результата. В частности, у 35% пациентов, госпитализированных с пневмококковой пневмонией, была выявлена инвазивная ВП, при которой профилактический эффект ППВ-23 довольно высок. Во внимание следует принимать еще одну особенность исследования [68]. Согласно анамнезу, у мужчин чаще, чем среди женщин, выявлялись ХОБЛ и заболе-

вания почек с ХПН. В то же время известно, что сочетание двух и более хронических заболеваний (перечисленных выше, а также сердечной недостаточности, курения, ожирения и сахарного диабета) является не менее значимым, чем иммуносупрессия, фактором риска ИПИ и пневмококковой ВП, особенно у лиц пожилого возраста [13, 70]. Таким образом, отсутствие эффекта в группе мужчин поддерживает выводы мета-анализов и обзоров [55–58], указывающих на сомнительный потенциал ППВ-23 у пожилых лиц мужского пола с сопутствующей патологией.

Профилактический эффект ППВ-23 был продемонстрирован в рамках испанского исследования SARAHIS [59]. При субанализе выделенных из исследуемой популяции лиц коэффициент риска развития небактериальной пневмококковой ВП составил 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]. Наиболее выраженный эффект по показателю «госпитализация с пневмококковой ВП» был отмечен среди женщин. Выявленный широкий диапазон доверительных интервалов, как известно, снижает возможность переноса результата на популяцию. Важно отметить и то, что при первичном анализе привитой когорты влияние ППВ-23 на частоту развития бактериальной и небактериальной пневмококковой пневмонии не было подтверждено. Не установлено и влияния вакцины на риск развития любой ВП, а также на летальность как при ВП, так и по любой причине.

И наконец, подтверждение незначительного потенциала ППВ-23, равно как и ПКВ-13, получено в мета-анализе H.Kraicer-Melamed и соавт. [58]. Доказано отсутствие влияния вакцин на развитие у пожилых ВП, вызванной «любым возбудителем». В то же время, следует учитывать возможный факт влияния вакцин, в частности ППВ-23, на сокращение случаев тяжёлой ВП, как известно, часто вызванной включёнными в рассматриваемые вакцины высоковирулентными, инвазивными и резистентными к АМП серотипами *S.pneumoniae* [61].

### Организационные выводы

Неопределённость относительно эффективности ППВ-23 на фоне выявленных и достоверно подтверждённых преимуществ ПКВ-13 оказала влияние на принятие экспертных решений о вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции. Консультативный комитет по иммунизации США (ACIP), продолжая поддерживать

применение ППВ-23, объясняет это дополнительным (+38%), перекрытием циркулирующих на территории США серотипов, отсутствующих в ПКВ-13 [41, 71, 72]. Однако ACIP, в отличие от британских экспертов [73], не раскрывает важный аспект, касающийся экономической составляющей.

Известно, что в США и Великобритании, в отличие от РФ, разница в стоимости вакцин существенна<sup>2</sup>. Вероятно это различие и способствовало сохранению позиций ППВ-23 в США и ряде других стран. Однозначно сыграла свою роль и потребность в дополнительном перекрытии циркулирующих СТ, не включённых в состав ПКВ-13, что обусловлено успехом массовых кампаний по вакцинации детей с применением ПКВ-7 и затем ПКВ-13 с 2000 года (в США).

Противоречивость получаемых результатов не могла не повлечь за собой пересмотра тактики вакцинации в развитых странах. Решением российских [14], южнокорейских [74], американских [71], бельгийских [75], датских [76], люксембургских [77], португальских [78] и других экспертов [66] вакцинация ПКВ-13 рассматривается как обязательная у лиц старше 50–65 лет. В таких странах, как Россия [14], Австрия [79], Дания [76], Люксембург [77] и Южная Корея [43] рекомендована первичная иммунизация ПКВ-13 у детей и лиц с 18 до 50–65 лет, имеющих сопутствующую патологию (рисково-возрастная стратегия), в том числе хронические заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарный диабет.

