

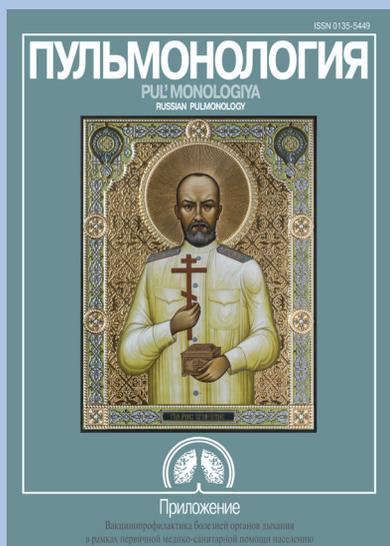
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL' MONOLOGIYA
RUSSIAN PULMONOLOGY



Приложение

Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания
в рамках первичной медико-санитарной помощи населению



Святой мученик Евгений (Боткин),
творческий союз «Палех», 2014 г.

Научно-практический журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1990 году

Адрес редакции:

105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4
ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России,
редакция журнала "Пульмонология"

телефон / факс: (495) 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

Журнал "Пульмонология" включен в систему
Российского индекса научного цитирования
и в каталог "Ulrich's International Periodicals Directory"

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Решением Президиума Высшей аттестационной
комиссии Министерства образования и науки
Российской Федерации журнал "Пульмонология"
внесен в перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени
доктора и кандидата наук.
<http://vak.ed.gov.ru>

Ответственный редактор Пархоменко Т.В.
Научный редактор Авдеев С.Н.
Компьютерная верстка Стариковская Л.Б.
Художественный редактор Ефремов П.П.

Подписано в печать 07.07.15. Формат 60 × 90 1/8.
Печать офсет. Тираж 1 500 экз. Заказ № 285
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "КОДА"
© Пульмонология, 2015

Оглавление

1. Методология	4
2. Общая часть	4
3. Вакцинация против гриппа	6
4. Вакцинация против пневмококковой инфекции	7
4.1 Вакцинации против пневмококка 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной	8
4.2 Вакцинация против пневмококка конъюгированной пневмококковой 13-валентной вакциной (Превенар 13)	9
4.3 Схемы вакцинации взрослых против пневмококковой инфекции ПКВ13 и ППВ23	11
5. Поликомпонентные вакцины из антигенов условно-патогенных микроорганизмов	12
5.1 Препарат Иммуновак-ВП-4	12
5.2 Препарат Бронховаксом	14
5.3 Препарат Бронхомунал	14
5.4 Препарат Рибомунил	14
6. Противопоказания к вакцинации взрослых, ложные и истинные	16
7. Профилактика поствакцинальных осложнений. Вакцинация особых групп населения	16
8. Отказы от прививок	16
9. Литература	17
10. Список сокращений и условных обозначений	19

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
"Научно-исследовательский институт пульмонологии
Федерального медико-биологического агентства"**

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
"Научно-исследовательский институт вакцин
и сывороток им. И.И.Мечникова"**

Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках
первичной медико-санитарной помощи населению.

Клинические рекомендации

Москва, 2015

Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению

А.Г.Чучалин¹, Т.Н.Биличенко¹, Г.Л.Осипова¹, Е.А.Курбатова², Н.Б.Егорова², М.П.Костинов²

1 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

2 – ФГБНУ "НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова": 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5а

Резюме

Рекомендации содержат информацию по вакцинации взрослого населения против наиболее распространенных респираторных инфекций и основаны на современных международных согласительных документах и систематическом обзоре зарубежных и отечественных данных об использовании вакцин, разрешенных для применения в Российской Федерации. В рекомендациях изложены основные положения о показаниях, методике применения и клинической эффективности этих биологических препаратов, что позволит врачам, оказывающим первичную медико-санитарную помощь, и другим специалистам получить необходимую информацию по вакцинопрофилактике респираторных инфекций у взрослых пациентов.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, респираторные инфекции, первичная медико-санитарная помощь.

