

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-  
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней № 2 с курсом ПО

Рецензия д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО, проф. Демко Ирины Владимировны на реферат ординатора первого года обучения по специальности «Терапия», Адамян Рипсима Ашотовны по теме: «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у взрослых»

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке.

Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	-
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	-
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

*Замечаний нет!*

20.06.2019 Дата:

Подпись рецензента:

*Ремко*

Подпись ординатора:

*Адамян*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования "Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.  
Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:  
«Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции  
у взрослых»

Выполнила:  
Ординатор 1 года  
Обучения, Адамян Р. А.

## Содержание

1. Определение
2. Этиология и патогенез
3. Эпидемиология и особенности клинических форм
4. Кодирование по Международной классификации болезней 10-го пересмотра
5. Характеристика вакцин для профилактики пневмококковой инфекции
6. Специфическая вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции
7. Группы риска по развитию пневмококковой инфекции у взрослых
8. Вакцинация лиц, причисленных к группам риска
9. Противопоказания к проведению вакцинации
10. Поствакцинальные реакции
11. Особенности вакцинации лиц с хроническими заболеваниями
12. Особенности вакцинации лиц с аллергическими заболеваниями
13. Эффективность вакцинопрофилактики
14. Форма помощи
15. Список литературы

## Определение

Пневмококковая инфекция – группа повсеместно распространенных антропонозных болезней, обусловленных наличием передаваемых воздушно-капельным путем бактерий *S. pneumoniae*, способных проникать в обычно стерильные среды организма человека, вызывая серьезную патологию с высокой летальностью.

Различают 2 формы ПИ – инвазивные (иПИ) (менингит, пневмония с бактериемией, септицемия, септический артрит, остеомиелит, перикардит, эндокардит) и неинвазивные (пневмония без bacteriemia, острый средний отит, синусит и т. п.) формы.

## Этиология и патогенез

*S. pneumoniae* – неподвижные грамположительные, каталазо- и оксидазоотрицательные факультативно анаэробные бактерии. Основой клеточной стенки пневмококка является пептидогликан со встроенными углеводами, тейхоевыми кислотами, липопротеинами и поверхностными белками [1]. Полисахаридная капсула пневмококка, выполняющая защитную функцию и препятствующая фагоцитозу клетками иммунной системы хозяина, – главный фактор вирулентности возбудителя. В то же время выработка протективных специфических антител в ходе развития инфекционного процесса и в результате вакцинации происходит именно в отношении капсульных полисахаридов пневмококка. На основании разнообразия состава полисахаридной капсулы в настоящее время выделено 96 серологических типов *S. pneumoniae*, однако около 90 % инфекций вызывают бактерии 20–25 наиболее распространенных серотипов.

Серотиповой состав пневмококковых популяций в различных географических регионах, как правило, существенно различается и изменяется со временем. У пациентов разного возраста при различных нозологических формах ПИ преобладают разные серотипы. При этом массовое применение конъюгированных вакцин оказывает мощное воздействие на серотиповой состав пневмококковых популяций. ПИ представляют собой относительно редкий вариант взаимодействия *S. pneumoniae* и человека, который является практически единственным хозяином пневмококков. Основным «резервуаром» для пневмококка в человеческой популяции являются дети до 5 лет. В подавляющем большинстве случаев пребывание пневмококка в носоглотке ребенка не сопровождается болезненными проявлениями и характеризуется как бессимптомное носительство. Длительность носительства колеблется от 2–3 нед. до 3–4 мес. Элиминация бактерий происходит в результате формирования специфического иммунного ответа на капсульные полисахариды бактерий и некоторые поверхностные белки. Частота носительства у детей в отдельных регионах может превышать 50 %, у взрослых этот показатель, как правило, на порядок ниже, тем не менее формирование носительства (колонизации) – 1-й, необходимый этап любого инфекционного процесса, во время которого происходит адгезия пневмококков к респираторному эпителию, опосредуемая ворсинками и набором поверхностных белков [1, 2].

Клинически выраженные ПИ на фоне носительства развиваются лишь в незначительной (< 5 %) части случаев, их принято делить на поверхностные (мукозальные) формы и иПИ. Критерием при дифференциации иПИ является выделение культуры *S. pneumoniae* (или их нуклеиновых кислот) из первично стерильного локуса организма человека – крови, спинномозговой жидкости и т. п. К первым относятся острый отит и синусит, ко вторым – менингит и бактериемия без явного очага инфекции. Одна из наиболее частых ПИ – пневмония. Механизмы инвазии эпителия различных отделов дыхательных путей окончательно не установлены, очевидно, значительную роль в этих процессах играют пневмококковые белки с протеолитической активностью. Развитию как поверхностных (мукозальных) форм, так и иПИ способствуют вирусные инфекции дыхательных путей, переохлаждение и другие стрессовые воздействия. Отмеченный в последние годы рост актуальности вирусных пневмоний обусловлен появлением и распространением в популяции

пандемического вируса гриппа А/Н1N1/pdm2009, способного вызывать первичное поражение легочной ткани и развитие быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности.

В течение многих лет предметом интенсивных исследований и дискуссий являлась взаимосвязь между тяжестью течения пневмонии и серотипом пневмококка. К настоящему времени превалирует точка зрения о прямой зависимости тяжести течения пневмонии и выраженности капсулообразования, оцениваемой по толщине капсулы. При этом существует обратная зависимость между инвазивностью и тяжестью течения пневмонии. Изоляты с массивной капсулой эффективно колонизируют слизистые оболочки и проявляют устойчивость к факторам защиты хозяина, но поскольку массивная капсула затрудняет их транслокацию в стерильные локусы организма, инвазивный потенциал таких изолятов невысок. Если же изоляты с массивной капсулой все-таки проникают в стерильные локусы, то вследствие устойчивости к факторам защиты хозяина они вызывают тяжелые инфекции. Изоляты со слабовыраженной капсулой относительно легко проникают в стерильные локусы, но быстро уничтожаются факторами защиты хозяина. К малоинвазивным, но вызывающим тяжелые инфекции, относятся серотипы 3, 6А, 6В, 9N, 19А, 19F, 23F; к высокоинвазивным, но вызывающим легкие инфекции, – серотипы 1, 4, 5, 7F, 8.