Согласно современному подходу, введение ПКВ-13 должно всегда предшествовать применению ППВ-23 [14, 71, 72, 80]. С целью безопасного достижения эффекта бустеризации, после применения ПКВ-13 введение ППВ-23 следует проводить не ранее чем через 1 год — 5 лет (от 8 нед в группе высокого риска в случае острой необходимости защиты от ИПИ, вызванных дополнительными серотипами). Предложение о дополнительной ревакцинации ППВ-23 отражает характерную для США ситуацию, связанную с длительным применением ПКВ и распространением замещающих серотипов [41, 72]. Однако и в этом случае, вероятно, не следует ожидать снижения частоты ИПИ, вызванных специфичными только для ППВ-23 СТ [40, 60].

И наконец, переход на «рисковую» вакцинацию с приоритетом ПКВ-13 предложен в рекомендациях европейских экспертов [81]. По их мнению, лицам до 65 лет, имеющим сопутствующую патологию (группа риска и группа высокого

<sup>2</sup> Контрактная стоимость 1 дозы ПКВ-13 для госзакупок/частного сектора в США — \$96,13/\$159,57. Стоимость ППВ — 23 \$26,15/\$78,90 (<http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/>). В РФ контрактная стоимость закупки ПКВ-13, согласно результатам состоявшихся аукционов, чаще ниже стоимости ППВ-23.

риска), рекомендована первичная иммунизация ПКВ-13 с «возможной» ревакцинацией ППВ-23. Аналогичный подход предложен для лиц пожилого возраста, где введение ППВ-23 не может предшествовать иммунизации ПКВ-13. В цитируемом документе не отвергается возможность первичной иммунизации ППВ-23, но только в случае отсутствия ПКВ-13. В подобной ситуации ППВ-23 применяется в 2 ситуациях: 1) у лиц старше 75 лет, 2) у пациентов 65–75 лет, входящих в группу высокого риска по развитию ИПИ.

## Заключение

Оценивая возможность профилактики пневмококковой инфекции у лиц старше 18 лет, необходимо отметить более высокий защитный потенциал конъюгированных вакцин. Стимуляция иммунитета по Т-зависимому пути с формированием иммунологической памяти, доказанный эффект коллективной защиты, сокращение частоты ИПИ и неинвазивных пневмококковых инфекций, снижение риска инфекции, вызванной устойчивым к АМП серотипом пневмококка, а также потенциал сокращения потребления АМП [34], подтверждает преимущество ПКВ-13.

Сегодня целесообразно сконцентрировать ресурсы на наиболее важном направлении — иммунизации пациентов с двумя и более хроническими заболеваниями, в первую очередь лиц старше 50 лет, для которых характерно значительное повышение заболеваемости и летальности на фоне ВП. Следует достичь > 60% охвата ПКВ-13 лиц старше 65 лет, поскольку в дальнейшем роль ПКВ-13 серотипов, вероятно, будет постепенно сокращаться при условии успешной реализации национальной программы вакцинопрофилактики у детей в РФ [72, 81]. Так же актуален переход на иммунизацию ПКВ-13 у призывного контингента, в меньшей степени подверженного развитию ИПИ, но в большей — неинвазивных пневмококковых инфекций и, в первую очередь, пневмоний.

