

34. Martins E. B., Graham A. K., Chapman R. W., Fleming K. A. Elevation of gamma delta T lymphocytes in peripheral blood and livers of patients with primary sclerosing cholangitis and other autoimmune liver diseases. *Hepatology*, 1996, vol. 23. pp. 988–993.
35. Pillai A.B., George T.I., Dutt S., Teo P., Strober S. NKT cells can prevent graft-versushost disease and permit graft antitumor activity after bone marrow transplantation. *J. Immunol.*, 2007, vol. 178, no. 10, pp. 6242–6251.
36. Rangari M. Sinha S., Kapoor D., Mohan J.C., Sarin S.K. Prevalence of autonomic dysfunction in cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, vol. 97, no. 3, pp. 707–713.
37. Rogers S. L., Kaufman J. Location, location, location: the evolutionary history of CD1 genes and the NKR-P1/ligand systems. *Immunogenetics*, 2016, vol. 68, no. 8, pp. 499–513. doi: 10.1007 / s00251-016-0938-6.
38. Said E. A., Al-Reesi I., Al-Riyami M., Al-Naamani K., Al-Sinawi S., Al-Balushi M. S., Koh C. Y., Al-Busaidi J. Z., Idris M. A., Al-Jabri A. A. Increased CD86 but Not CD80 and PD-L1 Expression on Liver CD68+ Cells during Chronic HBV Infection. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 6, e0158265. doi: 10.1371/journal.pone.0158265.
39. Schildberg F. A., Hegenbarth S. I., Schumak B., Scholz K., Limmer A., Knolle P. A. Liver sinusoidal endothelial cells veto CD8 T cell activation by antigen-presenting dendritic cells. *Eur. J. Immunol.*, 2008, vol. 38, no. 4, pp. 957–967.
40. Seino K., Motohashi S., Fujisawa T., Nakayama T., Taniguchi M. Natural killer T cell-mediated antitumor immune responses and their clinical applications. *Cancer Sci.*, 2006, vol. 97, no. 9, pp. 807–812.
41. Shahine A., Reinink P., Reijneveld J. F., Gras S., Holzheimer M., Cheng T. Y., Minnaard A. J., Altman J. D., Lenz S., Prandi J., Kubler-Kielbaso J., Branch Moody D., Rossjohn J., Van Rhijn I. A T-cell receptor escape channel allows broad T-cell response to CD1b and membrane phospholipids. *Nat. Commun.*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 56. doi: 10.1038/s41467-018-07898-0.
42. Stetak A., Csermely P., Ullrich A., Keri G. Physical and functional interactions between protein tyrosine phosphatase  $\alpha$ , PI 3-kinase, and PKC $\delta$ . *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, vol. 288, no. 3, pp. 564–572.
43. Thomson A. W., Knolle P. A. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, vol. 10, no. 11, pp. 753–766. doi: 10.1038 / nri2858.
44. Vinas O., Bataller R., Sancho-Bru P., Ginès P., Berenguer C., Enrich C., Nicolás J.M., Ercilla G., Gallart T., Vives J., Arroyo V., Rodés J. Human hepatic stellate cells show features of antigen-presenting cells and stimulate lymphocyte proliferation. *Hepatology*, 2003, vol. 38, no. 4, pp. 919–929.
45. Vivier E., Raulet D. H., Moretta A., Caligiuri M. A., Zitvogel L., Lanier L. L., Yokoyama W. M., Ugolini S. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science*, 2011, vol. 331, no. 6013, pp. 44–49. doi: 10.1126/science.1198687.
46. Wang Y., Du X., Wei J., Long L., Tan H., Guy C., Dhungana Y., Qian C., Neale G., Fu Y. X., Yu J., Peng J., Chi H. LKB1 orchestrates dendritic cell metabolic quiescence and anti-tumor immunity. *Cell Res.* – 2019. – vol. 29, no. 5, pp. 391–405. doi: 10.1038 / s41422-019-0157-4.
47. Wang Z. Zhang H., Liu R., Qian T., Liu J., Huang E., Lu Z., Zhao C., Wang L., Chu Y. Peyer's patches-derived CD11b<sup>+</sup> B cells recruit regulatory T cells through CXCL9 in dextran sulphate sodium-induced colitis. *Immunology*, 2018, vol. 155, no. 3, pp. 356–366. doi: 10.1111 / imm.12977.
48. Wen L., Ma Y., Bogdanos D. P., Wong F. S., Demaine A., Mieli-Vergani G., Vergani D. Pediatric autoimmune liver diseases: the molecular basis of humoral and cellular immunity. *Curr. Mol. Med.*, 2001, vol. 1, no. 3, pp. 379–389.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки)

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

УДК 616.24-007.272-036.12-084:615.37

DOI 10.17021/2020.15.1.84.98

© Е.А. Орлова, И.П. Дорфман, М.А. Орлов,

М.А. Абдуллаев, С.В. Иванова, 2020

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ  
В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**

*Орлова Екатерина Алексеевна*, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-556-61-58, e-mail: eorlova56@mail.ru.

**Дорфман Инна Петровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-902-350-32-56, e-mail: inna1977@inbox.ru.

**Орлов Михаил Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-187-77-12, e-mail: orlovdoc56@gmail.com.

**Абдуллаев Мусалимдин Абсаламович**, аспирант кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-988-067-64-84, e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru.

**Иванова Светлана Вячеславовна**, заведующая терапевтическим отделением, ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 8 им. Н.И. Пирогова», 414040, г. Астрахань, ул. Красная набережная, д. 21, тел.: 8-906-177-00-38, e-mail: 3006sveta@mail.ru.

Хроническая обструктивная болезнь легких занимает лидирующую позицию в структуре болезней органов дыхания по числу тяжелых осложнений с летальным исходом, инвалидности и смертности пациентов, а также значительному ущербу здоровью людей и государству в целом. Рассмотрены актуальные вопросы предупреждения обострений хронической обструктивной болезни легких с помощью вакцинопрофилактики, обсуждены подходы к применению пневмококковых вакцин для снижения риска развития внебольничной пневмонии. Приведены данные совместного применения пневмококковой и гриппозной вакцин для обеспечения стабильного течения хронической обструктивной болезни легких. Освещены доказательные основы рациональной вакцинации этой категории больных и опыт вакцинопрофилактики в рамках первичной медико-санитарной помощи населению.

**Ключевые слова:** *вакцинопрофилактика, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмококковая инфекция, пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина, пневмококковая конъюгированная полисахаридная 13-валентная вакцина, внебольничная пневмония, вакцинация против гриппа.*

## **CONTEMPORARY ISSUES IN VACCINE PROPHYLAXIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN MODERN CLINICAL PRACTICE CONDITIONS**

**Orlova Ekaterina A.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-556-61-58, e-mail: eorlova56@mail.ru.

**Dorfman Inna P.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-902-350-32-56, e-mail: inna1977@inbox.ru.

**Orlov Mikhail A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-187-77-12, e-mail: orlovdoc56@gmail.com.

**Abdullaev Musalitdin A.**, Graduate student of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-988-067-64-84, e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru.

**Ivanova Svetlana V.**, Head of Therapeutic Department, Astrakhan City Clinic № 8 named after N.I. Pirogova, 21 Krasnaya naberezhnaya St., Astrakhan, 414040, Russia, tel.: 8-906-177-00-38, e-mail: 3006sveta@mail.ru.

The chronic obstructive pulmonary disease takes a leading position among respiratory diseases, which leads to complications associated with death, disability and mortality of patients, as well as significant damage to the health of people and the general population. The article contains topical issues of chronic obstructive pulmonary diseases prevention using vaccination, discusses approaches of pneumococcal vaccines using to reduce the risk of developing community-acquired pneumonia. The materials of the article provide data on the use of pneumococcal and influenza vaccines to ensure stable chronic obstructive pulmonary disease course. This article highlights the evidence-based rational vaccination of his patient's category and the experience of vaccine prophylaxis in the framework of primary health care to the population.

**Key words:** *vaccine prophylaxis, chronic obstructive pulmonary disease, pneumococcal infection, pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine, pneumococcal conjugated polysaccharide 13-valent vaccine, community-acquired pneumonia, influenza vaccination.*

Стремительное расширение международного сотрудничества существенно изменило представление медицинского сообщества о тактике лечения и реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В последнем десятилетии в широкую практику российских врачей были внедрены такие важные документы, как «Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких» (GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) и Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ, составленные Российским респираторным обществом (РРО). Благодаря регулярному обновлению клинических рекомендаций и обсуждению наиболее спорных вопросов ведения больных на страницах профессиональной печати существенно возрастает информированность практикующих врачей о современной стратегии лечения ХОБЛ [8, 28, 34]. Из цитируемых документов также следует, что вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции (ПИ) у больных ХОБЛ старше 65 лет снижает риск внебольничной пневмонии, число госпитализаций и смертности на 50–68 % [9].

