10.21518/2079-701X-2018-15-102-109

Г.Л. ИГНАТОВА[1], В.Н. АНТОНОВ[1], М.П. КОСТИНОВ[2], А.Д. ПРОТАСОВ[3]
[1] ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск
[2] Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва
[3] Самарский государственный медицинский университет

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ЗАЩИТА И ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ – ДВЕ СТОРОНЫ ОДНОЙ МЕДАЛИ

Результаты исследований серотипового состава пневмококков в различных странах свидетельствуют, что на глобальном уровне более 80% наиболее тяжелых инвазивных заболеваний вызываются 20 серотипами, а 13 серотипов вызывают 70–75% заболеваний [3]. Основным путем снижения заболеваемости пневмококковыми инфекциями, как инвазивными, так и неинвазивными, является вакцинация населения. Имея подтверждение безопасности и эффективности пневмококковых конъюгированных вакцин, ВОЗ и ЮНИСЕФ считают необходимым включить эти вакцины для детей в национальные программы иммунизации во всех странах мира.

Ключевые слова: *пневмококковая инфекция, вакцинация, полисахаридные вакцины.*

G.L. IGNATOVA[1], V.N. ANTONOV[1], M.P. KOSTINOV[2], A.D. PROTASOV[3]
[1] South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia
[2] Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute, Moscow, Russia
[3] Samara State Medical University, Russia

INDIVIDUAL PROTECTION AND POPULATION EFFECT - TWO SIDES OF ONE MEDAL

The studies of the serotype composition of pneumococci in various countries indicate that over 80% of the most severe invasive diseases are caused by 20 serotypes, and 13 serotypes cause 70–75% of diseases globally [3]. The vaccination of the population is the main way to reduce the incidence of both invasive and non-invasive pneumococcal infections. With evidence of the safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines, WHO and UNCF consider it necessary to include these vaccines for children in the national immunization programs around the world.

Keywords: *pneumococcal infection, vaccination, polysaccharide vaccines.*

История изучения клинической значимости Streptococcus pneumoniae берет свое начало с конца XIX в. с описания Э. Клебсом (1875), Луи Пастером (1881) и Дж. Стернбергом (1881) данного микроорганизма при развитии различных заболеваний. В 1886 г. А. Френкель обосновал его роль в этиологии пневмонии и дал название пневмококк [1]. В 1920 г. пневмококк получил название Diplococcus pneumonia, что соответствовало морфологии при микроскопии, а современное название Streptococcus pneumoniae стало официальным с 1974 г. [1]. В начале XX в. немецкий бактериолог Фред Нейфельд впервые разделил пневмококки на серотипы с помощью типоспецифических антисывороток. Это наблюдение заложило основу для последующих исследований, нацеленных на борьбу с пневмококковой инфекцией, включая открытие природы типоспецифических капсульных антигенов пневмококка, которые относятся к полисахаридам, и создание эффективных пневмококковых поливалентных полисахаридных вакцин [2]. Согласно международной диагностической схеме, разработанной в Дании (Statens Serum Institut), сформировано 46 групп антигенно-родственных серотипов с номерами от 1 до 48 (номера 26 и 30 в данной классификации не используются). Серотипы обозначаются цифрами и буквами и объединяются в одну серогруппу. Все серотипы распределяются между 21 серогруппой, каждая из которых представлена 2–5 серотипами, близкими по антигенной структуре, и 25 серологически однородными капсульными типами [2]. К настоящему времени в соответствии с особенностями капсульных полисахаридов описано более 90 серотипов пневмококка. Вирулентность, распространенность и медицинское значение серотипов пневмококков существенно различаются. Пневмококки 1-, 2, 3, 5, 7, 14, 16, 25, 28, 36, 43, 46 и 47-й серогрупп обладают более высокой вирулентностью (выделяются преимущественно при инвазивных инфекциях), серогруппы 6, 18, 19 и 23 изолируются преимущественно от носителей (*рис.*).

Результаты исследований серотипового состава пневмококков в различных странах свидетельствуют, что на глобальном уровне более 80% наиболее тяжелых инвазивных заболеваний вызываются 20 серотипами, а 13 серотипов вызывают 70–75% заболеваний [3]. Установленные различия в строении полисахаридной капсулы пневмококка могут быть использованы в дальнейшем для прогнозирования процесса замещения серотипов пневмококка в ходе распространения массовой иммунизации и усовершенствования дальнейших генераций вакцин [4]. Основными общепризнанными клиническими формами пневмококковой инфекции у детей чаще всего являются средние отиты, синуситы, менингиты [5]. У взрослых среди форм пневмококковой инфекции превалируют пневмония с и без бактериемии [6]. При