Таким образом, основой иммунизации является ПКВ-13. Через год и более у лиц с мультиморбидностью и старше 65 лет целесообразна дополнительная вакцинация ППВ-23. Введение «рисково-возрастного» подхода является прагматичным шагом, учитывающим баланс между финансовыми возможностями и необходимостью обеспечения качественной и своевременной профилактикой максимального числа граждан РФ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rozenbaum M.H., Pechlivanoglou P., van der Werf T.S., Lo-Ten-Foe J.R., Postma M.J., Hak E. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32 (3): 305–316. doi: 10.1007/s10096-012-1778-4. PubMed PMID: 23242464.
2. Chuchalin A.G. Pneumonia: the urgent problem of 21st century medicine. *Ter Arkh* 2016; 88 (3): 4–12. PubMed PMID: 27191017.
3. 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. PubMed PMID: 15095213.
4. Николенко Е.Е. Внебольничные пневмонии у военнослужащих: проблемы и пути их решения. *Здоровье. Мед экол. Наука* 2015; 59 (1): 66–69. / Nikolenko E.E. Vnebol'nichnye pnevmonii u voennosluzhashih: problemy i puti ih resheniya. *Zdorov'e. Med jekol. Nauka* 2015; 59 (1): 66–69. [in Russian]
5. Жоголев С.Д., Огарков П.И., Жоголев К.Д., Иванников Ю.Г., Шипицын К.С., Колесников В.В. et al. Эпидемиология и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих. *Военно-мед журн* 2013; 334 (11): 55–60. / Zhogolev S.D., Ogarkov P.I., Zhogolev K.D., Ivannikov Ju.G., Shipitsyn K.S., Kolesnikov V.V. et al. Jepidemiologija i profilaktika vnebol'nichnoi pnevmonii u voennosluzhashih. *Voенно-мед zhurn* 2013; 334 (11): 55–60. [in Russian]
6. Биличенко Т.Н., Аргунова А.Н., Антонова О.А., Соловьев К.И., Гладин С.А., Никитина Н.Н. др. Частота пневмококковой пневмонии у взрослых больных терапевтических стационаров на трех территориях Российской Федерации. *Пульмонология* 2013; 4: 29–36. / Bilichenko T.N., Argunova A.N., Antonova O.A., Solov'ev K.I., Gladin S.A., Nikitina N.N. dr. Chastota pnevmokokkovoј pnevmonii u vzroslyh bol'nyh terapevticheskikh stacionarov na treh territorijah Rossijskoј Federacii. *Pul'monologija* 2013; 4: 29–36. [in Russian]
7. Иванчик Н.В., Козлов С.Н., Рачина С.А., Кречикова О.И., Синятникова Т.М. Антибиотикорезистентность возбудителей фатальных внебольничных пневмоний у взрослых. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2008; 10 (4): 368–80. / Ivanchik N.V., Kozlov S.N., Rachina S.A., Krechikova O.I., Sinjatnikova T.M. Antibiotikorezistentnost' vozбудitelei fatal'nyh vnebol'nichnyh pnevmonii u vzroslyh. *Klin mikrobiol antimikrob himioter* 2008; 10 (4): 368–80. [in Russian]
8. Said M.A., Johnson H.L., Nonyane B.A., Deloria-Knoll M., O'Brien K.L., Team A.A.P.B.S. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0060273. PubMed PMID: 23565216; PubMed Central PMCID: PMC3615022.
9. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E., Viegi G., Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33 (7): 1065–1079. doi: 10.1007/s10096-014-2067-1. PubMed PMID: 24532008; PubMed Central PMCID: PMC4042014.
10. 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. doi: 10.1086/429919. PubMed PMID: 15889358.
11. Bruns A.H., Oosterheert J.J., Cucciolillo M.C., El Moussaoui R., Groenwold R.H., Prins J.M. et al. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (5): 763–768. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03296.x. PubMed PMID: 20807226.
12. Montull B., Menendez R., Torres A., Reyes S., Mendez R., Zalacain R. et al. Predictors of severe sepsis among patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *PLoS ONE* 2016; 11 (1): e0145929. doi: 10.1371/journal.pone.0145929. PubMed PMID: 26727202; PubMed Central PMCID: PMC4699794.
13. Pelton S.I., Shea K.M., Weycker D., Farkouh R.A., Stratton D.R., Edelsberg J. Rethinking risk for pneumococcal disease in adults: the role of risk stacking. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2 (1): ofv020. doi: 10.1093/ofid/ofv020. PubMed PMID: 26034770; PubMed Central PMCID: PMC4438900.
14. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации. М.: 2015; 24. Доступно на URL: <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/klinicheskie-rekomendatsii-po-vaksinoprofilaktike-pnevmokokkovoy-infektsii>. / Vakcinoprofilaktika pnevmokokkovoј infekcii. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. М.: 2015; 24. Dostupno na URL: <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/klinicheskie-rekomendatsii-po-vaksinoprofilaktike-pnevmokokkovoy-infektsii>. [in Russian]
15. Aliberti S., Mantero M., Mirsaedi M., Blasi F. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: Suppl 5: 52–58. doi: 10.1111/1469-0691.12518. PubMed PMID: 24410778; PubMed Central PMCID: PMC4473770.
16. van der Poll T., Opal S.M. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet* 2009; 374 (9700): 1543–56. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61114-4. PubMed PMID: 19880020.