ХОБЛ и инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) занимают третье и четвертое места среди основных причин смерти после ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта, поэтому представляют важную проблему практического здравоохранения [51, 56]. Известно, что 23 млн жителей Европы страдают среднетяжелой и тяжелой формами ХОБЛ. Из них минимум один раз в год госпитализируются 1,1 млн больных. По последним данным, вследствие ХОБЛ ежегодно регистрируется 150 тыс. смертей. Неутешительный прогноз увеличения случаев госпитализации и смертности в близком будущем основывается на том факте, что у 17 млн жителей Европы уже диагностирована ХОБЛ легкой степени, имеющая тенденцию к прогрессированию [24]. Российская Федерация (РФ) также входит в число стран с достаточно высоким уровнем заболеваемости ХОБЛ. По данным крупнейшего эпидемиологического исследования GARD (Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями) (2014 г.), в России 15,3 % популяции страдают ХОБЛ, что в 9,3 раза превышает официальные статистические данные. В этой связи предотвращение и минимизация тяжести обострений является основной целью лечения ХОБЛ [4, 7, 54].

В настоящее время ХОБЛ, наряду с пневмонией и бронхиальной астмой, является причиной 55,7 % госпитализаций в пульмонологические стационары и 47,3 % случаев смерти от респираторных заболеваний в Европе. Пациенты с ХОБЛ и другими хроническими заболеваниями легких подвергаются высокому риску внебольничной пневмонии (ВП). Официальная статистика свидетельствует, что каждый год регистрируется 3,37 млн случаев пневмонии, из которых третья часть требует госпитализации [24].

В качестве возбудителя ВП пневмококку определена первостепенная роль [1]. По данным зарубежных и отечественных авторов, этот возбудитель явился причиной развития 25–35 % всех ВП и 3–5 % госпитальных пневмоний [12]. В России доля пневмококков в этиологии ВП составила почти 75 % [1]. Эксперты ВОЗ отмечают, что ПИ до внедрения универсальной вакцинации ежегодно приводила к смерти 1,6 млн человек, из которых смерть детей приблизилась к 1 млн. Высокие показатели заболеваемости и смертности были зарегистрированы в развивающихся странах [12]. Разнообразие клинического течения заболеваний определяется неинвазивными и инвазивными формами ПИ. С неинвазивной ПИ ассоциируются локальные формы заболеваний, в том числе бронхит, внебольничная пневмония, отит, синусит, конъюнктивит. Инвазивные ПИ приводят к генерализованным формам заболеваний с тяжелым и угрожающим жизни течением, включая бактериемию без видимого очага инфекции, менингит, пневмонию, сепсис, перикардит, артрит [12].

Риск развития пневмококковой пневмонии в разных возрастных группах населения был определен в проведенном ретроспективном когортном анализе в США. Подобный риск был в 2,7 раза выше у лиц старше 65 лет по сравнению с таковыми в возрасте 50–64 лет. Результаты исследования свидетельствуют об увеличении заболеваемости пневмонией пневмококковой этиологии в возрасте после 65 лет. Однако она была в несколько раз выше у пациентов всех возрастов, имеющих хронические сердечно-сосудистые и легочные заболевания, сахарный диабет или такие подтвержденные состояния, как курение и алкоголизм по сравнению с пациентами без подобных факторов риска. В группе лиц старше 65 лет заболеваемость пневмококковой пневмонией была в 7,7 раза выше при наличии хронических заболеваний легких, чем у пациентов без коморбидной патологии. У пациентов с тремя факторами риска заболеваемость данной пневмонией была в 9–16 раз выше, чем у соматически здоровых взрослых без какого-либо известного фактора риска, и в 2 раза выше, чем у пациентов с ослабленным иммунитетом, подверженным наибольшему риску развития пневмонии [46].

Определяющая роль ХОБЛ в повышении показателей заболеваемости пневмококковой пневмонией подтверждается различными независимыми исследованиями. Так, в Европе заболеваемость

данной пневмонией оказалась более чем в 20 раз выше у лиц с ХОБЛ (22,4 на 1 000 человек/год), чем среди населения в целом (1,07–1,2 на 1 000 человек/год). Наиболее подверженными пневмонии оказались больные с тяжелой ХОБЛ, при которой объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) был менее 50 % от должного показателя [41, 49]. В Швеции риск тяжелой инвазивной ПИ был в 5 раз выше у лиц с ХОБЛ, чем среди населения в целом [43].

Больные ХОБЛ более восприимчивы к респираторным инфекциям, так как у них нарушаются механизмы мукоцилиарного клиренса, увеличивается количество молекул специфической клеточной адгезии, а присоединение бактерий и вирусов еще более усугубляет тяжесть бактериальной колонизации. При длительном течении ХОБЛ вследствие массивной микробной обсемененности бронхиального дерева происходит угнетение факторов неспецифической защиты вплоть до их полного истощения, о чем можно судить по фагоцитарному индексу гранулоцитов и моноцитов, а также показателям спонтанной и индуцированной активности НСТ-теста нейтрофилов (оценка бактерицидной активности нейтрофилов по тесту восстановления нитросинего тетразолия) и проценту НСТ-положительных лейкоцитов в спонтанном тесте. Отсюда следует, что данное нарушение является одним из ведущих в иммунопатогенезе ХОБЛ [3]. Считается, что использование ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) увеличивает риск развития пневмонии у больных ХОБЛ. Вместе с тем их использование в комплексном лечении ХОБЛ в течение непродолжительного времени и в достаточно низких дозах (например, флутиказон 500 мкг 2 раза в день или будесонид 320 мкг 2 раза в день) не способствовало развитию пневмонии [36]. Вероятность повышения такого риска связывается с дозой ИГКС независимо от тяжести заболевания и без связи с сопутствующим увеличением смертности [57].

Пациенты с ХОБЛ часто имеют различную коморбидную патологию, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, остеопороз, рак, что способствует снижению собственной иммунологической защиты наряду с нарушениями метаболической функции легких. Порочный круг взаимоотношения патологии делает больных ХОБЛ крайне уязвимыми для вирусных и бактериальных легочных инфекций и еще в большей степени способствует частым обострениям, ускорению темпов прогрессирования болезни и необходимости в госпитализации [28].

Примерно две трети обострений ХОБЛ возникают по причине бактериальной и вирусной ИНДП или бактериальной колонизации легких. Однако обострение ХОБЛ пневмококковой этиологии протекает значительно тяжелее, чем таковое, не связанное с пневмококковым происхождением [55]. Анализ случаев госпитализации больных с обострением ХОБЛ, проведенный в Дании, показал, что 36,1 % от всех первичных госпитализаций составили пневмококковые обострения. Обострения ХОБЛ, вызванные пневмококком, по сравнению с обострениями непневмококкового происхождения, приводят к более частому нахождению пациентов в палатах интенсивной терапии (12,5 против 7,7 %), более продолжительной госпитализации (9 против 5 дней) и более высокой 30-дневной смертности (12 против 8 %), соответственно [13, 47]. Британскими исследователями установлено, что смертность в стационаре и смертность в течение 90 дней была значительно выше у больных с пневмококковым обострением ХОБЛ, осложненным пневмонией, чем при обострении ХОБЛ без пневмонии [41]. Сербские ученые обнаружили, что по данным аутопсии пневмония стала второй по частоте причиной смерти (28 %) после сердечной недостаточности (37 %) у больных ХОБЛ, умерших в течение 24 часов после госпитализации [57].

В общем круге проблем, связанных с ХОБЛ, приобретают высокую актуальность экономические аспекты. Исследования показывают, что ПИ у больных ХОБЛ не только оказывает большое влияние на показатели заболеваемости и смертности, но и приводит к увеличению расходов на здравоохранение. Сочетание ХОБЛ и пневмонии вынуждает больных в 9 раз чаще госпитализироваться, а по стоимости более чем в 4 раза получать лечение в палате интенсивной терапии. По оценкам экспертов, в России экономическое бремя ХОБЛ также высоко. Прямые затраты без учета затрат на медикаментозную терапию составляют 61,6 млрд рублей в год. В их структуре 77 % приходится на госпитальное лечение, 21 % – на амбулаторно-поликлиническое обслуживание и 2 % – на оказание скорой медицинской помощи [6].