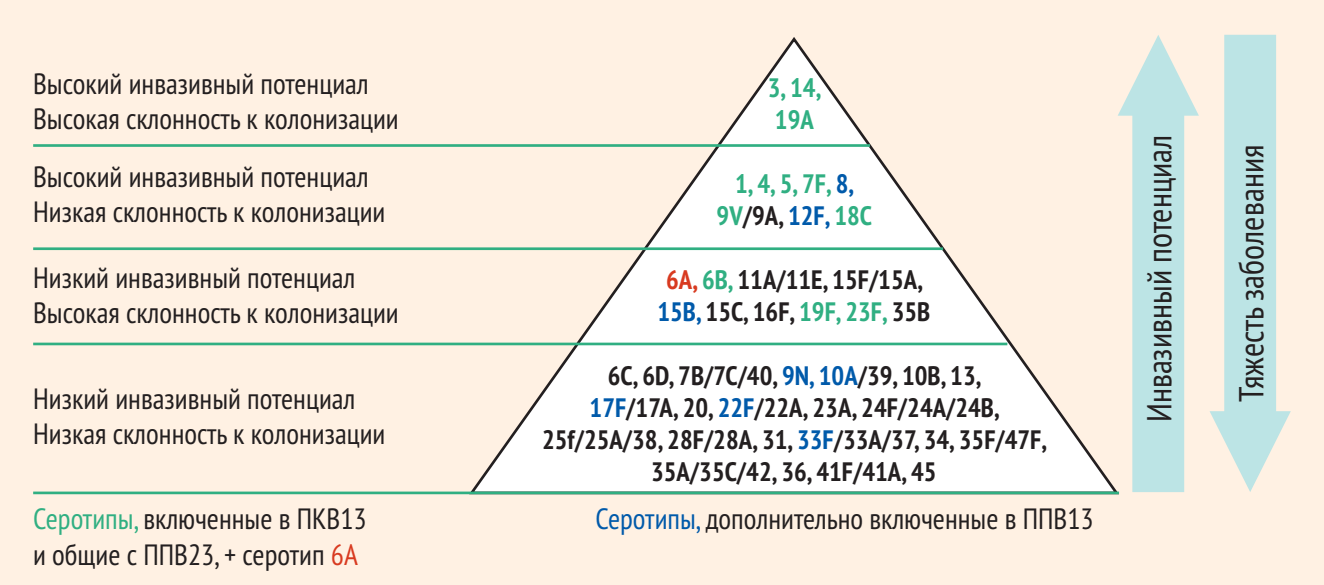
этом в РФ удельный вес внебольничных пневмоний среди причин смерти (инфекционные заболевания) в 2017 г. составил у взрослых 53%, а у детей – 36% [7]. К тому же следует отметить, что среди взрослых в РФ пневмококк является лидером среди бактериальных менингитов. При этом показатели заболеваемости лабораторно-расшифрованными случаями составил 0,18–0,22 на 100 тыс. населения для пневмококковых менингитов, в сравнении с 0,11–0,03 для менингококковых менингитов и 0,01 для гемофильных менингитов. Среди возрастной когорты 25 лет и старше летальность при пневмококковых менингитах составила 25–29% [8].

Основным путем снижения заболеваемости пневмококковыми инфекциями, как инвазивными, так и неинвазивными, является вакцинация населения. Имея подтверждение безопасности и эффективности пневмококковых конъюгированных вакцин, ВОЗ и ЮНИСЕФ считают необходимым включить эти вакцины для детей в национальные программы иммунизации во всех странах мира. При этом следует обратить внимание, что максимальный защитный эффект достигается при рутинной вакцинации всех детей первых двух лет жизни, а не только пациентов групп риска. Данный факт подчеркивается в позиции ВОЗ 2012 г., основных законодательных и рекомендательных документах в большинстве стран мира, в т. ч. и в нашей стране [9].

Важным моментом является не только понимание необходимости вакцинации, но и практическое выполнение поставленных задач. Если следовать правильному и поступательному формированию популяционной защиты, то, прежде всего, необходимо определиться с рядом моментов. Во-первых, это контингент потенциальных реципиентов. Во-вторых, это сроки начала и соблюдение схем вакцинации. И в-третьих, это целевые уровни охвата вакцинацией. Проведение иммунопрофилактики, в т. ч. у взрослых, в РФ регламентируются федеральным законом от 17 сентября 1998 г. №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» и Календарем профилактических прививок РФ, утвержденным Приказом МЗ РФ от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [10]. Федеральные клинические рекомендации 2015 г. «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции» особо подчеркивают необходимость и значимость вакцинопрофилактики с самого раннего возраста [6]. Нормативные показатели оценки полноты охвата прививками постоянно повышаются, но, как правило, охват прививками должен быть не ниже 95% для детей до трех лет и 97–98% в более старших возрастных группах.

Охват прививками косвенно отражает состояние иммунной прослойки населения при вакциноуправляемых инфекциях. Опыт борьбы с различными инфекционными болезнями показал, что охват прививками на уровне 80–90% недостаточен для эффективного управления инфекцией и может привести к вспышкам и эпидемиям [11]. По данным ВОЗ, ниже 60% – считается очень низким охват вакцинации против пневмококковой инфекции [12]. В докладе Immunization Services Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC, опубликованном в ноябре 2017 г., высказывается озабоченность снижением охватом вакцинацией детей 19–35 месяцев в США всего на 1–2 процентных пункта в 2016 г. по сравнению с 2015 г. При этом популяционный охват вакцинацией детей в США за весь период массовой иммунизации детей (с 2000 г.) не регистрировался ниже 91,9% [13]. По данным главного внештатного эпидемиолога МЗ РФ академика Н.И. Брико, на конец 2017 г. против пневмококковой инфекции привиты 1 108 054 взрослых, т. е. 1% взрослого населения. Против пневмококковой инфекции, в соответствии с графиком национального календаря профилактических прививок, на первом году жизни привито 75% детей 2016 года рождения, и лишь 41% детей, рожденных

Рисунок. Распределение серотипов S. pneumoniae по инвазивному потенциалу и склонности к колонизации [адапт. из 38–43]



в 2015 г., своевременно получили законченный курс вакцинации (ревакцинацию на 2-м году жизни в 2016 г.) В 33 регионах РФ охват детей вакцинацией против пневмококковой инфекции (ПИ) меньше среднего по стране [14].

Таким образом, показатели охвата вакцинацией детского населения в РФ более чем в два раза отстают от рекомендованных ВОЗ.

В проекте Плана мероприятий по сокращению смертности от болезней органов дыхания в 2015 г. в РФ был определен целевой уровень лиц вакцинированных против ПИ из групп риска 10% [15]. По официальной статистике ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии», Форма 5, за 2017 г. данный уровень составил 0,94% [14]. Причем по некоторым регионам этот показатель составляет 0%.

При реализации программ вакцинопрофилактики большое значение имеет осведомленность врачей первичного звена и самих пациентов о возможностях применяемых вакцин. На кафедре терапии ИДПО ЮУГМУ МЗ РФ под руководством профессора Игнатовой Г.Л. разработана анкета, цель которой выяснить знания врачей об актуальности вакцинации, существующих схемах, показаниях, противопоказаниях. Опрошено 392 врача различных специальностей в городах РФ и Республике Казахстан. Анкетирование проводилось анонимно, что повышает объективность данных. По результатам анкетирования выяснилось, что более 90% терапевтов и врачей общей практики не знают общих сведений о пневмококковой инфекции, в частности 70% уверены, что существует всего 23 серотипа пневмококка, 24% думают, что их 13 видов. 86% опрошенных говорят о том, что полисахаридные вакцины имеют преимущества перед конъюгированными за счет охвата большего числа серотипов. 82% начинают вакцинацию с полисахаридной вакцины (ППСВ23) и не знакомы с позицией ВОЗ в данном вопросе об оптимальном начале вакцинации с конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ). 71% респондентов знают только об одной схеме вакцинации: или только ППСВ23, или только конъюгированная вакцина ПКВ13. Данные проведенного анкетирования свидетельствуют о недостаточных знаниях врачей первичного звена в области вакцинопрофилактики и их недостаточной вовлеченности в реализацию программ вакцинации для взрослых. Все это может создать значительные затруднения в достижении оптимального охвата населения вакцинацией.