Таким образом, высокая распространенность *S. pneumoniae*, а также рост резистентности к ряду antimicrobных препаратов диктуют необходимость использования современных технологий для ранней диагностики ИПИ и своевременного применения целенаправленной антибактериальной терапии (АБТ). С этой целью применяются методы детекции пневмококка в различных биологических образцах жизнеспособных культур возбудителей, а также их антигенов и нуклеиновых кислот.

### **Эпидемиология и особенности клинических форм**

По данным ВОЗ, самой опасной из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой (ВП) болезней признана ИПИ; при этом до внедрения универсальной вакцинации ИПИ ежегодно являлась причиной смерти 1,6 млн человек, из которых от 0,7 до 1 млн составляли дети. Наиболее полно данные по заболеваемости ИПИ представлены в странах Европы и Северной Америки. Некоторые различия уровня заболеваемости в разных странах можно объяснить разницей в диагностике заболевания и различными системами эпидемиологического надзора. Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности отмечаются в развивающихся странах. Распространенность ИПИ составляет от 10 до 100 случаев на 100 тыс. населения. Варибельность показателя находится в зависимости от возраста, определяется социально-экономическими и генетическими особенностями, а также серьезными различиями статистического учета в разных странах. Важно помнить, что диагноз ИПИ основан на высеве пневмококка или обнаружении его ДНК в исходно стерильных жидкостях: крови, ликворе, плевральной, перитонеальной, перикардиальной, суставной жидкости. Для точной оценки распространенности ИПИ необходима практика стандартного посева указанных жидкостей на специфические питательные среды до назначения АБТ либо проведение полимеразной цепной реакции в реальном времени непосредственно из биологических жидкостей. Если такая практика отсутствует, то бремя ИПИ недооценивается; в таком случае следует опираться на данные сходных популяций или экспертные оценки уровня заболеваемости. Прогноз при ИПИ обусловлен многими факторами – индивидуальным иммунитетом, своевременностью применения антибактериальных препаратов (АБП) и т. п.

Значительную роль в развитии эпидемического процесса играют социальные факторы (скупенность, нахождение в организованных коллективах, низкий достаток и т. д.).

Показатель летальности при ИПИ может быть высоким – от 20 % при септицемии до 50 % – при менингите в развивающихся странах. Показатели смертности наиболее высоки у детей раннего возраста и лиц старше 65 лет. Пневмококк играет первостепенную роль в качестве

возбудителя пневмонии. По данным зарубежных и отечественных авторов, этот возбудитель является причиной 25–35 % всех внебольничных и 3–5 % госпитальных пневмоний. Наиболее тяжело внебольничная пневмония протекает у лиц пожилого возраста (с возрастом человек становится более подверженным развитию тяжелых инфекций), а также на фоне сопутствующих заболеваний (хронические бронхообструктивные, онкогематологические сердечно-сосудистые заболевания, вирусные инфекции, сахарный диабет (СД), болезни почек и печени, инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), алкоголизм и т. п.) [3–9]. Так, риск развития ИПИ увеличивается при бронхиальной астме (БА) в 2 раза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – в 4 раза, легочном фиброзе – в 5 раз, саркоидозе и бронхоэктазах – в 2–7 раз. Установлена прямая связь частоты ИПИ с возрастом, курением и лечением системными или ингаляционными глюкокортикостероидами. У пожилых больных отмечается в 3–5 раз более высокий риск развития летального исхода от пневмонии и ее осложнений по сравнению с лицами молодого возраста [4, 9]. У работников промышленных предприятий с профессиональным контактом с парами металлов, минеральной или любой другой пылью или газообразными веществами отмечается быстрое распространение респираторных инфекций и тяжелое течение этих заболеваний [10, 11]. Загрязнение рабочей зоны аэрозольными частицами вносит существенный вклад в развитие и распространение не только спорадических случаев ИПИ, но и групповых заболеваний. Пациенты с ХОБЛ составляют 20,5–25,7 % госпитализированных с внебольничной пневмонией, при этом 30-дневная летальность составляет примерно 9,6 % случаев. Среди пациентов, поступающих в стационары по поводу пневмонии, у 15,8 % отмечается ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 14,3 % – хроническая сердечная недостаточность, у 9,6 % – СД, при этом летальность составляет 15–30 %. Доказан патогенез развития кардиальных осложнений при пневмококковой пневмонии, которые могут привести к летальному исходу. Пневмония, вызванная *S. pneumoniae*, чаще других осложняется эмпиемой легких и приводит к летальному исходу (до 2/3 случаев для эмпиемы).

Жизнеугрожающей формой ИПИ является пневмококковый сепсис с развитием тяжелого шокового повреждения органов. От пневмококкового менингита в РФ умирают 60 % заболевших взрослых в возрасте старше 65 лет [1, 8, 9]. Механизм передачи пневмококков – аэрозольный, путь передачи – воздушно-капельный. Возбудитель передается от источника к восприимчивым лицам при тесном общении, кашле, чихании и т. д. Эпидемический процесс ИПИ проявляется в виде спорадической (единичные случаи) и вспышечной заболеваемости, регистрируемой повсеместно и круглогодично. ИПИ широко распространены среди городского и сельского населения как в развитых, так и в развивающихся странах.

Большинство случаев ИПИ являются спорадическими. Вспышки ИПИ характерны для лиц, находящихся в т. н. организованных (закрытых) коллективах (дома ребенка, детские сады, школы, студенческие общежития, воинские коллективы, учреждения уголовно-исполнительной (пенитенциарной) системы, стационары длительного пребывания, интернаты, дома для престарелых лиц и т. п.). В этих же коллективах определяется наиболее высокий уровень носительства пневмококка. В случае пребывания в организованных коллективах риск развития ИПИ у детей в возрасте до 2 лет повышается более чем в 2 раза, а в возрасте с 2 до 5 лет – не менее чем в 3 раза. В то же время риск заболеваемости ИПИ в организованных коллективах и у «неорганизованных» детей в возрасте 2 лет и старше примерно одинаков. Выше он и среди взрослых, проживающих в семьях с детьми, которые посещают детские учреждения.