Таким образом, высокая медико-социальная и экономическая значимость проблемы лечения тяжелых обострений ХОБЛ, ассоциированных с пневмококковой инфекцией, требует разработки и масштабной реализации профилактических мероприятий. Состояние проблемы усугубляется высокой резистентностью большинства (90 серотипов) пневмококков к традиционным антибактериальным препаратам. В данной ситуации в стратегии лечения ХОБЛ с особой значимостью возрастает роль иммунопрофилактики [1]. Современные вакцины относятся к числу наиболее эффективных средств профилактики инфекционных заболеваний, способных предотвращать легочные инфекции у больных ХОБЛ. В этой связи организованная вакцинация в масштабах страны призвана снизить

медико-социальное влияние ХОБЛ на общество, минимизировать ее неизбежные осложнения, а также улучшить качество жизни у многих больных и способствовать их социализации [10].

В настоящее время для профилактики ПИ используется два качественно различных типа взаимозаменяемых полисахаридных вакцин: пневмококковая поливалентная вакцина «Пневмовакс-23» (ППВ-23) и пневмококковая конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина «Превенар-13» (ПКВ-13). ППВ-23 представляет собой поливалентную вакцину, содержащую полисахариды 23 серотипов пневмококка и включающую в себя 90 % его серотипов, вызывающих инвазивную ПИ в развитых и развивающихся странах. ППВ-23 индуцирует гуморальный иммунный ответ, в котором В-лимфоциты участвуют в выработке антител без участия Т-хелперов. В сущности данного ответа отсутствует иммунная память и, как следствие, формируется более низкий уровень иммунного ответа при последующем введении вакцины (ревакцинации) [26]. Механизм действия вакцины состоит в том, что пневмококковые капсульные полисахаридные антигены стимулируют выработку серотип-специфических антител, которые повышают эффективность опсонизации, комплемент-зависимый фагоцитоз и способствуют разрушению пневмококков лейкоцитами и другими фагоцитирующими клетками.

Значительно улучшенным образцом современной технологии является пневмококковая конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина «Превенар-13» – ПКВ-13 (ООО «НПО Петровакс Фарм», РФ по лицензии «Пфайзер»). Она разработана как версия 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины ПКВ-7 (Превенар, «Пфайзер Инк.» США), содержащей серотипы 4, 6В, 9V, 14, которая была обогащена серотипами 1, 3, 5, 6А, 7F, 19А. Отсюда следует, что ПКВ-13 иммунологически более универсальна, чем ППВ-23. Данная вакцина увеличивает продолжительность и память антипневмококкового иммунного ответа [43]. При вакцинации ППВ-23 формируется иммунный ответ, ограниченный В-клеточной стимуляцией и продукцией антител [19, 20]. Напротив, ПКВ-13 содержит пневмококковые полисахаридные антигены, ковалентно связанные с иммуногенным белком-носителем. Вместе они создают Т-клеточнозависимый гуморальный иммунный ответ со стимуляцией Т-клеток. В итоге В-клетки получают возможность продуцировать антитела IgG к вакцине и генерировать иммунную память. В вышеизложенных характеристиках используемых вакцин обозначена не только продолжительность исходного иммунного ответа, но и способность более эффективного реагирования на последующее воздействие к вакцинным пневмококковым штаммам [20].

Опыт вакцинопрофилактики ПИ, эффективность и улучшение организации профилактических мероприятий, а также экономическое обоснование проведения вакцинации в группах риска широко обсуждаются в научном мире и здравоохранении. Как указывалось выше, иммунный ответ на воздействие ППВ-23 со временем уменьшается, поэтому данные о клинической эффективности в предупреждении пневмонии и инвазивных пневмококковых заболеваний в группах риска считаются достаточно противоречивыми [14, 52]. Вместе с тем, как отмечено в новом Кокрановском систематическом обзоре, опубликованном после Международного конгресса респираторного общества (2016), пневмококковая вакцинация (в первую очередь ППВ-23) показала статистически достоверную эффективность против пневмонии и обострений ХОБЛ [53]. Практически иное мнение было обосновано в результатах недавно завершившихся исследований: клиническая эффективность ППВ-23 в группах высокого риска и группах умеренного риска является противоречивой, несмотря на обеспечение краткосрочной защиты [35]. Принимая во внимание реальные и прогностические аспекты клинической эффективности ППВ-23, ВОЗ и органы общественного здравоохранения в Европе и США признают, что обеспечение защиты лиц пожилого возраста и групп повышенного риска по пневмококковой пневмонии не достигает удовлетворительного результата [23, 42].

В настоящее время и в ожидаемом будущем будут продолжаться научные споры и обсуждения о преимуществах и выявленных недостатках современных вакцин. Так, по данным М.П. Костинова и соавторов, установлено, что в группе больных ХОБЛ, вакцинированных ПКВ-13, через 2–6 недель достоверно увеличилось абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности маркеры CD3, CD8. Сформировавшийся в результате вакцинации клон цитотоксических Т-лимфоцитов уже в течение вышеуказанного времени был способен к активному уничтожению инфицированных вирусом клеток, присутствующих в организме больных ХОБЛ. Данный факт свидетельствует об активации клеточного звена иммунитета на фоне пневмококковой вакцинации конъюгированной полисахаридной вакциной. В то же время у больных ХОБЛ, вакцинированных ППВ-23, не было выявлено статистически достоверных изменений всех анализируемых параметров во всех временных точках. Для объективизации полученных результатов следует отметить, что данное исследование имело ряд ограничений, так как было краткосрочным (наблюдение в течение 1 года), одноцентровым без применения методов ослепления и рандомизации. Вместе с тем это исследование

было одним из первых, оценивающих влияние иммунизации при использовании вакцин с разным механизмом действия. По свидетельству авторов, окончательные результаты будут представлены по завершении долгосрочного исследования через 4 года после вакцинации [8].

Интересные сведения были получены о долгосрочности эффектов вакцинации в разных группах пациентов. Так, у пациентов с ХОБЛ повышенный иммунный ответ сохранялся в течение двух лет [21]. У пожилых людей, вакцинированных ПКВ-13 или ППВ-23, характеристики В-клеточного специфического ответа (*in vitro*) не имели значимых различий, как вскоре после вакцинации, так и спустя 6 месяцев после нее [15, 16, 30]. У здоровых взрослых продолжительный иммунный ответ после вакцинации ППВ-23 оставался выше базового в течение 10 лет, хотя рекомендуется проводить дополнительную иммунизацию через 5 лет [31]. У детей применение ПКВ-13 предотвращало назофарингеальное носительство вакцинных штаммов и защищало от инвазивных пневмококковых заболеваний и среднего отита [32, 44]. Кроме того, программы вакцинации детей, включающие ПКВ-13, обусловили значительное снижение случаев ПИ у взрослых (коллективная защита). Этот факт ассоциируется с таким реалистичным прогнозом, как уменьшение факторов риска развития у них бронхолегочной патологии в будущем [39, 40, 49, 50].

Эффективность применения ПКВ-13 у взрослых установлена в крупномасштабном исследовании эффективности пневмококковых вакцин (CAPITA) с высоким уровнем доказательности (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [34, 48]. Основной целью исследования являлась оценка клинической эффективности применения ПКВ-13 у пожилых людей. Необходимо отметить, что это не только масштабное, но и проспективное рандомизированное и плацебо-контролируемое исследование с участием более 84 тыс. человек старше 65 лет [17]. В результате 5-летнего наблюдения установлена эффективность вакцины, составившая в данной популяции 45,6 % против ВП, вызванной вакцинными серотипами, включая инвазивные и неинвазивные случаи и 45 % ВП, вызванной вакцинными серотипами, без бактериемии. Эффективность вакцины составила 30,6 % при пневмококковой пневмонии и 75 % при вакцинных серотипах инвазивных пневмококковых заболеваний [34, 48].

В другом ретроспективном исследовании населения с факторами риска, которое включало в себя более 42 % участников в каждой группе, а 10 % из них имели заболевание легких, эффективность вакцинации была аналогичной: 40,3 % против вакцинных серотипов ВП и 30,2 % против пневмококковой пневмонии. Примечательно, что величина и продолжительность гуморального иммунного ответа у взрослых групп риска были сопоставимы с титрами в общей популяции и сохранялись не менее двух лет [43, 47].

Об актуальности целевого изучения эффективности применения ППВ-23 у пожилых людей свидетельствуют результаты недавно опубликованных исследований. Мета-анализ данных 17 исследований, включающих в себя взрослых в возрасте 60 лет, показал 45–73 % эффективности ППВ-23 против инвазивной ПИ и 48–64 % при пневмококковой пневмонии, вызванной любым серотипом возбудителя [25]. Аналогичный мета-анализ другого исследования у взрослых 50 и более лет также выявил доказательства значимой эффективности вакцины ППВ-23 против ИНДП (50–54 %) и против всех причин ВП (4–17 %). Из этого следует, что эффективность ППВ-23 и ПКВ-13 против вакцинных серотипов пневмококковых заболеваний может быть сопоставимой [38].