Также интересны результаты анкетирования, проведенного среди врачей-педиатров Московской области в 2017 г. [16]. Опрос 105 врачей показал, что только 72,7% педиатров выделяют роль S. pneumoniae в развитии менингитов; 79,2 и 63,6% – в развитии острых средних отитов и синуситов. Присутствует путаница в выборе схемы вакцинации для ребенка младше 6 мес.: 41,6% педиатров считают необходимым прививать любого ребенка трехкратно, что не запрещено инструкцией, но противоречит Национальному календарю профилактических прививок (НКПП). Также нет четкого понимания разницы между двумя разновидностями вакцин для профилактики ПИ (конъюгированных и полисахаридных): 36,2% врачей считают возможным использование ППВ23 для детей первого года жизни, что невозможно как по инструкции (возрастные показания использования с 2 лет жизни), так и нецелесообразно с точки зрения иммунного ответа.

Информированное добровольное согласие населения на проведения профилактических мероприятий также имеет немаловажное значение при проведении массовой иммунизации и расширении НКПП.

Опрос родителей детей первого года жизни показал, что информацию о предстоящих прививках родители получают в первую очередь от своего врача-педиатра, а часть, полностью доверяя врачу, даже не вникает в вопросы вакцинации. О расширении НКПП осведомлены больше половины опрошенных, и 73,5% выражают положительное отношение к внедрению вакцинации против ПИ. Стоит отметить наличие некоторых сомнений родителей в вопросе обращения за назначением вакцинации против ПИ, которые основываются на недостаточном уровне знаний родителей, от каких заболеваний защищает данная вакцинация, а также стремлении отложить новую обязательную прививку на более поздний возраст [16].

Поствакцинальная популяционная защита – уменьшение циркуляции вакцин-специфичных серотипов пневмококка и снижение за счет этого риска заражения и заболеваемости невакцинированных когорт – возможна только при систематическом и планомерном проведении вакцинопрофилактики, начиная с самого раннего возраста. Причем этот эффект можно достигнуть только с использованием конъюгированных вакцин, учитывая особенности формирования иммунного ответа. Обоснованность данного утверждения приводят Jackson L.A., Janoff E.N., формулируя в 2008 г. новые парадигмы вакцинальной защиты [17]. Пневмококковая полисахаридная вакцина (ППСВ23) была лицензирована для использования в Соединенных Штатах более 30 лет назад, за это время две трети пожилого населения получили эту вакцину. Обсервационные исследования продемонстрировали, что пневмококковая полисахаридная вакцина снижает риск инвазивной пневмококковой инфекции, но ни обсервационные исследования, ни клинические испытания не продемонстрировали убедительных доказательств снижения частоты пневмонии у вакцинированных пожилых пациентов. Внедрение массовой вакцинации детей раннего возраста пневмококковой конъюгированной вакциной в популяции вакцинированных детей до 5 лет привело к значительному снижению инвазивных пневмококковых инфекций (до 85–100%), пневмоний (до 42%) и отитов, вызываемых вакцин-специфичными серотипами [18, 19]. Также отмечен дополнительный эффект в популяции непривитых (herd protection) – снижение инвазивных пневмококковых заболеваний, вызванных вакцин-специфичными серотипами среди пожилых людей, на 45–88% [20, 21].

Высокая эффективность пневмококковой конъюгированной вакцины у детей вызвала большой интерес к оценке возможности применения ее для профилактики инвазивных пневмококковых заболеваний и пневмонии у взрослых. 19 сентября 2014 г. CDC опубликовала рекомендации Консультативного комитета по иммунизационной

практике (ACIP) о рутинном использования ПКВ13 как стартовой вакцины у взрослых в возрасте ⩾ 65 лет с последующей вакцинацией ППСВ23. Это заменило предыдущую рекомендацию о том, что взрослые в возрасте ⩾ 65 лет должны быть вакцинированы одной дозой ППСВ23 [22].

В мае 2018 г. опубликованы первые данные крупного наблюдательного проспективного исследования случай-контроль с отрицательным контролем по эффективности вакцинации ПКВ13 в реальной клинической практике (Луисвилл, шт. Кентукки, США) [23]. Выбранный дизайн исследования считается надежным типом наблюдательного исследования для оценки эффективности вакцины в реальной практике. Цель этого исследования состояла в том, чтобы определить эффективность ПКВ13 в реальных условиях жизни среди взрослых в возрасте 65 лет и старше после введения вакцинации ПКВ13 в США (с октября 2014 г.). В исследование включены взрослые в возрасте 65 лет и старше, госпитализированные по поводу внебольничной пневмонии в период с 1 апреля 2015 г. по 30 апреля 2016 г. с подтвержденной историей пневмококковой вакцинации (n = 2034). У большинства участников (88%) был один фактор риска заболевания и более, причем наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у госпитализированных пациентов были: хроническая обструктивная болезнь легких (52,6%), ишемическая болезнь сердца (35,4%), хроническая сердечная недостаточность (31,9%) и сахарный диабет (32,2%). 46% от общей численности пациентов считалось иммунокомпрометированными, т. е. имеющими наибольший риск развития пневмонии. В исследовании показано, что у вакцинированных ПКВ13 риск госпитализаций по поводу ВП на 73% (95% ДИ: 12,8–91,5%) ниже по сравнению с невакцинированными. Важно отметить, что эффективность Превенара 13 (ПКВ13) доказана в реальных условиях, когда пациенты получали вакцинацию против пневмококковой инфекции по рекомендациям лечащих врачей.