Факторами риска возникновения вспышек ИПИ считаются высокая частота носительства пневмококка, особенно среди детей младших возрастных групп, переуплотнение помещений, недостаточная их вентиляция и снижение иммунной защиты у лиц, подвергающихся риску заражения. На иммунологический статус оказывает влияние недостаточное питание, наличие острой или хронической патологии, в т. ч. инфекционной природы, а также предшествующий прием АБП. Кроме того, риск развития ИПИ многократно повышается при

курении и употреблении алкоголя. Чем хуже условия проживания и ниже социальный статус людей, тем чаще возникают вспышки ПИ. Подтверждение пневмококковой этиологии заболевания легче проводить при менингите, однако это совсем не просто в случаях пневмококковой бактериемии или пневмонии, а также при остром отите, синусите. В связи с недостаточным уровнем диагностики ПИ в Российской Федерации данные ее статистического учета не отражают истинного уровня заболеваемости. Получение достоверных данных в системе надзора зависит от использования единых критериев диагностики иПИ, унификации правил отбора клинического материала, стандартизации методов выделения пневмококков и их идентификации, определения чувствительности к АБП, уточнения молекулярно-биологических характеристик изолятов, интерпретации полученных результатов и оценки соответствия работы лабораторий единым стандартам качества выполнения исследований [12]. Распределение заболеваемости ПИ по месяцам неравномерно, максимальный уровень заболеваемости регистрируется в холодный период времени (ноябрь–февраль), минимальный – в теплые месяцы (июль–август). Внутригодовая динамика заболеваемости ПИ коррелирует с таковой при гриппе и острых респираторных заболеваниях. Росту заболеваемости, как правило, предшествует рост носительства *S. pneumoniae*. Эпидемиологический надзор предусматривает также сбор, анализ и оценку информации о свойствах возбудителя, в частности устойчивости пневмококков к АБП. Среди *S. pneumoniae*, циркулирующих на территории Российской Федерации, высокий уровень устойчивости к ко-тримоксазолу ( $\leq 60\%$ ) и тетрациклину ( $\leq 40\%$ ) отмечался еще в 1990-х гг. К наиболее неблагоприятным тенденциям последнего 10-летия следует отнести быстрый рост устойчивости к макролидным АБП, в отдельных регионах этот показатель превышает 30% [13]. Отмечается также рост устойчивости к  $\beta$ -лактамам АБП, однако не столь катастрофического характера, как в случае приема макролидов. Опасность этой инфекции еще больше усиливается при постоянно растущей резистентности пневмококка к АБП 1. Основным средством сдерживания распространения ПИ на сегодняшний день остается вакцинопрофилактика 2. Накопленный с 2000 г. международный опыт применения пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) позволил выявить фундаментальные изменения в составе серотипов пневмококка в регионах, охваченных массовой вакцинацией<sup>3</sup> [14–21]. Так, в США через 10 лет после начала массовой иммунизации 7-валентной ПКВ (ПКВ-7) доля вакцинных серотипов при инвазивных инфекциях существенно снизилась, но возросла этиологическая роль других серотипов. В дальнейшем после внедрения 13-валентной ПКВ (ПКВ-13) (2010) уменьшилось распространение серотипов, входящих в эту вакцину. К настоящему времени в регионах с длительной (> 5 лет) историей применения ПКВ-13 отмечается распространение таких серотипов, как 12F, 22F, 15C, 35A и т. д. Вслед за изменениями состава серотипов пневмококка, циркулирующих у детей, наблюдаются и изменения в составе серотипов пневмококка, циркулирующих у взрослых. Можно с высокой степенью вероятности прогнозировать, что из-за процессов «замещения» серотипов в обозримом будущем для эффективной профилактики ПИ понадобятся вакцины, включающие большее количество серотипов.

На территории Российской Федерации до внедрения в Национальный календарь прививок ПКВ как среди здоровых носителей, так и среди пациентов с различными нозологическими формами ПИ были наиболее широко распространены серотипы 6B, 14, 19F и 23F [12]. Данные о распространенности серотипов 3 и 19A существенно различались как в отдельных исследованиях, так и у пациентов различных категорий. Частота распространенности серотипов, входящих в 10-валентную ПКВ, колеблется от 43,9 до 78,5%, входящих в 13-валентную ПКВ – от 66,7 до 90,4%, а в 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину (ППВ-23) – около 90% [1]. Бактериемические формы внебольничной пневмонии у взрослых в 82,8% случаев вызывались 7 серотипами (6A/B, 9V/A, 14, 18A/B/C, 19F, 3, 19A), основная часть которых входит в ПКВ-13 и ППВ-23 [12–15]. На фоне массовой вакцинации детей конъюги - рованными вакцинами следует ожидать изменений в составе серотипов