Консультативный комитет США по практике иммунизации рекомендует применять ПКВ-13 и ППВ-23 среди всего взрослого населения старше 65 лет, не получавших ранее пневмококковой вакцины, а также среди лиц старше 19 лет, подверженных высокому риску ПИ [18, 37]. Некоторые европейские научные общества рекомендуют ПКВ-13 для применения у взрослых с ослабленным иммунитетом и всех лиц в возрасте старше 65 лет в сочетании с ППВ-23 [22]. В настоящее десятилетие ПКВ-13 постепенно внедряется в национальные программы вакцинопрофилактики по всей Европе. По состоянию на август 2016 года ПКВ-13 рекомендована для использования в группах высокого риска в 25 странах, в 16 государствах – для использования в группах умеренного риска и в 14 странах – преимущественно для пожилых людей (50–65 лет). Обосновано методическое мнение о том, что ПКВ-13 рекомендуется вводить до ППВ-23 [37]. Данная рекомендация исходит из результатов исследований, показавших, что иммунный ответ на общие для обеих вакцин серотипы был сильнее, если ПКВ-13 использовалась по очередности первой [33]. Опыт убеждает, что ПКВ-13 обеспечивает улучшение реактивности организма у пожилых людей и лиц с хроническими заболеваниями легких (прежде всего с ХОБЛ), с высоким риском пневмококковой инфекции и пневмонии [28].

Данные сравнительного исследования, учитывающего региональный опыт вакцинирования 248 пациентов ХОБЛ в пульмонологическом центре г. Челябинска (наблюдение осуществлялось в течение 3 лет), подтвердили явные преимущества ПКВ-13 по сравнению с ППВ-23 [5].

Для количественного выражения степени эффективности вакцин был рассчитан коэффициент фактической эффективности (КФЭ), который был способен показать, на сколько процентов заболеваемость привитых была ниже заболеваемости непривитых. КФЭ пациентов вакцинированных ПКВ-13 имел стабильную динамику в течение 3 лет контролируемого наблюдения. Авторами показано, что в группе больных, вакцинированных ППВ-23, уже к началу второго года отмечалось снижение КФЭ с последующей отрицательной динамикой. У пациентов с ХОБЛ, привитых ПКВ-13, по сравнению с пациентами, привитыми ППВ-23, достоверно сократилось число обострений, требующих амбулаторного лечения (ОР – 0,43; 95 % ДИ 0,26-0,69 и ОР – 0,20; 95 % ДИ 0,14-0,29, соответственно). Важной заслугой авторского коллектива явилось доказательство того, что ПКВ-13 статистически значимо продемонстрировала преимущество над ППВ-23 в купировании обострений ХОБЛ, требующих госпитализации (ОР – 0,22; 95 % ДИ 0,15-0,33). Авторы убеждают, что клинический статус в группе пациентов, использующих ППВ-23 по завершении 3-летнего исследования, значимо не отличался от такового в группе пациентов без вакцинации (ОР – 0,84; 95 % ДИ 0,68-1,03). Также отмечено преимущество ПКВ-13 над ППВ-23 в предотвращении развития пневмонии у этой же категории больных (ОР – 0,24; 95 % ДИ 0,10-0,57). Вместе с тем группа пациентов, привитых ППВ-23, по клинико-иммунологическому статусу достоверно не отличалась от группы лиц без вакцинации (ОР – 1,75; 95 % ДИ 0,86-3,38). Клинические преимущества высокой эффективности применения ПКВ-13 определили высокую суммарную экономию средств здравоохранения на 1 больного ХОБЛ через 3 года после вакцинации. Все это позволило сократить суммарные издержки системы здравоохранения с применением вакцины ПКВ-13 до 78 % и ППВ-23 – до 45 %, при этом издержки в течение третьего года в группе привитых ППВ-23 не отличались от таковых в группе лиц без вакцинации [5].

Актуальной проблемой современной медицины является снижение чувствительности пневмококков к  $\beta$ -лактамам антимикробным препаратам (в первую очередь, к пенициллинам) и продолжающийся рост резистентности к макролидам. В России отмечается высокий уровень резистентности *Streptococcus pneumoniae* к тетрациклинам и ко-тримоксазолу. Потенциальное преимущество эффективности пневмококковой вакцинации может предполагать в различных клинических ситуациях уменьшение антибактериальной терапии [2]. В странах с высоким уровнем вакцинации удалось избежать 11,4 млн дней лечения антибиотиками, а их фактическое применение сократилось до 47 %. В перспективе снижение антибиотикотерапии у больных ХОБЛ на фоне вакцинопрофилактики также может ограничить колонизацию легких устойчивыми к антибиотикам микроорганизмами [35, 39].

В последние годы возрастающую угрозу мировой популяции человека представляет вирус гриппа А/Н1N1pdm2009, вызывающий вирусную пневмонию с развитием быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности. Ведущим возбудителем вторичной гриппозной пневмонии считается *Streptococcus pneumoniae*. Меры по оптимизации вакцинации против гриппа дали реальные результаты, а именно – снижение заболеваемости ВП у взрослых людей на 89 %, летальности у пожилых – на 67 % (по сравнению с непривитыми пациентами), уменьшение частоты тяжелых обострений и смертности при ХОБЛ на 50 %, а также риска осложнений у пациентов с сочетанной хронической патологией (уровень доказательности В) [45]. В этой связи в клиническую практику внедряется совместное применение ПКВ-13 и инактивированной противогриппозной вакцины в соответствующий сезон года [27, 45].

При совместном применении вакцин против гриппа и ПИ формируется однонаправленный защитный эффект с отсутствием взаимообусловленных и нежелательных побочных реакций. Данный подход не только создает преимущество, но и позволяет проводить вакцинацию против ПИ в течение всего года и совмещать ее с вакцинацией против гриппа [41, 47]. В соответствии с действующими инструкциями, вакцинация больных ХОБЛ должна проводиться в фазе ремиссии или не ранее 1 месяца после перенесенного обострения [11]. Изучение эффективности комбинированного применения ППВ-23 и противогриппозной вакцины в профилактике обострений хронических воспалительных заболеваний легких у взрослых пациентов позволило выявить важный результат, когда частота их развития была значительно ниже при комплексной вакцинации, чем при применении только отдельно взятых препаратов [29].

Проведение мероприятий по вакцинопрофилактике в РФ регулируется действующими нормативными и методическими документами по организации иммунизации, а также инструкциями по применению иммунобиологических препаратов. Согласно последним изменениям, национальный календарь профилактических прививок с 2014 г. дополнен вакцинацией против ПИ конъюгированными пневмококковыми вакцинами. Наряду с иммунизацией детей первого года жизни рекомендована вакцинация против ПИ у детей в возрасте от 2 до 5 лет, а также у взрослых из групп риска,

включая призванных на военную службу (Федеральный закон от 17.09.1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»). Важной особенностью Порядка проведения профилактических прививок явилось указание на использование вакцин, содержащих актуальные для России антигены, позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации. Внесены изменения в возрастные ограничения применения ПКВ-13. Данная вакцина может применяться со второго месяца жизни и далее без ограничения по возрасту. По эпидемическим показаниям в календарь профилактических прививок включены пациенты старше 60 лет, страдающие хроническими заболеваниями легких (Приказ МЗ РФ от 21.03.2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (в ред. Приказов МЗ РФ от 16.06.2016 г. № 370н и 13.04.2017 № 175н)).

Как указывалось выше, иммунизацию против ПИ следует проводить в течение всего года. Если планируется организация программы массовой вакцинации против гриппа и ПИ, то удобно провести эту вакцинацию одновременно перед началом сезона гриппа. В этой связи ВОЗ, международными медицинскими агентствами и российскими экспертами рекомендованы следующие схемы вакцинации против ПИ у взрослых, относящихся к группе риска и пациентов с ХОБЛ.

- лицам 18–64 лет, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний, являющимся курильщиками табака, пользователями электронных сигарет, вейпов, и прочим, имеющим профессиональные вредности для дыхательной системы (аэрозоли металлов, пыль, мука), реконвалесцентам после перенесенного острого среднего отита, менингита, пневмонии и страдающим алкоголизмом, вводить 1 дозу ППВ-23;

- лицам 18–64 лет, страдающим хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, бронхиальная астма, эмфизема), сердца (ИБС, кардиомиопатия, сердечная недостаточность), сахарным диабетом, печени (в том числе цирроз), почек, вводить 1 дозу ПКВ-13, затем (через 1 год) – 1 дозу ППВ-23;

- лицам 65 лет и старше без иммунокомпрометирующих состояний показано введение 1 дозы ПКВ-13 и не ранее, чем через 1 год использовать 1 дозу ППВ-23;

- лицам, получившим ППВ-23 в возрасте до 65 лет по любому установленному ранее показанию, должна применяться очередная доза вакцины. Это относится к лицам, достигшим возраста 65 и более лет, если с момента получения предыдущей дозы ППВ-23 прошло, по крайней мере, 5 лет.