Regev-Yochay G., Katzir M. (2017) приводят факты, доказывающие влияние ранней и последовательной вакцинации ПКВ13 на примере формирования популяционного эффекта в Израиле. Массовая вакцинация детей первых лет жизни пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13) почти ликвидировала инвазивные формы пневмококковых инфекций (ИПИ) у детей и оказала косвенное влияние на заболеваемость взрослых. В течение 6 лет заболеваемость снизилась с 6,15 до 1,81 (71%). Приблизительно половина всех пациентов были в возрасте 65 лет и старше. Авторы делают вывод, что значительное снижение уровня ИПИ у взрослых в течение шести лет после внедрения ПКВ13 подчеркивает важность косвенной защиты для достижения общего воздействия на общественное здоровье, что следует учитывать при обсуждении потенциальных дополнительных преимуществ прямой вакцинации взрослых [24].

Tsaban G., Ben-Shimol S. (2017) при проведении метаанализа исследований по изучению эффективности вакцинации у детей и взрослых за 2000–2006 гг. делают вывод, что инвазивные пневмококковые заболевания и показатели пневмонии среди взрослого населения уменьшились в большинстве стран после введения ПКВ в национальные календари прививок. Этот косвенный эффект для пожилых людей, по-видимому, зависит от уровня охвата ПКВ и времени внедрения вакцинации. Больше всех от внедрения ПКВ выигрывают взрослые старше 65 лет [25].

Данные эффекты по снижению заболеваемости и смертности от пневмококковых инфекций связаны с эффектом замещения серотипов пневмококка. Hays C., Vermee Q. (2017) опубликовали данные 5-летнего наблюдения за пациентами с различными формами пневмококковой инфекции. Цель исследования состояла в том, чтобы описать эволюцию серотипов и восприимчивость к антибиотикам штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных как у взрослых, так и у детей из той же популяции с ИПИ или острым средним отитом (ОСО), через 5 лет после введения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. С 2009 по 2015 г. было собрано 839 штаммов *S. pneumoniae* (481 взрослый и 358 детей). Проводили серотипирование с помощью латексной антисыворотки и молекулярных методов. Была протестирована антимикробная восприимчивость. По сравнению с 2009 г. общее количество штаммов, выделенных в 2015 г., уменьшилось у детей (263 против 53 соответственно) и у взрослых (220 против 131 соответственно). В период с 2009 по 2015 г. наблюдалось значительное уменьшение числа вакцин-специфичных штаммов *S. pneumoniae*, выделенных как у детей, так и у взрослых. Серотиповое покрытие ПКВ13 для ИПИ значительно снизилось: у взрослых с 67,7% (149/220) до 25,2% (33/131), а у детей с 75,1% (61/81) до 18,5% (5/27). Практически не регистрировались ИПИ у детей, вызванные серотипами 1, 7F и 19A, значительно уменьшилось количество ИПИ у взрослых, вызываемых серотипами 7F и 19A [26].

Важными моментами являются определение и понимание, в какой период после начала массовой вакцинации детей можно ожидать популяционный эффект и при каких схемах массовой вакцинации, достаточно ли будет популяционного эффекта для контроля над заболеваемостью взрослых (ИПИ и пневмонии). Был проведен систематический обзор и метаанализ, включающий данные 242 исследований из 27 развитых стран и 7 развивающихся. Цель работы: получить понимание полного эффекта от внедрения детских программ вакцинации ПКВ13 и выработки политики по использованию ПКВ13 и ППСВ23 у взрослых для ускорения элиминации заболеваний, вызываемых вакцин-специфичными серотипами пневмококка. Результаты систематического обзора и метаанализа подтвердили снижение заболеваемости ИПИ, вызванных вакцин-специфичными серотипами ПКВ13, в разных возрастных группах, при этом снижение заболеваемости носило выраженный и устойчивый характер. Также в разных возрастных группах подтверждено снижение заболеваемости ИПИ, вызванных 6 дополнительными вакцин-специфичными серотипами ПКВ13. Математическое моделирование позволило утверждать, что потребуется от 8 до 30 лет для достижения 90%-ного снижения заболеваемости ИПИ, вызванных серотипами 3, 19F, 19A, 7F и 6A среди групп непривитых [27]. При этом стоит помнить, что серотип 3

является лидером среди серотипов S. pneumoniae, ставших причиной тяжелых пневмоний у взрослых, в т. ч. и в РФ [28]. Серотип 19А имеет высокую антибиотикорезистентность, является лидером среди серотипов, вызывающих инвазивные пневмококковые инфекции (ИПИ). По данным исследования 2015–2016 гг. (США), среди невакцинированных пациентов 65 лет и старше, поступивших в стационары по поводу ВП (с определением этиологического возбудителя S. pneumoniae), чаще всего выделяли серотип 3 (38,5%), 19А (18,5%), 6А (3,8%), несмотря на самую длительную (более 16 лет) и успешную историю массовой иммунизации детей против ПИ и более чем 13-летнюю историю вакцинации ППСВ23 взрослых старше 65 лет [23].

Пациенты с ХОБЛ и сочетанной патологией, особенно сердечно-сосудистой, чаще всего переносят пневмонию, в т. ч. с летальным исходом. Соответственно, эти пациенты относятся к группе высокого риска развития тяжелой пневмонии и преждевременной смертности и нуждаются в первоочередном применении профилактических программ. В настоящее время для предупреждения заболеваний, вызванных пневмококком, в мире применяются вакцины двух типов: полисахаридные неконъюгированные (ППСВ) и ППСВ23 полисахаридные конъюгированные (ПКВ).

В основе действия полисахаридных вакцин лежит Т-независимый иммунный ответ. Полисахаридные вакцины содержат высокоочищенные капсульные полисахариды (в дозе по 25 мкг каждого) в качестве антигенов, которые активируют В-лимфоцит, запуская клональную экспансию В-лимфоцитов и продукцию ими антител класса IgM и в меньшей степени – IgG. При таком механизме иммунного ответа специфическая защита к пневмококковым антигенам недолговременна и не способствует развитию иммунной памяти. Существенным недостатком полисахаридных вакцин является их неэффективность у детей до двух лет, т. к. В-зависимые антигены трудно распознаваемы незрелой иммунной системой новорожденных и грудных детей.