пневмококка не ранее чем через 8 лет при условии охвата детского населения  $\geq 95\%$  [1, 2]. После того как применение ПКВ приобрело массовый характер, значительные изменения произошли также в распространении устойчивых к АБП пневмококков. На фоне применения ПКВ-7 в разных странах вначале наблюдалось снижение частоты устойчивости, а затем – ее рост, во многом за счет серотипа 19А. После внедрения ПКВ-13 роль серотипа 19А значительно снизилась [1, 2]. Внедрение молекулярных методов диагностики для типирования *S. pneumoniae*, прежде всего мультилокусной сиквенс-типирования (Multilocus sequence typing – MLST), наряду с классическими серотипологическими методами позволило получить в последние 10-летия много важной информации о динамике популяционной структуры этих бактерий [22, 23]. Метод MLST основан на анализе нуклеотидных последовательностей 7 генов, мало подверженных селективному давлению факторов окружающей среды. Изоляты пневмококка, полностью идентичные по нуклеотидным последовательностям всех указанных генов, объединены в сиквенс-типы (sequence types – ST). Группы изолятов, различающиеся по 1 нуклеотидной замене, объединены в клональные комплексы (clonal complexes – CC). По данным базы PubMLST, которую составляют > 40 000 изолятов пневмококка, в настоящее время на Земле распространено несколько сотен родственных генетических линий пневмококка, каждая из которых имеет общего предшественника. Описано также несколько тысяч генетически не связанных изолятов пневмококка. Сопоставление результатов MLST и серотипирования позволяет выявить один из генетических механизмов генерации разнообразия пневмококковых популяций. В большинстве случаев для изолятов пневмококка, относящихся к одной из генетических линий (ST или CC), характерен определенный серотип. Однако в результате горизонтального генетического обмена возможно приобретение генов, опосредующих синтез капсульных сахаридов, нехарактерных для данной генетической линии пневмококка. Это явление получило название «переключение серотипов». Так, для ST199 показано переключение с серотипа 19А на серотип 15В.

### **Кодирование по Международной классификации болезней 10-го пересмотра**

A40.3. Септицемия, вызванная *Streptococcus pneumoniae*.

B95.3. *Streptococcus pneumoniae* как причина болезней, классифицированных в других рубриках.

G00.1. Пневмококковый менингит.

J13. Пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*.

M00.1. Пневмококковый артрит и полиартрит.

### **Характеристика вакцин для профилактики пневмококковой инфекции**

В настоящее время с целью специфической профилактики заболеваний, вызванных пневмококком, у взрослых применяются вакцины 2 типов: полисахаридная 23-валентная (ППВ-23) и полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная (ПКВ-13)

#### **Полисахаридные вакцины**

Полисахаридные вакцины содержат высокоочищенные капсульные полисахариды (по 25 мкг каждого) в качестве антигенов, которые активируют В-лимфоциты, запуская клональную экспансию В-лимфоцитов и продукцию иммуноглобулинов (Ig) классов М и G. Основу действия ППВ составляет Т-независимый иммунный ответ. Иммунитет приобретается через 10–15 дней после однократной вакцинации и сохраняется в течение  $\geq 5$  лет. ППВ-23 содержит капсульные полисахариды 23 серотипов пневмококков (1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Вспомогательные вещества – фенольный буферный раствор в качестве консерванта, натрия хлорид, натрия гидрофосфата дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат и вода для инъекций. Показания к применению – заболевания и состояния, предрасполагающие к развитию ПИ у лиц старше 2



лет. Способ введения – подкожное или внутримышечное (преимущественно) введение в область дельтовидной мышцы плеча.

### **Конъюгированные вакцины**

В основе действия конъюгированных вакцин лежит Т-зависимый ответ. В результате конъюгации полисахаридов с белком-носителем формируется качественно другой по сравнению с ППВ иммунный ответ. Антигенпрезентирующая клетка распознает полисахаридный антиген, захватывая белок-носитель, одновременно обрабатывая и презентуя его Т-клеткам в составе с молекулами комплекса гистосовместимости. Т-клетки, в свою очередь, обеспечивают необходимые процессы для переключения классов антител преимущественно с IgM- и IgG2- на IgG1-типы, связанные с более высоким уровнем бактерицидной активности сыворотки, а также для родственного созревания и выработки В-клеток памяти. Кроме того, происходит прайминг для последующей ревакцинации, что выражается в очень быстром нарастании титра антител с высокой опсонфагоцитарной активностью при последующей вакцинации ПКВ [3, 5]. ПКВ-13 содержит полисахариды 13 серотипов пневмококка (1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F, 19А и 23F), конъюгированных с белком-носителем CRM197, адсорбированные на фосфате алюминия. Белковый конъюгат является генномодифицированной нетоксичной формой дифтерийного анатоксина. Вспомогательные вещества – алюминия фосфат, натрия хлорид, янтарная кислота, полисорбат-80, вода для инъекций. Вакцина не содержит консерванта. Показания к применению – профилактика ПИ, вызванной серотипами, включенными в состав вакцины у детей старше 2 мес. жизни, и взрослых. Способ введения – внутримышечно. Рекомендуемые места введения – переднебоковая поверхность бедра (у детей первых 2 лет жизни) или дельтовидная мышца плеча (у детей старше 2 лет и взрослых). Вводится однократно, необходимость ревакцинации не установлена. Возможно подкожное введение ПКВ-13 пациентам с нарушениями в системе свертывания крови (гемофилия, тромбоцитопения, лечение антикоагулянтами). Пациентам, ранее иммунизированным ППВ-23, по показаниям следует вводить ПКВ-13, но не ранее чем через 1 год после последней дозы ППВ-23.

### **Специфическая вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции**

Вакцинация признана наиболее эффективным методом предупреждения ПИ. Согласно позиции ВОЗ, вакцинация – единственный способ существенно повлиять на заболеваемость и смертность от ПИ и снижение уровня резистентности к АБП. Имея подтверждение безопасности и эффективности пневмококковых вакцин, специалисты ВОЗ и UNICEF считают необходимым включать пневмококковые вакцины с подтвержденным профилем безопасности и эффективности во все национальные программы иммунизации. При проведении ВП ПИ необходимо руководствоваться действующими нормативными и методическими документами по организации иммунизации, прежде всего – Национальным календарем профилактических прививок и Календарем профилактических прививок по эпидемическим показани - ям, а также инструкциями по применению иммунобиологических препаратов 2 . В Российской Федерации вакцинация против ПИ всех взрослых лиц, достигших возраста 50 лет, и пациентов групп риска (в т. ч. ВИЧ-инфицированных) в настоящее время включается в качестве обязательного мероприятия в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи по терапии, кардиологии, неврологии, онкологии, онкогематологии, нефрологии, пульмонологии, аллергологии, иммунологии, эндокринологии и трансплантологии [1]. Вакцинация против ПИ направлена на предупреждение возникновения генерализованных форм пневмококковой инфекции (иПИ), пневмоний, снижение заболеваемости, инвалидизации и смертности населения от этих инфекций. Согласно данным ВОЗ по разным странам, убедительно показано, что специфическая ВП является наи более доступным и экономичным способом профилактики ПИ [2]. Это подтверждается также результатами отечественных исследований [24–33].