17. Criner G.J., Bourbeau J., Diekemper R.L., Ouellette D.R., Goodridge D., Hernandez P. et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2015; 147 (4): 894–942. doi: 10.1378/chest.14-1676. PubMed PMID: 25321320; PubMed Central PMCID: PMC4388124.
18. Dransfield M.T., Hamden S., Burton R.L., Albert R.K., Bailey W.C., Casaburi R. et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (5): e35–44. doi: 10.1093/cid/cis513. PubMed PMID: 22652582; PubMed Central PMCID: PMC3491850.
19. Dransfield M.T., Nahm M.H., Han M.K., Hamden S., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009; 180 (6): 499–505. doi: 10.1164/rccm.200903-0488OC. PubMed PMID: 19556517; PubMed Central PMCID: PMC2742743.
20. Мартынова А.В., Балабанова Л.А., Чулакова О.А. Мультилокусное сиквенстипирование штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у пациентов пожилого возраста с внебольничными пневмониями. *Бюлл сибир мед* 2014; 13 (3): 40–405. / Martynova A.V., Balabanova L.A., Chulakova O.A. Mul'tilokusnoe sikenstipirovanie shtammov *Streptococcus pneumoniae*, vydelennyh u pacientov pozhilogo vozrasta s vnebol'nichnymi pnevmonijami. *Bjull sibir med* 2014; 13 (3): 40–405. [in Russian]
21. Лобзин Ю., Сидоренко С., Харит С., Беланов С., Волкова М., Гостев В. et al. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающие ведущие ологические формы пневмококковых инфекций. *Журн инфектол* 2013; 5 (4): 35–41. / Lobzin Ju., Sidorenko S., Harit S., Belanov S., Volkova M., Gostev V. et al. Serotipy *Streptococcus pneumoniae*, vyzyvajushhie vedushhie ologichneskie formy pnevmokokkovykh infekcij. *Zhurn infektol* 2013; 5 (4): 35–41. [in Russian]
22. Фельдблюм И.В., Семериков В.В., Голоднова С.О., Николенко В.В., Захарова Ю.А., Воробьева Н.Н. Результаты серотипирования штаммов *S.pneumoniae*, циркулирующих на территории г. Перми. *Здоровье семьи — 21 Век* [Internet]. 2013 Апрель 06, 2016; 2(2):[194–203 pp.]. Available from: <http://www.fh-21.perm.ru/download/2013-2-15.pdf>. / Fel'dbljum I.V., Semerikov V.V., Golodnova S.O., Nikolenko V.V., Zaharova Ju.A., Vorob'eva N.N. Rezul'taty serotipirovanija shtammov *S.pneumoniae*, cirkulirujushhih na territorii g. Permi. *Zdorov'e sem'i — 21 Vek* [Internet]. 2013 Aprel' 06, 2016; 2(2):[194–203 pp.]. Available from: <http://www.fh-21.perm.ru/download/2013-2-15.pdf>. [in Russian]
23. Николенко В.В., Фельдблюм И.В., Воробьева Н.Н. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, обуславливающие разе внебольничной пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Практ мед* 2014; 7 (83): 40–42. / Nikolenko V.V., Fel'dbljum I.V., Vorobjova N.N. Serotipy *Streptococcus pneumoniae*, обусlovlivajushhie razе vnebol'nichnoj pnevmonii u VICH-inficirovannyh pacientov. *Prakt med* 2014; 7 (83): 40–42. [in Russian]
24. Огарков П.И., Жоголев С.Д. Материалы научной конференции 200-летия Военно-медицинской академии, СПб.: 1999: 223–227. / Ogarkov P.I., Zhogolev S.D. Materialy nauchnoj konferencii 200-letija Voenno-meditsinskoj akademii, SPb.: 1999: 223–227. [in Russian]
25. 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 химотер* 2015; 60 (1-2): 10–8. / 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): 10–8. [in Russian]
26. 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. *Инфекц 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. *Infekc bol immunol immunoter* 2014; 3: 29–33. [in Russian]
27. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O., Lazareva A., Katosova L., Ivanenko A. 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. doi: 10.1016/j.ijid.2013.11.005. PubMed PMID: 24462930.
28. Song J.Y., Nahm M.H., Cheong H.J., Kim W.J. Impact of preceding flu-like illness on the serotype distribution of pneumococcal pneumonia. *PLoS ONE* 2014; 9 (4): e93477. doi: 10.1371/journal.pone.0093477. PubMed PMID: 24691515; PubMed Central PMCID: PMC3972234.
29. Ochoa-Gondar O., Gomez-Bertomeu F., Vila-Corcoles A., Raga X., Aguirre C., Utrera J. et al. [Prevalence of serotypes causing invasive pneumococcal disease in the region of Tarragona, Spain, 2006-2009: vaccine-serotype coverage for the distinct antipneumococcal vaccine formulations]. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28 (1): 29–35. PubMed PMID: 25690142.
30. Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Gomez-Bertomeu F., Raga-Luria X., Group E.S. Invasive pneumococcal disease in Catalonian elderly people, 2002–2009: serotype coverage for different anti-pneumococcal vaccine formulations at the beginning of the new conjugate vaccines era. *Vaccine* 2011; 29 (43): 7430–7434. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.066. PubMed PMID: 21803108.