В России накоплен достаточно внушительный опыт вакцинации, позволяющий заключить, что частота серьезных нежелательных явлений, зарегистрированных в течение 1 месяца после введения вакцины, составила менее 2 %. При применении обеих вакцин значимых различий не наблюдалось [9]. Важным моментом при проведении профилактических мероприятий является отказ от вакцинации. Граждане РФ при проведении иммунопрофилактики действительно могут отказаться от названных выше прививок, подтвердив это в письменной форме (статья 5 ФЗ от 17.09.1998 г. №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»). Однако отсутствие прививок ведет к запрету выезда в страны, в которых по международным медико-санитарным правилам требуются конкретные профилактические прививки. Гражданам, не получившим иммунизацию, будет временно отказан прием в образовательные и оздоровительные учреждения на период возникновения эпидемий инфекционных заболеваний. Данная категория граждан также получит отказ в приеме на работу, выполнение которой связано с высоким риском развития инфекционных заболеваний.

**Заключение.** Хроническая обструктивная болезнь легких продолжает оставаться важнейшей проблемой во всем мире из-за стремительных темпов прогрессирования распространенности, увеличения показателей инвалидизации и смертности. Несмотря на накопленный опыт комплексного применения современных средств фармакотерапии и немедикаментозных методов реабилитации, эффективно контролировать хроническую обструктивную болезнь легких пока не удается. Как известно, качество жизни больных зависит от частоты и тяжести обострений хронической обструктивной болезни легких, определяющих темпы ее прогрессирования. В этой связи особую значимость приобретают вопросы профилактики обострений этого заболевания, возникающих с участием инфекции бактериального и вирусного происхождения, а также атмосферных поллютантов.

В настоящее время в Российской Федерации и во всем мире нарабатывается опыт правильной вакцинации больных хронической обструктивной болезнью легких, представляющих собой многомиллионную группу риска развития пневмококковой инфекции. Отечественные и зарубежные исследователи решают самый важный вопрос проблемы, которым является разработка оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции. Современная медицина располагает эффективными средствами вакцинопрофилактики – это пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина «Пневмовакс-23» (ППВ-23) и пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина

«Превенар-13» (ПКВ-13). Многочисленные дискуссии по поводу механизмов действия данных вакцин, рациональных схем их применения и различной эффективности в поствакцинальном периоде привели к значимым результатам уже в настоящее время. При всем различии мнений достигается понимание в создании научно обоснованного подхода к выбору вакцинного препарата и самой схемы вакцинации с оценкой иммунологической памяти, динамики факторов неспецифической резистентности и противовирусной защиты, а также анализа клинических эффектов вакцинации. Безусловно, именно этот подход должен определять тактику уже реализуемых мероприятий и поддерживать долгосрочные перспективы последовательного применения вакцин ПКВ-13 и ППВ-23.

Важным вопросом настоящего времени остаются эффективные меры защиты больных хронической обструктивной болезнью легких от бактериальных и вирусных респираторных инфекций. Определенный оптимизм обеспечивается совмещением вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа, способствующей снижению развития фатальных осложнений, а именно – внебольничной пневмонии и тяжелых форм инвазивной пневмококковой инфекции, замедлению темпов антибиотикорезистентности, а также поддержанию стабильного течения хронической обструктивной болезни легких. Актуальным вопросом современной медицины является создание региональных программ вакцинопрофилактики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, успешная реализация которых во многом зависит от финансовой поддержки из средств бюджетов субъектов Российской Федерации. В комплексном анализе эффективности вакцинации происходит расстановка приоритетов, согласно которым доказательства общих клинических преимуществ и долгосрочности их сохранения занимают первое место, способствуя высокой суммарной экономии средств здравоохранения.

#### Список литературы

1. Гуревич, К. Г. Скрытые вопросы эффективности и безопасности пневмококковой вакцинации / К. Г. Гуревич, А. В. Фесюн, О. П. Свистунов, В. В. Бондаренко, О. П. Каражелясков // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 140–144.
2. Демко, И. В. Опыт вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у взрослых на примере Красноярского края / И. В. Демко, Е. Е. Корчагин, Н. В. Гордеева, А. Ю. Крапошина, И. А. Соловьева // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 21–28. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-21-28.
3. Еникеев, О. А. Особенности клеточного компонента системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких средней и легкой степени тяжести в стадии обострения / О. А. Еникеев // Аспирантский вестник Поволжья. – 2012. – № 5–6. – С. 35–40.
4. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2013 году. Статистические материалы. Часть VII. – Режим доступа : <http://www.gks.ru>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 12.06.2018.
5. Игнатова, Г. Л. Создание региональных программ вакцинопрофилактики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на основе комплексного анализа эффективности вакцинации / Г. Л. Игнатова, В. Н. Антонов // Consilium Medicum. – 2016. – № 11. – С. 88–91.
6. Игнатова, Г. Л. Эффективность вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной у больных хронической обструктивной болезнью легких за 3 года / Г. Л. Игнатова, В. Н. Антонов, О. В. Родионова // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 42–46.
7. Исследование хронических респираторных заболеваний и факторов риска в 12 регионах Российской Федерации. – Режим доступа : <http://medi.ru/doc/60n0018.htm>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 04.03.2018.
8. Протасов, А. Д. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А. Д. Протасов, М. П. Костинов, А. В. Жестков, М. Л. Штейнер, О. О. Магаршак, Т. А. Костинова, А. А. Рыжов, Д. В. Пахомов, Д. А. Благовидов, М. И. Панина // Терапевтический архив. – 2016. – № 5. – С. 62–69.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Российское респираторное общество. Москва 2018. – Режим доступа : [http://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf), свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 15.04.2018.
10. Федосеенко, М. В. Перспектива вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции : современный взгляд на проблему / М. В. Федосеенко // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 1. – С. 36–41.
11. Чучалин, А. Г. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению / А. Г. Чучалин, Т. Н. Биличенко, Г. Л. Осипова, Е. А. Курбатова, Н. Б. Егорова, М. П. Костинов // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 4–19.