## **Группы риска по развитию пневмококковой инфекции у взрослых**

Вакцинация пневмококковой вакциной рекомендуется лицам с высоким риском развития ИПИ. Таких пациентов можно разделить на 2 группы: иммунокомпетентные и иммунокомпрометированные. К группе иммунокомпетентных относятся следующие пациенты: • с хроническими бронхолегочными заболеваниями (ХОБЛ, БА) с сопутствующей патологией в виде хронического бронхита, эмфиземы, при частых рецидивах респираторной патологии; • с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность и т. п.); • с хроническими заболеваниями печени (включая цирроз); • с СД и ожирением; • направляемые и находящиеся в специальных условиях пребывания: организованные коллективы (военнослужащие и призывники, лица, работающие вахтовым методом, пребывающие в местах заключения, социальных учреждениях – домах инвалидов, домах сестринского ухода, интернатах и т. д.); • страдающие алкоголизмом; • курильщики; • работники вредных для дыхательной системы производств (с повышенным пылеобразованием, мукомольные и т. п.), сварщики; • медицинские работники; • в возрасте 65 лет и старше; • реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии; К группе иммунокомпрометированных относятся следующие пациенты [34]: • с врожденными и приобретенными иммунодефицитами (в т. ч. ВИЧ-инфекцией и ятрогенными иммунодефицитами); • получающие иммуносупрессивную терапию, включающую иммунобиологические препараты, системные глюкокортикостероиды ( $\geq 20$  мг преднизолона в день) [4], противоопухолевые препараты; • страдающие нефротическим синдромом / хронической почечной недостаточностью, при которой требуется диализ;

- с кохлеарными имплантами (или подлежащие кохлеарной имплантации);
- с подтеканием спинномозговой жидкости;
- страдающие гемобластозами, получающие иммуносупрессивную терапию;
- с врожденной или приобретенной (анатомической или функциональной) аспленией;
- страдающие гемоглобинопатиями (в т. ч. серповидноклеточной анемией);
- состоящие в листе ожидания на трансплантацию органов или после таковой.

## **Вакцинация лиц, причисленных к группам риска**

Иммунизация против ИПИ проводится в течение всего года. Если планируется организация программы массовой вакцинации против гриппа, то удобно провести эту вакцинацию одновременно с иммунизацией против ИПИ перед началом сезона острых респираторных заболеваний и гриппа, что соответствует рекомендациям ВОЗ. Иммунизация против ИПИ необходима лицам любого возраста из групп риска развития ИПИ. У пациентов с нарушениями иммунологической реактивности или в связи с использованием иммуносупрессивной терапии, генетическими дефектами, ВИЧ-инфекцией или в силу других причин может отмечаться сниженный гуморальный иммунный ответ на вакцинацию.

- У иммунокомпрометированных пациентов любого возраста первоначально рекомендуется однократная вакцинация ПКВ-13, а затем (не ранее чем через 8 нед.) – ППВ-23, через 5 лет необходимо повторное введение ППВ-233 [3, 16–21, 34–36].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)

- Если пациенты с указанными факторами риска ранее получали ППВ-23, не ранее чем через 1 год с момента последней вакцинации ППВ-23 рекомендуется однократное введение им конъюгированной вакцины (ПКВ-13) с последующей ревакцинацией ППВ-23 не ранее чем через 5 лет от предшествующего введения ППВ-233 [3, 16–21, 34–36].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)

- Вакцинация взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов проводится независимо от уровня CD4-клеток 3 [3, 16–19, 34].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)

Комментарий: более выраженный и продолжительный иммунный ответ формируется при иммунизации на ранних стадиях заболевания.

- При планировании хирургического вмешательства или курса химиотерапии вакцинацию ПКВ-13 рекомендуется проводить не позднее чем за 2 нед. до предполагаемого вмешательства. Если по каким-либо причинам вакцинацию не удалось провести до назначения иммуносупрессивной терапии или хирургического вмешательства, рекомендуется последовательная вакцинация ПКВ-13 (через 3–6 мес. после окончания терапии) и ППВ-23 (не ранее чем через 8 нед. после ПКВ-13) [2, 9, 19, 34]. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)

- Пациентам после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз ПКВ-13. Первая серия иммунизации состоит из введения 3 доз вакцины с интервалом 1 мес., причем 1-я доза вводится с 3-го по 6-й месяц после трансплантации. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 12 мес.: при отсутствии хронического синдрома отторжения трансплантата вводится 1-я доза ППВ-23, а при наличии этого синдрома – 4-я доза ПКВ-13 [34].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)

- Призывникам и медицинским работникам, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний, рекомендуется вводить 1 дозу ППВ-23 [9, 19, 32].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)

- Лицам 18–64 лет, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний, являющимся курильщиками табака, пользователями электронных сигарет, вейпов и т. п., страдающим алкоголизмом, рекомендуется вводить 1 дозу ППВ-23 3 [16–19].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)

- Лицам 18–64 лет, не имеющим иммуноком - прометирующих состояний, но работающим в контакте с вредными для дыхательной системы профессиональными факторами (производства с по вышенным пылеобразованием, мукомольные и т. п.), сварщикам, медицинским работникам, а также находящимся в организованных коллективах и специальных условиях (работа вахтовым методом, пребывание в местах заключения, социальных учреждениях) требуется последовательная вакцинация ПКВ-13, далее – ППВ-23 с ин - тервалом  $\geq 1$  года 3 [16–21, 30, 32].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – III)

- Лицам 18–64 лет, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний (реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии), требуется однократная вакцинация ПКВ-13 [2, 9].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)

- Лицам 18–64 лет, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний (в т. ч. привитым ПКВ > 1 года назад), за 1–2 мес. до призыва на военную службу или при помещении их в специальные условия содержания рекомендуется вводить 1 дозу ППВ-23 [9].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)

- Лицам 18–64 лет, страдающим хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, БА, эмфизема), сердца (ИБС, кардиомиопатия, сердечная недостаточность), печени (в т. ч. циррозом), почек, СД, рекомендуется вводить 1 дозу ПКВ-13, затем, не ранее чем через 1 год – 1 дозу ППВ-23 [16–19, 37–40].