31. Vila-Corcoles A., Ansa X., Ochoa-Gondar O., Satue E., de Diego C., Rodriguez-Blanco T. et al. Pneumococcal pneumonia in adults 60 years or older: incidence, mortality and prevention. *Med Clin* 2015. doi: 10.1016/j.medcli.2015.09.015. PubMed PMID: 26654560.
32. Tomczyk S., Lynfield R., Schaffner W., Reingold A., Miller L., Petit S. et al. Prevention of antibiotic-nonsusceptible invasive pneumococcal disease with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2016; 62 (9): 1119–1125. doi: 10.1093/cid/ciw067. PubMed PMID: 26908787.
33. Kim L., McGee L., Tomczyk S., Beall B. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in pre- and post-conjugate vaccine eras: a United States perspective. *Clin microbiol rev* 2016; 29 (3): 525–552. doi: 10.1128/CMR.00058-15. PubMed PMID: 27076637.
34. National Vaccine Advisory Committee. A Call for Greater Consideration for the Role of Vaccines in National Strategies to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria: Recommendations from the National Vaccine Advisory Committee: Approved by the National Vaccine Advisory Committee on June 10, 2015. *Public Health Rep* 2016; 131 (1): 11–16. PubMed PMID: 26843664; PubMed Central PMCID: PMC4716466.
35. Grabenstein J.D., Musey L.K. Differences in serious clinical outcomes of infection caused by specific pneumococcal serotypes among adults. *Vaccine* 2014; 32 (21): 2399–2405. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.096. PubMed PMID: 24637174.
36. Tatochenko V., Sidorenko S., Namazova-Baranova L., Mayanskiy N., Kulichenko T., Baranov A. 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 Vac* 2014; 13 (2): 257–264. doi: 10.1586/14760584.2013.871205. PubMed PMID: 24350587.
37. Ahl J., Littorin N., Forsgren A., Odenholt I., Resman F., Riesbeck K. High incidence of septic shock caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 3—a retrospective epidemiological study. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 492. doi: 10.1186/1471-2334-13-492. PubMed PMID: 24148181; PubMed Central PMCID: PMC4015877.
38. Weinberger D.M., Harboe Z.B., Sanders E.A., Ndiritu M., Klugman K.P., Ruckinger S. et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (6): 692–699. doi: 10.1086/655828. PubMed PMID: 20715907; PubMed Central PMCID: PMC2927802.
39. Rodrigo C., Bewick T., Sheppard C., Greenwood S., McKeever T.M., Trotter C.L. et al. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *Eur Respir J* 2015; 45 (6): 1632–1641. doi: 10.1183/09031936.00183614. PubMed PMID: 25792633.
40. Chalmers J.D., Campling J., Dicker A., Woodhead M., Madhava H. A systematic review of the burden of vaccine preventable pneumococcal disease in UK adults. *BMC Pulm Med* 2016; 16 (1): 77. doi: 10.1186/s12890-016-0242-0. PubMed PMID: 27169895; PubMed Central PMCID: PMC4864929.
41. Moore M.R., Link-Gelles R., Schaffner W., Lynfield R., Lexau C., Bennett N.M. et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *The Lancet Infect Dis* 2015; 15 (3): 301–309. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71081-3. PubMed PMID: 25656600.
42. Slotved H.C., Dalby T., Hoffmann S. The effect of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of invasive pneumococcal disease caused by ten non-vaccine serotypes in Denmark. *Vaccine* 2016; 34 (6): 769–774. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.12.056. PubMed PMID: 26772630.
43. van der Linden M., Falkenhorst G., Perniciaro S., Imohl M. Effects of infant pneumococcal conjugate vaccination on serotype distribution in invasive pneumococcal disease among children and adults in Germany. *PLoS ONE* 2015; 10 (7): e0131494. doi: 10.1371/journal.pone.0131494. PubMed PMID: 26132078; PubMed Central PMCID: PMC4488910.
44. van der Linden M., Perniciaro S., Imohl M. Increase of serotypes 15A and 23B in IPD in Germany in the PCV13 vaccination era. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 207. doi: 10.1186/s12879-015-0941-9. PubMed PMID: 25940580; PubMed Central PMCID: PMC4424534.
45. Tin Tin Htar M., Christopoulou D., Schmitt H.J. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 419. doi: 10.1186/s12879-015-1147-x. PubMed PMID: 26468008; PubMed Central PMCID: PMC4606906.
46. Herrero F.S., Cardona C.G., Palop N.T., Fabrellas N.T., Briones M.L., Juan A.C. et al. The potential role of 13-valent pneumococcal conjugate