В результате конъюгации полисахаридов с белком-носителем формируется качественно другой, по сравнению с простыми полисахаридными вакцинами, иммунный ответ – он становится Т-зависимым. Антиген-презентирующая 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- на IgG-типы, связанные с более высоким уровнем бактерицидной активности сыворотки; а также для родственного созревания и выработки В-клеток памяти. Кроме того, происходит прайминг (выработка клеток иммунной памяти) для последующей ревакцинации, что выражается в очень быстром нарастании титра антител при последующей иммунизации конъюгированной вакциной [29].

Во врачебной среде бытует устоявшееся ошибочное мнение о преимуществе ППСВ23 по сравнению с ПКВ13, основывающееся на том факте, что ППСВ23 содержит больше капсульных полисахаридов пневмококка, чем ПКВ13, создает иммунитет против большего числа серотипов пневмококка, а значит, является более эффективной. Однако такая логика рассуждений ошибочна, т. к. не учитывает особенности иммунного ответа при применении ППСВ23 и ПКВ13, которые лежат в основе отмечающихся клинических эффектов и обосновывают неоспоримые преимущества конъюгированной пневмококковой вакцины.

В работе профессора Костинова М.П., Протасова А.Д., профессора Жесткова А.В. (2016) продемонстрировано формирование «клеток памяти» при использовании ПКВ13 на основе определения коэффициента сенсибилизации при использовании CD45-теста. Свидетельством о наличии клеток памяти является КС 0,2 и выше. У пациентов с ХОБЛ из группы ПКВ13 исходно (до вакцинации) КС составлял 0,1 при инкубации крови с препаратами ПКВ13 и ППСВ23, что свидетельствует об исходном отсутствии иммунологической памяти к антигенам *S. pneumoniae*. Через 12 месяцев в данной группе КС составил 0,4 при инкубации крови с вакциной ПКВ13 ($p < 0,001$ по сравнению с исходным значением) и 0 при инкубации крови с вакциной ППСВ23 ($p > 0,05$). Это свидетельствует о формировании иммунной памяти к антигенам *S. pneumoniae*, входящим в состав 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины, у пациентов с ХОБЛ при вакцинации с использованием ПКВ13 [30]. Кроме того, в дальнейших работах этих же авторов показано сохранение иммунологической эффективности на протяжении 4 лет (срок наблюдения) [31].

Важно отметить влияние вакцинации против пневмококковой инфекции на элиминацию *S. pneumoniae* из мокроты у больных ХОБЛ. Показано, что исследуемые схемы вакцинации (ПКВ13, ППСВ23, ППСВ23/ПКВ13 и ПКВ13/ППСВ23), кроме ППСВ23, способствовали статистически значимому снижению частоты высева *S. pneumoniae* у пациентов с ХОБЛ через 1 год после вакцинации. При этом наибольший процент снижения наблюдался в группе ПКВ13/ППСВ23 (100%). Через 4 года после вакцинации ни в одной из групп не отмечалось значимого снижения частоты высева пневмококка по сравнению с показателем до вакцинации ($p > 0,05$) [32].

Следующим важным моментом является клиническая эффективность вакцинации. В пятилетнем проспективном наблюдении 394 пациентов, выполненном в городском пульмонологическом центре г. Челябинска, изучалась сравнительная эффективность ПКВ13, ППСВ23. Основными конечными точками явились: динамика баллов по mMRC, ОФВ1, количество обострений, госпитализаций, число пневмоний [33]. Были сделаны основные выводы: включение вакцинопрофилактики ПКВ13 в план ведения пациентов позволяет уменьшить степень одышки и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной системы не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5 лет наблюдения. К этому следует отметить положительные результаты, полученные в Самаре и Москве, где доказано, что с уменьшением количества обострений основного заболевания сокращается в 2 раза количество курсов антибиотикотерапии у пациентов с ХОБЛ (наблюдение в течение 4 лет после

вакцинации ПКВ13), а при последовательной вакцинации ПКВ13, далее – ППСВ23 не было зарегистрировано случаев назначений системных антибиотиков [34, 35].

Следовательно, вакцинацию ПКВ13 можно рассматривать как базисную терапию наряду с бронходилатационной. Этот факт подтверждается новыми данными исследования, полученными в РФ, где показан не только специфический, но и выраженный неспецифический иммунный ответ с активацией субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, гуморального звена иммунитета и фагоцитоза, косвенно подтверждающимися транзиторным антивирусным и антибактериальным неспецифическим иммунным ответом, аналогичным применению различных иммуномодуляторов и иммунокорректоров [33, 35, 36]. Этим можно объяснить значительное снижение количества обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций (в 4,5 раза по сравнению с довакцинальным периодом), число развития пневмоний сокращается в 8 раз. Подобные эффекты сохраняются как минимум на протяжении 5 лет наблюдения. Вакцинопрофилактика Превенаром 13 позволяет уменьшить риск неблагоприятных событий при ХОБЛ и увеличит выживаемость пациентов [34].