- Лицам в возрасте 65 лет и старше рекомендуется вводить 1 дозу ПКВ-13, затем (не ранее чем через 1 год) – 1 дозу ППВ-23 [9, 16–19, 37–40].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I)

- Лица, получившие ППВ-23 в возрасте до 65 лет по любым показаниям, в возрасте 65 лет или позднее должны получить 1 дозу ПКВ-13 с по - следующей ревакцинацией ППВ-23 не ранее чем через 5 лет от предшествующего введения ППВ-23 [9, 16–19, 37–40].

### **Противопоказания к проведению вакцинации**

Основными противопоказаниями для вакцинации против ПИ являются следующие:

- выраженные, тяжелые системные реакции на предыдущее введение вакцины (анафилактические реакции);
- гиперчувствительность к любому компоненту вакцины;
- острые инфекционные заболевания или обострение хронического процесса (основного заболевания).

Вакцинацию можно проводить через 1–2 нед. после достижения ремиссии или выздоровления от острого инфекционного заболевания. Перенесенная ранее ПИ не является противопоказанием к проведению иммунизации.

### **Поствакцинальные реакции**

В целом частота серьезных нежелательных явлений, зарегистрированных в течение 1 мес. после введения вакцины, составила < 2 %. При применении обеих вакцин значимых различий не наблюдалось. Наиболее часто (около 20 % случаев всех нежелательных явлений) в поствакцинальном периоде введения ПКВ возникают следующие реакции: лихорадка, редко превышающая 39 °С, возбудимость, снижение аппетита и расстройство сна, а также местные реакции в виде отека, гиперемии, болезненности, уплотнения в месте введения вакцины. Значительная доля этих реакций развивается в первые 48 ч после вакцинации и купируется самостоятельно или при использовании жаропонижающих и антигистаминных препаратов. При проведении вакцинации ППВ возможно развитие поствакцинальных реакций различной степени выраженности в течение первых 3 суток, среди которых чаще всего отмечаются местные реакции в виде болезненности, покраснения, уплотнения или припухлости в месте инъекции. Очень редко описываются тяжелые местные реакции типа феномена Артюса у лиц, ранее переболевших ПИ и имеющих вследствие этого высокий уровень специфических антител. Умеренное повышение температуры тела может сохраняться от нескольких часов до 3 суток после вакцинации. В очень редких случаях возможно развитие других общих реакций – аденопатий, артралгии, сыпи и аллергических реакций (крапивница, отек Квинке, анафилактическая реакция) [2, 9]. После введения вакцины, так же, как и при применении всех инъекционных вакцин, следует всегда быть готовыми к оказанию соответствующей медицинской помощи и наблюдения в случае развития анафилактической реакции.

### **Особенности вакцинации лиц с хроническими заболеваниями**

- Прививки проводятся под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики. После вакцинации пациент должен находиться под наблюдением  $\geq 30$  мин.
- Вакцинация осуществляется на фоне противорецидивной (базисной) терапии при согласовании со специалистом. Прививки проводятся через 2–4 нед. после стабилизации процесса или начала ремиссии при достижении стабильных клинических симптомов и целевых показателей гемодинамики. Исключения составляют осложненный инфаркт миокарда или его рецидив (через 28 дней), хроническая сердечная недостаточность (через 7 дней после окончания титрации диуретиков при стабильной массе тела пациента), дилатационная кардиомиопатия (после контроля над гемодинамикой в течение 4 нед. и при стабильном состоянии без синдрома гемодинамической декомпенсации).
- При проведении вакцинации детей и взрослых с поражением нервной системы, особенно с фебрильными судорогами в анамнезе, рекомендуется измерение температуры после вакцинации 3–4 раза в сутки первые 3 дня, по показаниям назначаются жаропонижающие средства [2, 9].
- У пациентов с СД вакцинация против ПИ проводится при отсутствии жалоб на жажду, полиурию, снижение аппетита, при уровне сахара натощак  $\leq 10$ –12 ммоль / л, суточной глюкозурии  $\leq 10$ –20 мг, отсутствии кетоновых тел в моче. Вакцина вводится глубоко

внутримышечно в места, свободные от липодистрофий. При вакцинации коррекции дозы сахароснижающих препаратов или препаратов инсулина не требуется.

- При заболеваниях почек вакцинация проводится в период клинико-лабораторной ремиссии у пациентов, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) у которых составляет 30–59 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup> (pСКФ категории С3) и < 30 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup> (pСКФ категории С4–С5). Пациенты, получающие заместительную терапию гемодиализом или перитонеальным диализом, прививаются в день, свободный от этих процедур.
- При планировании назначения иммуносупрессивных препаратов вакцинация должна быть проведена за 4–6 нед. до начала иммуносупрессивной терапии или через 3–6 мес. по окончании лучевой или химиотерапии.
- У пациентов с ВИЧ-инфекцией вакцинация проводится в период ремиссии хронических заболеваний (через 2–4 нед.) с CD4 Т-лимфоцитов  $\geq 200$  клеток / мм<sup>3</sup>.