- vaccine in preventing respiratory complications in bacteraemic pneumococcal community-acquired pneumonia. *Vaccine* 2016; doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.01.038>.
47. van Rossum A.M., Lysenko E.S., Weiser J.N. Host and bacterial factors contributing to the clearance of colonization by *Streptococcus pneumoniae* in a murine model. *Infect Immun* 2005; 73 (11): 7718–7726. doi: 10.1128/IAI.73.11.7718-7726.2005. PubMed PMID: 16239576; PubMed Central PMCID: PMCPMC1273875.
  48. Trzcinski K., Thompson C.M., Srivastava A., Basset A., Malley R., Lipsitch M. Protection against nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* is mediated by antigen-specific CD4+ T cells. *Infect Immun* 2008; 76 (6): 2678–2684. doi: 10.1128/IAI.00141-08. PubMed PMID: 18391006; PubMed Central PMCID: PMCPMC2423086.
  49. Malley R., Trzcinski K., Srivastava A., Thompson C.M., Anderson P.W., Lipsitch M. CD4+ T cells mediate antibody-independent acquired immunity to pneumococcal colonization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005; 102 (13): 4848–53. doi: 10.1073/pnas.0501254102. PubMed PMID: 15781870; PubMed Central PMCID: PMCPMC555733.
  50. Palacios G., Hornig M., Cisterna D., Savji N., Bussetti A.V., Kapoor V. et al. *Streptococcus pneumoniae* coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS ONE* 2009; 4 (12): e8540. doi: 10.1371/journal.pone.0008540. PubMed PMID: 20046873; PubMed Central PMCID: PMCPMC2795195.
  51. van Werkhoven C.H., Huijts S.M., Bolkenbaas M., Grobbee D.E., Bonten M.J. The impact of age on the efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Clin Infect Dis* 2015. doi: 10.1093/cid/civ686. PubMed PMID: 26265498.
  52. Huijts S., Bonten M. Diagnosis and Prevention of Pneumococcal Community-Acquired Pneumonia. 2015.
  53. Bonten M.J., Huijts S.M., Bolkenbaas M., Webber C., Patterson S., Gault S. et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *The New England J Med* 2015; 372 (12): 1114–1125. doi: 10.1056/NEJMoa1408544. PubMed PMID: 25785969.
  54. Ewald H., Briel M., Vuichard D., Kreutle V., Zhydkov A., Gloy V. The clinical effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113 (9): 139–146. doi: 10.3238/arztebl.2016.0139. PubMed PMID: 26987462; PubMed Central PMCID: PMCPMC4802351.
  55. Moberley S., Holden J., Tatham D.P., Andrews R.M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2013;1:CD000422. doi: 10.1002/14651858.CD000422.pub3. PubMed PMID: 23440780.
  56. Cadettu 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. PubMed PMID: 23240169.
  57. 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. doi: 10.1503/cmaj.080734. PubMed PMID: 19124790; PubMed Central PMCID: PMCPMC2612051.
  58. Kraicer-Melamed H., O'Donnell S., Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2016; 34 (13): 1540–1550. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.024. PubMed PMID: 26899372.
  59. Ochoa-Gondar O., Vila-Corcoles A., Rodriguez-Blanco T., Gomez-Bertomeu F., Figuerola-Massana E., Raga-Luria X. et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged  $\geq$  60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis* 2014; 58(7): 909–917. doi: 10.1093/cid/ciu002. PubMed PMID: 24532544.