При этом следует отметить, что при использовании всех возможных схем иммунизации с использованием различных типов пневмококковых вакцин также показано преимущество моновалентной вакцинации с использованием конъюгированной вакцины, и особенно последовательной вакцинации ПКВ13, затем через 1 год ППСВ23, на качество жизни больных ХОБЛ. Через 1 год после вакцинации пациентов с ХОБЛ против пневмококковой инфекции во всех анализируемых группах отмечалось статистически значимое улучшение показателей влияния ХОБЛ на жизнь пациентов, оцененных с помощью CAT-теста (без учета степени тяжести), однако наибольшее снижение среднего балла отмечалось в группе ПКВ13/ППСВ23 (снижение на 12,4 балла). Через 4 года только в группе ПКВ13/ППСВ23 отмечалось значимое улучшение данного показателя (без учета степени тяжести заболевания), с 23,4 до 19 баллов ($p<0,001$) [33]. При анализе показателей качества жизни по опроснику SGRQ установлено, что через 1 год после вакцинации происходят изменения КЖ по всем шкалам опросника. Так, у пациентов в группе ПКВ13 значение шкалы общего показателя КЖ снизилось на 5,83 балла (ДИ 4,20–7,45; $p < 0,05$). При анализе изменения КЖ по отдельным шкалам выявлено, что значение шкалы «симптомы» достоверно уменьшилось на 12,51 балла (ДИ 11,42–13,59; $p < 0,05$). Изменение субъективной оценки ограничения активности составило 4,06 балла (ДИ 3,06–5,07; $p < 0,05$). Уровень КЖ по шкале «влияние болезни» достоверно снизился на 6,52 балла (ДИ 5,15–7,89; $p< 0,05$). Через 3 года наблюдения тенденция к клинически и статистически значимому снижению показателей КЖ сохраняется. Общий показатель снизился на 5,1балла (ДИ 3,52–6,67; $p<0,05$), по шкале «симптомы» – на 12,34 балла (ДИ 11,23–13,45; $p < 0,05$), по шкале «активность» на 3,17 балла (без значимой клинической значимости, но с достоверной статистической ДИ 2,25–4,09; $p < 0,05$), по шкале «влияние» – на 5,54 (ДИ 4,13–6,94; $p < 0,05$) [38].

Немаловажным фактором является влияние вакцинации на долгосрочный прогноз у пациентов. Одним из таких показателей является прогностический оценочный индекс BODE, который имеет большую предсказательную точность, чем ОФВ1. На основании показателя данного индекса можно прогнозировать выживаемость пациентов с ХОБЛ. Градации риска: низкий – 0–3 балла, средний – 4–6 баллов и высокий – 7–10 баллов. У пациентов, вакцинированных ПКВ13, имеется достоверное снижение прогностического индекса до 2,41 в первый год, к 5-му году этот показатель отмечается на уровне 2,54, т. е. сохраняется низкий риск неблагоприятных исходов по причине ХОБЛ. Это отличается от групп невакцинированных пациентов и вакцинированных ППСВ23, когда к 5-му году происходит увеличение данного индекса до средних уровней риска неблагоприятных исходов [38].

На основании полученных данных о частоте обострений ХОБЛ, заболеваемости пневмонией и числа госпитализаций оценена экономическая эффективность применения вакцинации ППСВ23 и ПКВ13. В результате анализа эффективности профилактики обострений ХОБЛ установлено, что применение ППСВ23 эффективно в целом в течение первых двух лет после вакцинации, статистически значимо сокращая число госпитализаций и амбулаторных обращений по причине ХОБЛ. Аналогичные результаты были получены для схемы профилактики, включающей ПКВ13, при этом, несмотря на то, что эффект был более выражен, чем при вакцинации ППСВ23, статистически значимого преимущества не достигнуто. В то же время на третьем году после вакцинации отмечается потеря эффекта от вакцинации с применением ППСВ23 – число госпитализаций по причине ХОБЛ (RR = 0,84 (95% ДИ: 0,68–1,03)) и число пневмоний (RR = 1,71 (95% ДИ: 0,86–3,38)) значимо не отличалось от отсутствия вакцинации. На четвертый год после профилактики в группе пациентов, вакцинированных ППСВ23, в сравнении с отсутствием вакцинации, нет отличий с точки зрения эпизодов обострения ХОБЛ (RR = 0,95 (95% ДИ: 0,86–1,04)), но значимо повышается число обращений по причине пневмонии (RR = 2,01 (95% ДИ: 1,24–3,27)). Данные, полученные на пятый год наблюдения, демонстрируют, что в группе пациентов, вакцинированных с использованием ППСВ23, также отмечается статистически значимое увеличение числа госпитализаций по причине пневмонии (RR = 2,50 (95% ДИ: 1,61–3,89)). В свою очередь, вакцинация с применением ПКВ13 сохраняла эффект на протяжении всех пяти лет наблюдения, значимо сокращая число обращений по причине как ХОБЛ, так и пневмонии, достоверно превосходя ППСВ23 начиная с третьего года после вакцинации.

С учетом различий в клинической эффективности по предотвращению обострений ХОБЛ и заболеваемости пневмонией для каждой группы пациентов рассчитаны прямые затраты, связанные с издержками на вакцинацию, госпитализации и амбулаторные обращения к врачу. Расчеты проводились согласно тарифному соглашению территориального отделения обязательного медицинского страхования Челябинской области, стоимость одного законченного случая стационарного лечения ХОБЛ состав-

ляет 16 500 руб., аналогичная стоимость законченного случая лечения пневмонии достигает 22 000 руб. Стоимость законченного случая амбулаторного лечения ХОБЛ или пневмонии составляет 450 руб. Стоимость вакцин была определена согласно результатам конкурсных торгов в Челябинской области, составив 1400 и 1550 руб. за дозу ППСВ23 и ПКВ13 соответственно. В первый год вакцинация позволяет сократить издержки системы здравоохранения в среднем на 11 420 руб. (68–72%) для каждого больного ХОБЛ, без значимых различий между вакцинами. Схожие результаты получены при анализе прямых затрат системы здравоохранения во второй год после вакцинации – экономия в сравнении с отсутствием профилактики достигала 11 596 руб. (65%) в случае применения ППСВ23 до 15 510 руб. (87%) – для ПКВ13. Однако на 3-й год после вакцинации на фоне потери эффекта от профилактики с применением ППСВ23 расходы для данной альтернативы не отличались от отсутствия профилактики (18 031 и 18 063 руб. соответственно), в то время как ПКВ13 сохраняет эффект и позволяет достигнуть экономии до 14 352 руб. (79%) в год на одного пациента. Применение ППСВ23 было связано с ростом расходов системы здравоохранения, достигавших 23 123 руб. в четвертый год, что на 13% выше, чем при отсутствии профилактики, и на 8 022 руб. (37,5%) – в пятый год после вакцинации. Данные дополнительные расходы в первую очередь связаны с большим числом госпитализаций по причине пневмонии, в то время как профилактика с применением ПКВ13 позволяла экономить до 17 126 руб. (80%) в год.