### **Особенности вакцинации лиц с аллергическими заболеваниями**

- Вакцинация осуществляется под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики. После вакцинации пациент должен находиться под наблюдением  $\geq 30$  мин.
- Строгое соблюдение диеты с исключением продуктов, на которые ранее отмечались аллергические реакции, «облигатных» аллергенов (шоколад, мед, орехи, рыба, цитрусовые, клубника, продукты с красителями и консервантами), а также строгое поддержание гипоаллергенного быта за 1 нед. до вакцинации и в течение 2 нед. после нее.
- Вакцинация выполняется через 2–6 нед. (в зависимости от патологии) после достижения стабилизации процесса, контроля над заболеванием или начала ремиссии. Проводится согласованная с врачом-аллергологом базисная терапия аллергического заболевания, на фоне которой достигнут контроль над болезнью.
- Антигистаминные препараты назначаются в течение 1–2 нед. до вакцинации (в зависимости от нозологической формы) и через 4–5 дней после нее.
- Кожное тестирование с аллергенами может быть проведено за 1–1,5 нед. до и через 1 мес. после вакцинации.
- Курс аллерген-специфической иммунотерапии можно начинать через 2 нед. после вакцинации.

### **Эффективность вакцинопрофилактики**

Эффективность любого профилактического мероприятия, включая ВП, – это степень достижения необходимого результата за счет реализации данного мероприятия при отсутствии побочных действий или их наличия в установленных границах. Выделяются эпидемиологическая, экономическая и социальная эффективность ВП. Эпидемиологическая эффективность ВП определяется по степени ее влияния на эпидемический процесс и проявляется в снижении заболеваемости и профилактике возникновения новых случаев инфекции среди населения. Рассматривая эпидемиологическую эффективность мероприятия, принято оценивать его потенциальную и фактическую эффективность. Потенциальная эффективность ВП оценивается по 2 основным показателям: индексу эффективности и коэффициенту эффективности, или показателю защищенности. Индекс эффективности ВП против той или иной инфекции – это отношение показателей заболеваемости в группе привитых и непривитых данным препаратом. Он показывает, во сколько раз заболеваемость привитых лиц ниже, чем непривитых. Коэффициент эффективности характеризует удельный вес лиц из числа привитых, защиту которых от инфекции обеспечила именно вакцинация данным препаратом. Коэффициент эффективности является наиболее предпочтительным показателем, поскольку показывает только эффект вакцинации, без влияния других профилактических факторов, которые могут иметь место в контрольной и опытной группах. Фактическая эпидемиологическая эффективность ВП определяется по реально достигнутому

снижению и предупреждению заболеваемости в результате проведения ВП конкретным препаратом по конкретной схеме. Фактическая эпидемиологическая эффективность ВП оценивается в период ее массового применения. Оценка фактической эффективности ВП представляет собой не разовое исследование, а постоянно проводимый анализ при осуществлении эпидемиологического надзора за инфекцией, являясь компонентом оперативного и ретроспективного эпидемиологических анализов. Потенциальная эпидемиологическая эффективность ВП зависит прежде всего от иммуногенности вакцины, а также от выбора тактики вакцинации и схемы прививок. Фактическая эпидемиологическая эффективность, оцениваемая в условиях реального практического здравоохранения при массовой ВП, как правило, ниже потенциальной эффективности, испытанной при оптимальной организации. Фактическая эффективность во многом определяется и качеством применяемого препарата, и качеством организации и проведения мероприятия. Чем больше различия между потенциальной и фактической эффективностью, тем больше причин усомниться в качестве средства и мероприятия и усилить контроль над ВП. Однако различия в эффективности могут быть обусловлены и другими причинами, например, изменением эпидемиологической обстановки, эволюцией эпидемического процесса инфекции, при которых требуются изменения тактики вакцинации. Эпидемиологическая эффективность ВП ПИ оценена в многочисленных исследованиях. Сви детельством в пользу эпидемиологической эффективности вакцинации служит регистрируемое в различных регионах мира снижение заболеваемости ПИ в целом и отдельными инфекциями, прежде всего иПИ [1].

### **Форма помощи**

У взрослых ВП ПИ относится к плановой форме оказания медицинской помощи. У взрослых пациентов, причисленных к группам риска, включая иммунокомпрометированных лиц, ВП ПИ имеет неотложный характер. Отсрочка начала ВП или нарушение сроков ее проведения приводит к увеличению риска возникновения осложнений, утяжеляет прогноз на успешное купирование инфекции у конкретного больного, а в ряде случаев при генерализации инфекционного процесса может привести к летальному исходу. Мероприятия по ВП осуществляются в амбулаторных условиях; у взрослых лиц, причисленных к группам риска, в т. ч. иммунокомпрометированных, может проводиться в стационарных условиях.

## Список литературы

1. Брико Н.И., ред. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции: Учебное пособие для врачей. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2017.
2. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофи - лактика-2018. Справочник. 13-е изд., расшир. Москва: Боргес; 2018.
3. Pollard A.J., Perrett K.P., Beverley P.C. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9 (3): 213–220. DOI: 10.1038/nri2494.
4. Caplan A., Fett N., Rosenbach M. et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review. *Infectious complications and vaccination recommendations. J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76 (2): 191–198. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.02.1240.
5. Siegrist C.A., Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9 (3): 185–194. DOI: 10.1038/nri2508.
6. Huijts S.M., van Werkhoven C.H., Bolkenbaas M. et al. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine.* 2017; 35 (34): 4444–4449. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.01.071.
7. Shea K.M., Edelsberg J., Weycker D. et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect. Dis.* 2014; 1 (1): ofu024. DOI: 10.1093/ofid/ofu024.
8. Luján M., Burgos J., Gallego M. et al. Effects of immunocompromise and comorbidities on pneumococcal serotypes causing invasive respiratory infection in adults: implications for vaccine strategies. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 57 (12): 1722–1730. DOI: 10.1093/cid/cit640.
9. Костинов М.П., Чучалин А.Г., ред. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 2-е изд., доп. Москва: МДВ; 2018.
10. Koch D.H., Moon K.T., Kim J.Y. et al. The risk of hospitalization for infectious pneumonia in mineral dust exposed industries. *Occup. Environ. Med.* 2011; 68 (2): 116–119. DOI: 10.1136/oem.2009.051334.
11. Coggon D., Harris E.C., Cox V., Palmer K.T. Pneumo - coccal vaccination for welders. *Thorax.* 2015; 70 (2): 198–199. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206129.
12. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М. и др. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающие ведущие клинические формы пневмококковых инфекций. *Журнал инфектологии.* 2013; 5 (4): 35–41.
13. Белошицкий Г.В., Королева И.С., Миронов К.О. Фенотипическая и генотипическая характеристика штаммов пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2011; 13 (3): 261–266.
14. Siegrist C.A. Vaccine immunology. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. *Vaccines. The 6th Edition.* Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2013.
15. Bonten M.J.M., Huijts S.M., Bolkenbaas M. et al. Poly - saccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N. Eng. J. Med.* 2015; 372: 1114–1125. DOI:10.1056/NEJMoa1408544.
16. Falkenhorst G., Remschmidt C., Harder T. et al. [Back - ground paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany]. *Bundes - gesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz.* 2016; 59 (12): 1623–1657. DOI: 10.1007/s00103-016-2466-9 (in German).
17. Gonzalez-Romo F., Picazo J.J., Rojas A.G. et al. [Con - sensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update]. *Rev. Esp. Quimioter.* 2017; 30 (2): 142–168. Available at: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/30/2/gonzalez15feb2017.pdf> (in Spanish).
18. Australian Government Department of Health. Australian Immunisation Handbook. The National Immunisation Program. Available at:

<http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/national-immunisation-program-schedule>

19. Center for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Diseases. Pneumococcal Vaccination. Available at: [https:// www.cdc.gov/pneumococcal/vaccination.html](https://www.cdc.gov/pneumococcal/vaccination.html)
20. Tin Tin Htar M., Stuurman A.L., Ferreira G. et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2017; 12 (5): e0177985. DOI: 10.1371/journal.pone.0177985.
21. Center for Disease Control and Prevention. Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>
22. van Cuyck H., Pichon B., Leroy P. et al. Multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis of *Streptococcus pneumoniae* and comparison with multiple loci sequence typing. *BMC Microbiology*. 2012; 12: 241. DOI: 10.1186/1471-2180-12-241.
23. Мартынова А.В., Балабанова Л.А., Чулакова О.А., Шепарев А.А. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у пациентов пожилого возраста с внебольничными пневмониями. *СТМ*. 2014; 6 (3): 91–96. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/molekulyarno-epidemiologicheskii-monitoring-shtamov-streptococcus-pneumoniaevydelennyh-u-patsientov-pozhilogo-vozrasta-s>
24. Демко И.В., Корчагин Е.Е., Гордеева Е.В. и др. Опыт вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у взрослых на примере Красноярского края. *Пуль - монология*. 2017; 27 (1): 21–28. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-21-28.
25. Захарова И.А. Возможности профилактики обострений хронического бронхита у лиц молодого возраста. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 5. Available at: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25124>
26. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Эпидемиологические особенности хронической респираторной патологии при вакцинации против пневмококковой инфекции. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 376–383. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-376-383.
27. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с ХОБЛ с различными индексами коморбидности. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 16 (5): 22–27. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-22-27.
28. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Код МКБ – 150.0/150.1/150.9. Общество специалистов по сердечной недостаточности. Российское кардиологическое общество; 2016. Доступно на: [www.ossn.ru/upload/medialibrary/003/РекомендацииОССН\\_МЗ\\_30012017.pdf](http://www.ossn.ru/upload/medialibrary/003/РекомендацииОССН_МЗ_30012017.pdf)
29. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. и др. Анализ отдаленных результатов эффективности и формирования адаптивного иммунитета при применении разных препаратов и схем вакцинации против пневмококковой инфекции у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (12-2): 165–174.
30. Голоднова С.О., Фельдблюм И.В., Семериков В.В. и др. Распространенность носительства *Streptococcus pneumoniae* среди медицинских работников и оценка эффективности вакцинопрофилактики. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; 1 (74): 50–54.
31. Фельдблюм И.В., Николенко В.В., Воробьева Н.Н. и др. Реактогенность, безопасность, иммуногенность и профилактическая эффективность полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧинфицированных пациентов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии*. 2013; (3): 52–60.
32. Николенко В.В., Фельдблюм И.В., Голоднова С.О., Воробьева Н.Н. Медицинские работники как группа риска по пневмококковой инфекции. *Медицинский альманах*. 2014; 4 (34): 30–34.
33. Чучалин А.Г., Онищенко Г.Г., Колосов В.П. и др. Роль вакцинации против эпидемических мероприятий по профилактике пневмококковых инфекций в зонах паводкового наводнения в



- Приамурье. Пульмонология. 2015; 25 (3): 303–311. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-303-311.
34. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58 (3): 309–318. DOI: 10.1093/cid/cit816.
35. U.S. National Library of Medicine. Pneumococcal Vaccine in Untreated CLL (Chronic Lymphocytic Leukemia) Patients. *ClinicalTrials.gov* NCT01892618. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01892618?term=NCT01892618&rank=1>
36. U.S. National Library of Medicine. VACCINATION In Methotrexate Treated Rheumatoid Arthritis Patients (VACIMRA). *ClinicalTrials.gov* NCT01942174. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01942174?term=NCT01942174&rank=1>
37. McLaughlin J.M., Jiang Q., Isturiz R.E. et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for community-acquired pneumonia in older US adults: A test-negative design. *Clin. Infect. Dis.* 2018; 67 (10): 1498–1506. DOI: 10.1093/cid/ciy312.
38. Greenberg R.N., Gurtman A., Frenck R.W. et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine.* 2014; 32 (20): 2364–2374. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.002.
39. Paradiso P.R. Pneumococcal conjugate vaccine for adults: a new paradigm. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55 (2): 259–264. DOI: 10.1093/cid/cis359.
40. U.S. National Library of Medicine. Evaluation of the Safety and Immunogenicity of Sequential Administration of Prevnar 13™ and Pneumovax™ 23 in Healthy Participants 50 Years of Age and Older (V110-029). *ClinicalTrials.gov* NCT02225587. August 26, 2014. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02225587&cntry=&state=&city=&dist=>