  60. Elston J.W., Santaniello-Newton A., Meigh J.A., Harmer D., Allgar V., Allison T. et al. Increasing incidence of invasive pneumococcal disease and pneumonia despite improved vaccination uptake: surveillance in Hull and East Yorkshire, UK, 2002–2009. *Epidemiology and Infection*. 2012; 140 (7): 1252–1266. doi: 10.1017/S0950268811001907. PubMed PMID: 22040368.
  61. Johnstone J., Marrie T.J., Eurich D.T., Majumdar S.R. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2007; 167 (18): 1938–1943. doi: 10.1001/archinte.167.18.1938. PubMed PMID: 17923592.
  62. Andrews N.J., Waight P.A., George R.C., Slack M.P., Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 2012; 30 (48): 6802–6808. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.09.019. PubMed PMID: 23000122.
  63. van Werkhoven C.H., Huijts S.M., Paling F.P., Bonten M.J. The scrutiny of identifying community-acquired pneumonia episodes quantified bias in absolute effect estimation in a population-based pneumococcal vaccination trial. *J Clin Epidemiol* 2016; 69: 185–192. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.07.004. PubMed PMID: 26197241.
  64. Schiffner-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. doi: 10.1371/journal.pone.0146338. PubMed PMID: 26761816.
  65. Maruyama T., Taguchi O., Niederman M.S., Morser J., Kobayashi H., Kobayashi T. et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ (Clin Res Ed)*. 2010; 340: 1004. doi: 10.1136/bmj.c1004. PubMed PMID: 20211953; PubMed Central PMCID: PMCPMC2834887.
  66. Castiglia P. Recommendations for pneumococcal immunization outside routine childhood immunization programs in Western Europe. *Adv Ther* 2014; 31 (10): 1011–44. doi: 10.1007/s12325-014-0157-1. PubMed PMID: 25300593; PubMed Central PMCID: PMCPMC4209094.
  67. 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; 34 (13): 1496–1503. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.023. PubMed PMID: 26899376.
  68. Wiemken T.L., Carrico R.M., Klein S.L., Jonsson C.B., Peyrani P., Kelley R.R. et al. The effectiveness of the polysaccharide pneumococcal vaccine for the prevention of hospitalizations due to *Streptococcus pneumoniae* community-acquired pneumonia in the elderly differs between the sexes: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) international cohort study. *Vaccine* 2014; 32 (19): 2198–2203. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.048. PubMed PMID: 24613522.
  69. Klein S.L., Poland G.A. Personalized vaccinology: one size and dose might not fit both sexes. *Vaccine* 2013; 31 (23): 2599–2600. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.02.070. PubMed PMID: 23579257.
  70. Shea K.M., Edelsberg J., Weycker D., Farkouh R.A., Strutton D.R., Pelton S.I. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis* 2014; 1 (1): ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024. PubMed PMID: 25734097; PubMed Central PMCID: PMCPMC4324183.
  71. Kim D.K., Bridges C.B., Harriman K.H. Advisory committee on immunization p. advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2016. *Ann Intern Med* 2016; 164 (3): 184–194. doi: 10.7326/M15-3005. PubMed PMID: 26829913.