В конечном итоге, учитывая число зарегистрированных больных ХОБЛ в Челябинской области (около 27 600 пациентов в год), установлено, что профилактика с применением вакцин ППСВ23 и ПКВ13 в пятилетнем горизонте позволит значительно сократить текущие издержки системы здравоохранения на 13,5 и 78,9% соответственно. При этом максимальная экономия бюджетных средств отмечается на фоне вакцинации с применение ПКВ13 за счет большей эффективности в предотвращении эпизодов обострений ХОБЛ и максимального сокращения числа госпитализаций без «ускользания» эффекта. Данная альтернатива позволит сократить издержки системы здравоохранения Челябинской области на 2 049,9 млн руб. в течение 5 лет, или в среднем на 409,9 млн руб. в год [33].

Таким образом, вышеперечисленные данные позволяют с достаточной степенью уверенности констатировать тот факт, что, рекомендуя и применяя конъюгированную пневмококковую вакцину в самом раннем возрасте, мы закладываем фундамент формирования здоровья на долгие годы, формируя в первую очередь индивидуальный иммунитет. Массовая вакцинация детей ПКВ с должным уровнем охвата (не менее 95%) приносит дополнительную выгоду для здравоохранения – снижение ИПИ среди непривитого контингента. Вместе с тем практика показывает, что для кардинального решения вопроса снижения пневмоний и смертности от пневмоний требуется индивидуальная защита (вакцинация) лиц групп риска. Выполняя рекомендации ВОЗ, национальных и региональных программ вакцинопрофилактики, основанных на результатах многочисленных клинических, иммунологических и фармакоэкономических исследований, мы даем шанс нашим пациентам избежать серьезных последствий, а системе здравоохранения – в целом добиться серьезной экономии бюджета.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов Р.С. Пневмококки: взгляд сквозь призму истории. Руководство для врачей. 2010, 9: 39-40./ Kozlov RS. Pneumococci: a view through the prism of history. A guide for doctors. 2010, 9: 39-40.
2. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Катосова Л.К. Серотиповое разнообразие и резистентность пневмококков. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 2014, 7-8: 83-45./ Mayanskii NA, Alyabyeva NM, Lazareva AV, Katosova LK. Serotype variety and resistance of pneumococci. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*, 2014, 7-8: 83-45.
3. Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика пневмококковых инфекций /Baranov AA, Briko NI, Namazova-Baranova LS. Modern clinical and epidemiological characteristics of pneumococcal infections. https: //www.lvrach.ru/2012/04/15435406/.
4. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире. *Педиатрическая фармакология*,. 2018, 15(1): 58–74. doi: 10.15690/pf.v15i1.1844. /Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Vishneva EA, Selimzyanova LR, Chemakina DS. Theoretical foundations and real results: review of materials on vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in the world. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2018, 15 (1): 58-74. doi: 10.15690 / pf.v15i1.1844.
5. Рекомендации расширенного заседания Совета экспертов, инициированного Союзом педиатров России, на тему: «Бремя пневмококковых заболеваний в России» (Москва, 3 февраля 2009 г.). *Вопросы современной педиатрии*, 2009, 8(2): 104-108. /Recommendations of the expanded meeting of the Council of Experts initiated by the Union of Pediatricians of Russia on the topic: «The burden of pneumococcal diseases in Russia» (Moscow, February 3, 2009). *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2009, 8 (2): 104-108.
6. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2015. 24 с. /Vaccine prophylaxis of pneumococcal infection. Federal clinical guidelines. Moscow, 2015. 24 p.
7. http: //rospotrebnadzor.ru.
8. Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации, 2016 год». Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», Российский референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами. М., 2017./ Informational and analytical review "Meningococcal infection and purulent bacterial meningitis in the Russian Federation, 2016". Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Federal Budgetary Research Institution "Central Research Institute of Epidemiology", Russian Reference Center for Monitoring Bacterial Meningitis. M., 2017.
9. Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ, 2012 год. /Pneumococcal vaccines: WHO position paper, 2012.http: //www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumococcal_2012_RU.pdf.
10. http: //base.garant.ru/70647158/.
11. Брико Н.И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики. *Лечащий врач*, 2012, 10: 57. /Briko NI. Evaluation of the quality and effectiveness of immunoprophylaxis. *Lechashchiy Vrach*, 2012, 10: 57.
12. http: //view-hub.org/viz/?YXBwaWQ9MSZpbmRpY2F0b3JpZD01NSZvdmVybGF5aWQ9NA.
13. Hill HA, Elam-Evans LD, Yankey D, Singleton JA, Kang Y. Vaccination Coverage Among Children Aged 19-35 Months. United States, 2016. https: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29095807.
14. http: //fhttps: //www.rosminzdrav.ru/ministry/61/23/stranitsa-967/v-minzdrave-rossii- sostoyalos-videselektornoe-soveschanie-s-sub-ektami-rossiyskoy-federatsii-po-voprosam-organizatsii-v-epidemicheskom-sezone-2017-2018-ggcgie.ru/.
15. http: //regulation.gov.ru/project/22676.html.