12. Чучалин, А. Г. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у взрослых : федеральные клинические рекомендации / А. Г. Чучалин, Н. И. Брико, С. Н. Авдеев, А. С. Белевский, И. В. Шубин, М. П. Костинов, Т. Н. Биличенко, В. Ю. Мишланов, В. В. Семерилов. – М., 2018. – 11 с.
13. Andreassen, S. L. Impact of pneumonia on hospitalizations due to acute exacerbations of COPD / S. L. Andreassen, E. D. Linares, N. Stenfors, A. H. Henriksen // *Clin. Respir. J.* – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 93–99.
14. Andrews, N. J. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales / N. J. Andrews, P. A. Waight, R. C. George, M. P. Slack, E. Miller // *Vaccine.* – 2012. – Vol. 30, № 48. – P. 6802–6808.
15. Baxendale, H. E. Circulating pneumococcal specific plasma and memory B cells in the elderly two years after pneumococcal conjugate versus polysaccharide vaccination / H. E. Baxendale, M. Johnson, S. M. Keating, L. Ashton, P. Burbidge, S. Woodgate, J. Southern, E. Miller, E. Goldblatt // *Vaccine.* – 2010. – Vol. 28, № 42. – P. 6915–6922.
16. Baxendale, H. E. The early kinetics of circulating pneumococcal-specific memory B cells following pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines in the elderly / H. E. Baxendale, S. M. Keating, M. Johnson, J. Southern, E. Miller, D. Goldblatt // *Vaccine.* – 2010. – Vol. 28, № 30. – P. 4763–4770.
17. Bonten, M. J. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults / M. J. Bonten, S. M. Huijts, M. Bolkenbaas, C. Webber, S. Patterson, S. Gault, C. H. van Werkhoven, A. M. van Deursen, E. A. Sanders, Verheij T. J., M. Patton, A. McDonough, A. Moradoghli-Haftvani, H. Smith, T. Mellelieu, M. W. Pride, G. Crowther, B. Schmöle-Thoma, D. A. Scott, K. U. Jansen, R. Lobatto, B. Oosterman, N. Visser, E. Caspers, A. Smorenburg, E. A. Emini, W. C. Gruber, D. E. Grobbee // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, № 12. – P. 1114–1125.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / Centers for Disease Control and Prevention // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2012. – Vol. 61, № 40. – P. 816–819.
19. Clutterbuck, E. A. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells / E. A. Clutterbuck, R. Lazarus, L. M. Yu, J. Bowman, E. A. L. Bateman, L. Diggle, B. Angus, T. E. Peto, P. C. Beverley, D. Mant, A. J. Pollard // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205, № 9. – P. 1408–1416.
20. De Roux, A. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults : conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory / A. de Roux, B. Schmöle-Thoma, B. Schmöle-Thoma, G. R. Siber, J. G. Hackell, A. Kuhnke, N. Ahlers, S. A. Baker, A. Razmpour, E. A. Emini, P. D. Fernsten, W. C. Gruber, S. Lockhart, O. Burkhardt, T. Welte, H. M. Lode // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46, № 7. – P. 1015–1023.
21. Dransfield, M. T. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease / M. T. Dransfield, S. Harnden, R. L. Burton, R. K. Albert, W. C. Bailey, R. Casaburi, J. Connett, J. A. Cooper, G. J. Criner, J. L. Curtis, M. K. Han, B. Make, N. Marchetti, F. J. Martinez, C. McEvoy, M. H. Nahm, D. E. Niewoehner, J. Porszasz, J. Reilly, P. D. Scanlon, S. M. Scharf, F. C. Sciruba, G. R. Washko, P. G. Woodruff, S. C. Lazarus // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 55, № 5. – P. e35–e44.
22. Esposito, S. Recommended immunization schedules for adults: clinical practice guidelines by the ESCMID Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAIDID) / S. Esposito, P. Bonanni, S. Maggi, L. Tan, F. Ansaldi, P. L. Lopalco, R. Dagan, J. P. Michel, P. van Damme, J. Gaillat, R. Prymula, T. Vesikari, C. Mussini, U. Frank, A. Osterhaus, L. P. Celentano, M. Rossi, V. Guercio, G. Gavazzi // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2016. – Vol. 12, № 7. – P. 1777–1794.
23. European Medicines Agency. CHMP variation assessment report [Prevenar 13] : type II variation EMEA/H/C/001104/II/0028. – 2011. – Режим доступа : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001104/WC500119784.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500119784.pdf), свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.10.2018.
24. European Respiratory Society. European Lung White Book. Lausanne, Switzerland : ERS / European Respiratory Society, 2016. – Режим доступа : [https://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/13\\_COPD.pdf](https://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/13_COPD.pdf), свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 24.11.2018.
25. Falkenhorst, G. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis / G. Falkenhorst, C. Renschmidt, T. Harder, E. Hummers-Pradier, O. Wichmann, C. Bogdan // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. e0169368.
26. Fedson, D. Pneumococcal vaccination of older adults : conjugate or polysaccharide? / D. Fedson, M. Guppy // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2013. – Vol. 9, № 6. – P. 1382–1384.
27. Frenck, R. W. Jr. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults / R. W. Jr. Frenck, A. Gurtman, J. Rubino, W. Smith, M. van Cleeff, D. Jayawardene, P. C. Giardina, E. A. Emini, W. C. Gruber, D. A. Scott, B. Schmöle-Thoma // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2012. – Vol. 19, № 8. – P. 1296–1303.

28. Froes, F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory Diseases / F. Froes, N. Roche, F. Blasi // *International Journal of COPD*. – 2017. – № 12. – P. 3457–3468.
29. Furumoto, A. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease / A. Furumoto, Y. Ohkusa, M. Chen, K. Kawakami, H. Masaki, Y. Sueyasu, T. Iwanaga, H. Aizawa, T. Nagatake, K. Oishi // *Vaccine*. – 2008. – Vol. 26, № 33. – P. 4284–4289.
30. Grabenstein, J. D. Pneumococcal vaccines in adults: assessing the evolving evidence / J. D. Grabenstein, S. B. Manoff // *Vaccine*. – 2011. – Vol. 29, № 37. – P. 6149–6154.
31. Grabenstein, J. D. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine : long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults / J. D. Grabenstein, S. B. Manoff // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30, № 30. – P. 4435–4444.
32. Greenberg D. Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children <5 years / D. Greenberg, N. Givon-Lavi, S. Ben-Shimol, J. B. Ziv, R. Dagan // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33, № 36. – P. 4623–4629.
33. Greenberg, R. N. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age / R. N. Greenberg, A. Gurtman, R. W. Frenck, C. Strout, K. U. Jansen, J. Trammel, D. A. Scott, E. A. Emini, W. C. Gruber, B. Schmoele-Thoma // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, № 20. – P. 2364–2374.
34. Hak, E. Rationale and design of CAPITA : a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults / E. Hak, D. E. Grobbee, E. A. Sanders, T. J. Verheij, M. Bolkenbaas, S. M. Huijts, W. C. Gruber, S. Tansey, A. McDonough, B. Thoma, S. Patterson, A. J. van Alphen, M. J. Bonten // *Neth. J. Med.* – 2008. – Vol. 66, № 9. – P. 378–383.
35. Tin Tin Htar, M. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies / M. Tin Tin Htar, A. L. Stuurman, G. Ferreira, C. Alicino, K. Bollaerts, C. Paganino, R. R. Reinert, H. J. Schmitt, C. Trucchi, T. Vestraeten, F. Ansaldi // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 5. – P. e0177985.
36. Japanese Respiratory Society. Guidelines for diagnosis and management of COPD (chronic obstructive pulmonary disease), third edition: therapy and management / Japanese Respiratory Society // *Suppl. COPD*. – 2009. – P. 70–144.
37. Kobayashi, M. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / M. Kobayashi, N. M. Bennett, R. Gierke, O. Almendares, M. R. Moore, C. G. Whitney, T. Pilishvili // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2015. – Vol. 64, № 34. – P. 944–947.
38. Kraicer-Melamed, H. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: a systematic review and meta-analysis / H. Kraicer-Melamed, S. O'Donnell, C. Quach // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 34, № 13. – P. 1540–1550.
39. Laxminarayan, R. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge / R. Laxminarayan, P. Matsoso, S. Pant, C. Brower, J. A. Rottingen, K. Klugman, S. Davies // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, № 10014. – P. 168–175.
40. Loo, J. D. Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization / J. D. Loo, L. Conklin, K. E. Fleming-Dutra, M. D. Knoll, D. E. Park, J. Kirk, D. Goldblatt, K. L. O'Brien, C. G. Whitney // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2014. – Vol. 33, Suppl. 2. – P. S161–S171.
41. Myint, P. K. U.K. National COPD Resources and Outcomes Project 2008: patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations who present with radiological pneumonia have worse outcome compared to those with non-pneumonic chronic obstructive pulmonary disease exacerbations / P. K. Myint, D. Lowe, R. A. Stone, R. J. Buckingham, C. M. Roberts // *Respiration*. – 2011. – Vol. 82, № 4. – P. 320–327.
42. Pneumococcal vaccines WHO position paper : 2012 / WHO // *Wkly. Epidemiol. Rec.* – 2012. – Vol. 87, № 14. – P. 129–144.
43. Reinert, R. R. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Emerging data from invasive pneumococcal diseases, pneumonia, acute otitis media and nasopharyngeal carriage / R. R. Reinert, B. Tasy // *Педиатрическая фармакология*. – 2012. – Vol. 9, № 3. – P. 8–11. doi: 10.15690/pf.v9i3.315.
44. Schmoele-Thoma, B. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in immunocompetent older adults with stable underlying medical conditions / B. Schmoele-Thoma, L. A. Jackson, R. N. Greenberg, R. Frenck, A. Gurtman, V. Sundaraiyer, W. C. Gruber, D. A. Scott, R. E. Isturiz // *J. Vaccines Immun.* – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 7–12.
45. Schwarz, T. F. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged >65 years / T. F. Schwarz, J. Flamaing, H. C. Rümke, J. Penzes, C. Juergens, A. Wenz, D. Jayawardene, P. Giardina, E. A. Emini, W. C. Gruber, B. Schmoele-Thoma // *Vaccine*. – 2011. – Vol. 29, № 32. – P. 5195–5202.
46. Shea, K. M. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions / K. M. Shea, J. Edelsberg, D. Weycker, R. A. Farkouh, D. R. Strutton, S. I. Pelton // *Open Forum Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 1, № 1. – P. ofu024.
47. Sogaard, M. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia / M. Sogaard, M. Madsen, A. Løkke, O. Hilberg, H. T. Sørensen, R. W. Thomsen // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – № 11. – P. 455–465.