  72. Pilishvili T., Bennett N.M. Pneumococcal disease prevention among adults: strategies for the use of pneumococcal vaccines. *American J Prevent Med* 2015; 49: 6: Suppl 4: S383–390. doi: 10.1016/j.amepre.2015.09.008. PubMed PMID: 26590438.
  73. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Interim JCVI statement on adult pneumococcal vaccination in the UK. 2015. Available at URL: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/477966/JCVI\\_pneumococcal.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/477966/JCVI_pneumococcal.pdf).
  74. Choi W.S., Choi J.H., Kwon K.T., Seo K., Kim M.A., Lee S.O. et al. Revised adult immunization guideline recommended by the Korean society of infectious diseases, 2014. *Infect Chemother* 2015; 47 (1): 68–79. doi: 10.3947/ic.2015.47.1.68. PubMed PMID: 25844267; PubMed Central PMCID: PMC4384453.
  75. Conseil Supérieur de la Sante. Recommendations pour la vaccination des enfants présentant un risque accru de maladie invasive à pneumocoques. 2014. [http://www.health.belgium.be/filestore/19100960\\_FR/CSS\\_9210\\_pneumoadultes\\_light.pdf](http://www.health.belgium.be/filestore/19100960_FR/CSS_9210_pneumoadultes_light.pdf). Assessed Apr 04, 2016.
  76. Statens Serum Institute. Suggestions for pneumococcal vaccination outside the childhood vaccination programme. [http://www.ssi.dk/English/News/EPI-NEWS/2014/No\\_40\\_2014.aspx](http://www.ssi.dk/English/News/EPI-NEWS/2014/No_40_2014.aspx). Assessed Apr 04, 2016.
  77. Conseil supérieur des maladies infectieuses. Vaccination contre le pneumocoque pour les populations à risque ou âgées de 65 Ans et plus, 2014. <http://www.sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/infection-pneumocoques/2015-personne-risque.pdf>. Assessed Apr 04, 2016.
  78. Froes F., Diniz A., Robalo Cordeiro C., Serrado M., Ramalho de Almeida A., Portuguese Respiratory S. Consensus document for the prevention of respiratory infections in adults. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2014; 20 (2): 111–114. doi: 10.1016/j.rppneu.2014.02.001. PubMed PMID: 24613252.
  79. Impfpfehlungen für das Gesundheitspersonal in Österreich, 2012. [http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Gesundheitsfoerderung\\_Praevention/Impfen/Impfpfehlungen\\_fuer\\_das\\_Gesundheitspersonal\\_in\\_Oessterreich](http://bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Gesundheitsfoerderung_Praevention/Impfen/Impfpfehlungen_fuer_das_Gesundheitspersonal_in_Oessterreich). Assessed Apr 04, 2016.
  80. Kobayashi M., Bennett N.M., Gierke R., Almdares O., Moore M.R., Whitney C.G. et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Mmwr*. 2015; 64 (34): 944–947. doi: 10.15585/mmwr.mm6434a4. PubMed PMID: 26334788.

81. *Esposito S., Bonanni P., Maggi S., Tan L., Ansaldi F., Lopalco P.L. et al.* Recommended immunization schedules for adults: clinical practice guidelines by the Esmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious

Diseases and Immunological Disorders (WAidid). *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 1–18. doi: 10.1080/21645515.2016.1150396. PubMed PMID: 27135390.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

*Гучев Игорь Анатольевич* — к.м.н. подполковник медицинской службы в запасе. г. Смоленск [orcid.org/0000-0002-8958-5767](https://orcid.org/0000-0002-8958-5767)