16. Филатов Н.Н., Костинов М.П., Елагина Т.Н., Локтионова М.Н., Лисицина Е.В., Новикова Ю.Б. Факторы, влияющие на охват вакцинацией против пневмококковой инфекции детей первого года жизни на начальных этапах вакцинации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2017, 3(94): 78-83. /Filatov NN, Kostinov MP, Elagina TN, Loktionova MN, Lisicina EV, Novikova YuB. Factors affecting the coverage of infants with vaccination against pneumococcal infection at the initial stages of vaccination. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*, 2017, 3 (94): 78-83.
17. Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. https: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18844484.
18. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, Rønning K, Vestrheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*, 2013 Dec 16, 31(52): 6232-8.
19. Rinta-Kokko et al. Comparison of different study designs of the estimation of PCV10 effectiveness against invasive pneumococcal disease (IPD) during national vaccination programme (NVP) in Finland. E-poster, 26-30th June, ISPPD 2016.
20. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Mølbak K, Slotved HC, Suppli CH, Konradsen HB, Valentiner-Branth P. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis*, 2014 Oct 15, 59(8): 1066-73.
21. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2015 May, 15(5): 535-43.
22. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Стырт Е.А. Пневмококковая вакцина у взрослых снижает риск инфекций, вызванных streptococcus pneumoniae. *Клиническая медицина*, 2016, 94(1): 61-66. /Belotserkovskaya YuG, Romanovskikh AG, Styrt EA. Pneumococcal vaccine in adults reduces the risk of infections caused by streptococcus pneumoniae. *Clinicheskaya Meditsina*, 2016, 94 (1): 61-66.
23. https: //academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciy312/5000157 (Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design JM McLaughlin, Q Jiang, RE Isturiz, HL Sings, DL Swerdlow, BD Gessner, RM Carrico, P Peyrani, TL Wiemken, WA Mattingly, JA Ramirez and L Jodar. Clinical Infectious Diseases).
24. Regev-Yochay G, Katzir M. The herd effects of infant PCV7/PCV13 sequential implementation on adult invasive pneumococcal disease, six years post implementation, a nationwide study in Israel. https: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28342668.
25. Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic review of the literature. https: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tsaban+G.%2C+Ben-Shimol+S.
26. Hays C, Vermee Q. et al. Demonstration of the herd effect in adults after the implementation of pneumococcal vaccination with PCV13 in children. https: //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hays+C%2C+Vermee+Q.
27. Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, McCarthy ND, Petrou S. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 2017 Jan, 5(1): e51-e59.
28. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М. с соавт. Серотипы Streptococcus pneumoniae, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций. *Журнал инфектологии*, 2013, 5(4): 35-41. /Lobzin YuV, Sidorenko SV, Kharit SM et al. Serotypes of Streptococcus pneumoniae, causing leading nosological forms of pneumococcal infections. *Zhurnal Infektologii*, 2013, 5 (4): 35-41.
29. Федосеенко М.В., Галицкая М.Г., Намазова Л.С. Эпоха конъюгированных вакцин: международный опыт успешного применения. *Педиатрическая фармакология*, 2008, 5(6): 8-14. /Fedoseenko MV, Galitskaya MG, Namazova LS. The era of conjugated vaccines: the international experience of successful application. *Pediatricheskaya Pharmakologiya*, 2008, 5 (6): 8-14.
30. Протасов А.Д., Костинов М.П., Жестков А.В. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*, 2016, 88(5): 62-69. /Protasov AD, Kostinov MP, Zhestkov AV. Choice of optimal vaccination tactics against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease through immunological and clinical prism. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2016, 88 (5): 62-69.
31. 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, 12(2): 165-174. http: //dx.doi.org/10.17116/terarkh20178912165-174. / Protasov AD, Zhestkov AV, Kostinov M.P. [et al]. Analysis of long-term efficacy results and the formation of adaptive immunity in the use of different drugs and vaccination schemes against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2017, 12 (2): 165-174. http: //dx.doi.org/10.17116/terarkh20178912165-174.
32. Protasov A, Kostinov M, Zhestkov A. Microbiological effect of anti-pneumococcal vaccination in COPD patients. Paper presented at: 10th International Symposium On Pneumococci and Pneumococcal Diseases, June 26th – 30th, 2016, Glasgow, UK.
33. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонологи,* 2018, 28(2): 185-192. https: //doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192. /Ignatova GL, Antonov VN. Five-year analysis of the effectiveness of vaccination of pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologi*, 2018, 28 (2): 185-192. https: //doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192.
34. Протасов А.Д., Костинов М.П. Способ активации факторов противовирусной защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, Патент РФ на изобретение №2600838/27.10.2016. Бюл. №30. /Protasov AD, Kostinov MP. The method of activation of antiviral protection factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Patent of the Russian Federation for invention No. 2600838 / 27.10.2016. Bul. № 30.
35. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: Руководство для врачей. Под ред. Костинова М.П. М.: Созвездие, 2013. 112 с. / Vaccination of adults with bronchopulmonary pathology: A guide for doctors. Ed. by Kostinov MP. M.: Sozvezdie, 2013. 112 p.
36. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Влияние вакцинопрофилактики на качество жизни и прогностические индексы у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*, 2016, 4: 473-480. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-473-480./ Ignatova GL, Antonov VN. The impact of vaccine prophylaxis on quality of life and prognostic indices in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2016, 4: 473-480. doi: 10.18093 / 0869-0189-2016-26-4-473-480.
37. Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical Implications of Pneumococcal Serotypes: Invasive Disease Potential, Clinical Presentations, and Antibiotic Resistance. *J Korean Med Sci*, 2013, 28: 4–15.
38. Yildirim I, Hanage WP, Lipsitch M, Shea KM, Stevenson A, et al. Serotype specific invasive capacity and persistent reduction in invasive pneumococcal disease. *Vaccine,* 2010, 29: 283–288.
39. Sleeman KL, Griffiths D, Shackley F, Diggle L, Gupta S, et al. Capsular serotype-specific attack rates and duration of carriage of Streptococcus pneumoniae in a population of children. *J Infect Dis*, 2006, 194: 682–688.;
40. Shouval DS, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, Dagan R. Site-specific disease potential of individual Streptococcus pneumoniae serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media and acute conjunctivitis. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25: 602–607.;
41. Kronenberg A, Zucs P, Droz S, Muhlemann K. Distribution and invasiveness of Streptococcus pneumoniae serotypes in Switzerland, a country with low antibiotic selection pressure, from 2001 to 2004. *J Clin Microbiol*, 2006, 44: 2032–2038.
42. Cho EY, Kang HM, Lee J, Kang JH, Choi EH, et al. Changes in Serotype Distribution and Antibiotic Resistance of Nasopharyngeal Isolates of Streptococcus pneumoniae from Children in Korea, after Optional Use of the 7-Valent Conjugate Vaccine. *J Korean Med Sci*, 2012, 27: 716–722.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Игнатова Галина Львовна – д.м.н., профессор, завкафедрой терапии ИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ

Антонов Владимир Николаевич – к.м.н., доцент кафедры терапии ИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ

Костинов Михаил Петрович – д.м.н., доктор медицинских наук, профессор, завлабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. Мечникова

Протасов Андрей Дмитриевич – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО САМГМУ