48. Suaya, J. A. Post-hoc analysis of the 13-valent polysaccharide conjugate vaccine efficacy against vaccine-serotype pneumococcal community acquired pneumonia in at-risk older adults / J. A. Suaya, Q. Jiang, D. A. Scott, W. C. Gruber, C. Webber, B. Schmoele-Thoma, C. K. Hall-Murray, L. Jodar, R. E. Isturiz // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 36, № 11. – P. 1477–1483.
49. Tomczyk, S. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / S. Tomczyk, N.M. Bennett // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2014. – Vol. 63, № 37. – P. 824–826.
50. Van Hoek, A. J. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England / A. J. van Hoek, C. L. Sheppard, N. J. Andrews, P. A. Waight, M. P. Slack, T. G. Harrison, S. N. Ladhani, E. Miller // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, № 34. – P. 4349–4355.
51. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, № 10053. – P. 1545–1602.
52. Walters, J. A. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. A. Walters, S. Smith, P. Poole, R. H. Granger, R. Wood-Baker // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – № 1. – P. CD001390.
53. Walters, J. A. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease / J. A. Walters, J. N. Tang, P. Poole, R. Wood-Baker // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – № 1. – P. CD001390.
54. Wedzicha, J. A. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease / J. A. Wedzicha, S. E. Brill, J. P. Allinson, G. C. Donaldson // *BMC Med.* – 2013. – № 11. – P. 181.
55. Wedzicha, J. A. COPD exacerbations : impact and prevention / J. A. Wedzicha, A. J. Mackay, R. Singh // *Breathe*. – 2013. – Vol. 9, № 6. – P. 434–440.
56. World Health Organization. The top 10 causes of death. Режим доступа : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 31.12.2018.
57. Yawn, B. P. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia : a retrospective claims data analysis / B. P. Yawn, Y. Li, H. Tian, J. Zhang, S. Arcona, K. H. Kahler // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2013. – № 8. – P. 295–304.

## References

1. Gurevich K. G., Fesyun A. V., Svistunov O. P., Bondarenko V. V., Karazhelyaskov O. P. Skrytye voprosy effektivnosti i bezopasnosti pnevmokokkovoy vaksinatсии [Hidden issues of efficacy and safety of pneumococcal vaccination] Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh [System analysis and control in biomedical systems], 2013, vol. 12, no. 1, pp. 140–144.
2. Demko I. V., Korchagin E. E., Gordeeva N. V., Kraposhina A. Yu., Solov'eva I. A. Opyt vaksinoprofilaktiki pnevmokokkovoy infektsii u vzroslykh na primere Krasnoyarskogo kraya [Experience of vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in adults on the example of Krasnoyarsk region] *Pul'monologiya* [Pulmonology], 2017, vol. 27, no. 1, pp. 21–28. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-21-28.
3. Enikeev O. A. Osobennosti kletochnoho komponenta sistemnogo vospaleniya u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh sredney i legkoy stepeni tyazhesti v stadii obstreniya [Features of the cellular component of systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease of moderate and mild severity in the acute stage]. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya* [Post-graduate Bulletin of the Volga region], 2012, no. 5-6, pp. 35–40.
4. Zaboлеваеmост' naseleniya starshe trudospobnogo vozrasta (s 55 let u zhenshchin i s 60 let u muzhchin) po Rossii v 2013 godu. Statisticheskie materialy. Chast' VII. [Morbidity of the population over the working age (from 55 years in women and 60 years in men) in Russia in 2013. Statistical data. Part VII.]. Available at: <http://www.gks.ru/> (accessed 12 June 2018).
5. Ignatova G. L., Antonov V. N. Sozdanie regional'nykh programm vaksinoprofilaktiki patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh na osnove kompleksnogo analiza effektivnosti vaksinatсии [Creation of regional vaccination programs for patients with chronic obstructive pulmonary disease based on a comprehensive analysis of the effectiveness of vaccination.]. *Consilium Medicum*, 2016, no. 11, pp. 88–91.
6. Ignatova G. L., Antonov V. N., Rodionova O. V. Effektivnost' vaksinoprofilaktiki kon'yugirovannoy pnevmokokkovoy vaksinoynoy u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh za 3 goda [Efficacy of conjugate pneumococcal vaccine vaccination in patients with chronic obstructive pulmonary disease for 3 years.] *Consilium Medicum*, 2016, vol. 18, no. 3, pp. 42–46.
7. Issledovanie khronicheskikh respiratornykh zabolevaniy i faktorov riska v 12 regionakh Rossiyskoy Federatsii [Study of chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation]. Available at: <http://medi.ru/doc/60n0018.htm> (accessed 4 March 2018).

8. Protasov A. D., Kostinov M. P., Zhestkov A. V., Shteyner M. L., Magarshak O. O., Kostinova T. A., Ryzhov A. A., Pakhomov D. V., Blagovidov D. A., Panina M. I. Vybor optimal'noy taktiki vaktsinatsii protiv pnevmokokkovoy infektsii s immunologicheskikh i klinicheskikh pozitsiy u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh [Selection of optimal vaccination tactics against pneumococcal infection from immunological and clinical positions in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive], 2016, no. 5, pp. 62–69.
9. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'i legkikh. Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo. Moskva 2018 [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Russian respiratory society. Moscow 2018]. Available at: [http://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf) (accessed 15 April 2018).
10. Fedoseenko M. V. Perspektiva vaktsinoprofilaktiki pnevmokokkovoy infektsii: sovremennyy vzglyad na problem [The prospect of vaccination of pneumococcal infection: a modern view of the problem]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal], 2009, vol. 17, no. 1, pp. 36–41.
11. Chuchalin A. G., Bilichenko T. N., Osipova G. L., Kurbatova E. A., Egorova N. B., Kostinov M. P. Vaktsinoprofilaktika bolezney organov dykhaniya v ramkakh pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi naseleniyu [Vaccination of respiratory diseases in the framework of primary health care]. *Pul'monologiya* [Pulmonology], 2015, vol. 25, no. 2, pp. 4–19.
12. Chuchalin A. G., Briko N. I., Avdeev S. N., Belevskiy A. S., Shubin I. V., Kostinov M. P., Bilichenko T. N., Mishlanov V. Yu. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii "Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoy infektsii u vzroslykh" [Federal clinical guidelines "vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in adults"]. *Klinicheskie rekomendatsii* [Clinical guidelines]. Moscow, 2018, 11 p.
13. Andreassen S. L., Liaaen E. D., Stenfors N., Henriksen A. H. Impact of pneumonia on hospitalizations due to acute exacerbations of COPD. *Clin Respir J*, 2014, vol. 8, no. 1, pp. 93–99.
14. Andrews N. J., Waight P. A., George R. C., Slack M. P., Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*, 2012, vol. 30, no. 48, pp. 6802–6808.
15. Baxendale H. E., Johnson M., Keating S. M., Ashton L., Burbidge P., Woodgate S., Southern J., Miller E., Goldblatt E. Circulating pneumococcal specific plasma and memory B cells in the elderly two years after pneumococcal conjugate versus polysaccharide vaccination. *Vaccine*, 2010, vol. 28, no. 42, pp. 6915–6922.
16. Baxendale H. E., Keating S. M., Johnson M., Southern J., Miller E., Goldblatt D. The early kinetics of circulating pneumococcal-specific memory B cells following pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines in the elderly. *Vaccine*, 2010, vol. 28, no. 30, pp. 4763–4770.
17. Bonten M. J., Huijts S. M., Bolkenbaas M., Webber C., Patterson S., Gault S., van Werkhoven C. H., van Deursen A. M., Sanders E. A., Verheij T. J., Patton M., McDonough A., Moradoghli-Haftvani A., Smith H., Mellelieu T., Pride M. W., Crowther G., Schmoele-Thoma B., Scott D. A., Jansen K. U., Lobatto R., Oosterman B., Visser N., Caspers E., Smorenburg A., Emini E. A., Gruber W. C., Grobbee D. E. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372, no. 12, pp. 1114–1125.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2012, vol. 61, no. 40, pp. 816–819.
19. Clutterbuck E. A., Lazarus R., Yu L. M., Bowman J., Bateman E. A. L., Diggle L., Angus B., Peto T. E., Beverley P. C., Mant D., Pollard A. J. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J. Infect. Dis.*, 2012, vol. 205, no. 9, pp. 1408–1416.
20. de Roux A., Schmöle-Thoma B., Schmöele-Thoma B., Siber G. R., Hackell J. G., Kuhnke A., Ahlers N., Baker S. A., Razmpour A., Emini E. A., Fernsten P. D., Gruber W. C., Lockhart S., Burkhardt O., Welte T., Lode H. M. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, vol. 46, no. 7, pp. 1015–1023.
21. Dransfield M. T., Harnden S., Burton R. L., Albert R. K., Bailey W. C., Casaburi R., Connett J., Cooper J. A., Criner G. J., Curtis J. L., Han M. K., Make B., Marchetti N., Martinez F. J., McEvoy C., Nahm M. H., Niewoehner D. E., Porszasz J., Reilly J., Scanlon P. D., Scharf S. M., Scieurba F. C., Washko G. R., Woodruff P. G., Lazarus S. C. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 55, no. 5, pp. e35–e44.
22. Esposito S., Bonanni P., Maggi S., Tan L., Ansaldi F., Lopalco P. L., Dagan R., Michel J. P., van Damme P., Gaillat J., Prymula R., Vesikari T., Mussini C., Frank U., Osterhaus A., Celentano L. P., Rossi M., Guercio V., Gavazzi G. Recommended immunization schedules for adults: clinical practice guidelines by the ESCMID Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAIDID). *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2016, vol. 12, no. 7, pp. 1777–1794.

23. European Medicines Agency. CHMP variation assessment report [Prevenar 13]: type II variation EMEA/H/C/001104/II/0028 Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001104/WC500119784.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500119784.pdf) (accessed 1 October 2018).
24. European Respiratory Society. European Lung White Book. Lausanne, Switzerland: ERS / European Respiratory Society Available at: [https://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/13\\_COPD.pdf](https://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/13_COPD.pdf) (accessed 24 November 2018).
25. Falkenhorst G, Remschmidt C., Harder T., Hummers-Pradier E, Wichmann O., Bogdan C. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. e0169368.
26. Fedson D., Guppy M. Pneumococcal vaccination of older adults: conjugate or polysaccharide? *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2013, vol. 9, no. 6, pp. 1382–1384.
27. Frenck R. W. Jr., Gurtman A., Rubino J., Smith W., van Cleeff M., Jayawardene D., Giardina P. C., Emini E. A., Gruber W. C., Scott D. A., Schmöle-Thoma B. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clin. Vaccine. Immunol.*, 2012, vol. 19, no. 8, pp. 1296–1303.
28. Froes F., Roche N., Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory Diseases. *International Journal of COPD*, 2017, no. 12, pp. 3457–3468.
29. Furumoto A., Ohkusa Y., Chen M., Kawakami K., Masaki H., Sueyasu Y., Iwanaga T., Aizawa H., Nagatake T., Oishi K. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine*, 2008, vol. 26, no. 33, pp. 4284–4289.
30. Grabenstein J. D., Manoff S. B. Pneumococcal vaccines in adults: assessing the evolving evidence. *Vaccine*, 2011, vol. 29, no. 37, pp. 6149–6154.
31. Grabenstein J. D., Manoff S. B. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine*, 2012, vol. 30, no. 30, pp. 4435–4444.
32. Greenberg D., Givon-Lavi N., Ben-Shimol S., Ziv J. B., Dagan R. Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children < 5 years. *Vaccine*, 2015, vol. 33, no. 36, pp. 4623–4629.
33. Greenberg R. N., Gurtman A., Frenck R. W., Strout C., Jansen K. U., Trammel J., Scott D. A., Emini E. A., Gruber W. C., Schmöle-Thoma B. 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, vol. 32, no. 20, pp. 2364–2374.
34. Hak E., Grobbee D. E., Sanders E. A., Verheij T. J., Bolkenbaas M., Huijts S. M., Gruber W. C., Tansey S., McDonough A., Thoma B., Patterson S., van Alphen A. J., Bonten M. J. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth. J. Med.*, 2008, vol. 66, no. 9, pp. 378–383.
35. Tin Tin Htar M., Stuurman A. L., Ferreira G., Alicino C., Bollaerts K., Paganino C., Reinert R. R., Schmitt H. J., Trucchi C., Vestraeten T., Ansaldi F. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 5, pp. e0177985.
36. Japanese Respiratory Society. Guidelines for diagnosis and management of COPD (chronic obstructive pulmonary disease), third edition: therapy and management. *Suppl. COPD*, 2009, pp. 70–144.
37. Kobayashi M., Bennett N. M., Gierke R., Almendares O., Moore M. R., Whitney C. G., Pilishvili T. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2015, vol. 64, no. 34, pp. 944–947.
38. Kraicer-Melamed H., O'Donnell S., Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 2016, vol. 34, no. 13, pp. 1540–1550.
39. Laxminarayan R., Matsoso P., Pant S., Brower C., Røttingen J. A., Klugman K., Davies S. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet*, 2016, vol. 387, no. 10014, pp. 168–175.
40. Loo J. D., Conklin L., Fleming-Dutra K. E., Knoll M. D., Park D. E., Kirk J., Goldblatt D., O'Brien K. L., Whitney C. G. Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2014, vol. 33, suppl. 2, pp. 161–171.
41. Myint P. K., Lowe D., Stone R. A., Buckingham R. J., Roberts C. M. U.K. National COPD Resources and Outcomes Project 2008: patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations who present with radiological pneumonia have worse outcome compared to those with non-pneumonic chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Respiration*, 2011, vol. 82, no. 4, pp. 320–327.
42. Pneumococcal vaccines WHO position paper: 2012. *Wkly. Epidemiol. Rec.*, 2012, vol. 87, no. 14, pp. 129–144.
43. Reinert R. R., Tasy B. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Emerging data from invasive pneumococcal diseases, pneumonia, acute otitis media and nasopharyngeal carriage. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology]*, 2012, vol. 9, no. 3, pp. 8–11. doi: 10.15690/pf.v9i3.315.

44. Schmoele-Thoma B., Jackson L. A., Greenberg R. N., Frenck R., Gurtman A., Sundaraiyer V., Gruber W. C., Scott D. A., Isturiz R. E. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in immunocompetent older adults with stable underlying medical conditions. *J. Vaccines. Immun.*, 2015, vol. 3, no. 2, pp. 7–12.
45. Schwarz T. F., Flamaing J., Rümke H. C., Penzes J., Juergens C., Wenz A., Jayawardene D., Giardina P., Emini E. A., Gruber W. C., Schmoele-Thoma B. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged > 65 years. *Vaccine*, 2011, vol. 29, no. 32, pp. 5195–5202.
46. Shea K. M., Edelsberg J., Weycker D., Farkouh R. A., Strutton D. R., Pelton S. I. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect. Dis.*, 2014, vol. 1, no. 1, pp. ofu024.
47. Sogaard M., Madsen M., Løkke A., Hilberg O., Sørensen H. T., Thomsen R. W. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2016, no. 11, pp. 455–465.
48. Suaya J. A., Jiang Q., Scott D. A., Gruber W. C., Webber C., Schmoele-Thoma B., Hall-Murray C. K., Jodar L., Isturiz R. E. Post-hoc analysis of the 13-valent polysaccharide conjugate vaccine efficacy against vaccine-serotype pneumococcal community acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine*, 2018, vol. 36, no. 11, pp. 1477–1483.
49. Tomczyk S., Bennett N. M. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2014, vol. 63, no. 37, pp. 824–826.
50. van Hoek A. J., Sheppard C. L., Andrews N. J., Waight P. A., Slack M. P., Harrison T. G., Ladhani S. N., Miller E. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 34, pp. 4349–4355.
51. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016, vol. 388, no. 10053, pp. 1545–1602.
52. Walters J. A., Smith S., Poole P., Granger R. H., Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010, no. 11, pp. CD001390.
53. Walters J. A., Tang J. N., Poole P., Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2017, no. 1, pp. CD001390.
54. Wedzicha J. A., Brill S. E., Allinson J. P., Donaldson G. C. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med.*, 2013, no. 11, pp. 181.
55. Wedzicha J. A., Mackay A. J., Singh R. COPD exacerbations: impact and prevention. *Breathe*, 2013, vol. 9, no. 6, pp. 434–440.
56. World Health Organization. The top 10 causes of death. 2014. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en> (accessed 31 December 2016).
57. Yawn B. P., Li Y., Tian H., Zhang J., Arcona S., Kahler K. H. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2013, no. 8, pp. 295–304.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология  
(медицинские науки)

УДК 616-092.9

DOI 10.17021/2020.15.1.98.107

© М.У. Сергалиева, Э.И. Абдулкадырова, А.Л. Ясенявская, 2020

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ПАТОЛОГИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Сергалиева Мариям Утежановна*, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-579-43-24, e-mail: charlina\_astr@mail.ru.

*Абдулкадырова Эльвира Ильдаровна*, аспирант кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-097-00-63, e-mail: elvira\_abdulkadyrova@mail.ru.