Информация об авторах

<i>Чучалин Александр Григорьевич</i>	Директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, председатель Правления Российского респираторного общества, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава РФ, академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru
<i>Биличенко Татьяна Николаевна</i>	Заведующая лабораторией клинической эпидемиологии, ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, доктор медицинских наук, врач-пульмонолог высшей категории; тел.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.ru
<i>Осипова Галина Леонидовна</i>	Ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, доктор медицинских наук, врач-аллерголог-иммунолог высшей категории; тел.: (916) 632-41-66; e-mail: osipovagl@mail.ru
<i>Курбатова Екатерина Алексеевна</i>	Заведующая лабораторией терапевтических вакцин ФГБНУ "НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова", профессор, доктор медицинских наук; тел.: (495)917-57-74; e-mail: kurbatova6162@yandex.ru
<i>Егорова Надежда Борисовна</i>	Ведущий научный сотрудник лаборатории терапевтических вакцин ФГБНУ "НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова", заслуженный деятель науки, профессор, доктор медицинских наук; тел.: (495) 917-57-74; e-mail: vmegorova@mail.ru
<i>Костинов Михаил Петрович</i>	Заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ "НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова", профессор, доктор медицинских наук; тел. / факс: (495) 917-41-49; e-mail: vaccine@bk.ru

1. Методология

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств: поиск в электронных базах данных и публикациях.

Описание методов, использованных для сбора / селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с классами рекомендаций и уровнем доказательств (см. табл. 1, 2).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Классы рекомендаций и уровень их доказательности

Класс рекомендации и уровень ее доказательности в отношении конкретных методов профилак-

ки и лечения определяется и оценивается по шкале, принятой европейскими профессиональными ассоциациями и обществами, представленной в табл. 1 и 2 [1–4].

2. Общая часть

Болезни органов дыхания (БОД) занимают лидирующие позиции в структуре общей заболеваемости населения, как по числу тяжелых осложнений с летальным исходом, так и по инвалидности и смертности, и наносят большой ущерб здоровью людей и государству в целом. В тоже время часть этих болезней, прежде всего грипп, пневмококковую (ПИ) и другие острые респираторные инфекции (ОРИ), можно предотвратить или снизить тяжесть их течения за счет своевременной вакцинации.

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрава России), ежегодная заболеваемость и смертность детского и взрослого

Таблица 1
Классы рекомендаций [4]

Класс рекомендаций	Определение пользы рекомендаций	Рекомендации по использованию
I	Польза и эффективность данного лечения или вмешательства доказаны и / или общепризнаны	Рекомендовать к применению
II	Противоречивые данные и / или расхождение мнений по поводу пользы / эффективности метода лечения или вмешательства	Следует рассматривать
IIa	Больше данных свидетельствуют о пользе / эффективности вмешательства	Следует рассматривать
IIb	Польза / эффективность менее убедительны	Могут рассматриваться
III	Имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение или процедура бесполезны / неэффективны и в некоторых случаях могут быть вредными	Не рекомендовать к применению

Таблица 2
Уровень доказательств рекомендации [4]

Уровень доказательств	Характеристика исследований
A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор, рандомизированные клинические исследования (РКИ) или РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки
B	РКИ с невысокой вероятностью систематической ошибки, когортные исследования или исследования "случай-контроль"
C	Описание серии случаев, неконтролируемое исследование, мнение экспертов

населения Российской Федерации по причине БОД (код МКБ-10 – J00–J98) превышает уровни ряда европейских стран [4–7]. В структуре первичной заболеваемости (ПЗ) в 2013 г. у детского населения в возрасте до 15 лет на БОД приходилось 63,4 % случаев (119 828,7 случая на 100 тыс. детского населения); в возрасте 15–17 лет – 48,4 % (68 643,3 случая на 100 тыс. населения этого возраста), а у взрослого населения в возрасте ≥ 18 лет – 28,0 % (15 815,5 случая на 100 тыс. взрослого населения).

В структуре ПЗ БОД в 2013 г. заболеваемость пневмонией (код МКБ-10 – J12–J18) детей 0–14 лет достигала 915,6 случая (0,8 % всех БОД); подростков 15–17 лет – 499,4 случая (0,7 % всех БОД); а взрослых – 382,5 случая (2,4 % всех БОД) на 100 тыс. населения соответствующего возраста.

Смертность от пневмонии в 2013 г. составила 26,7 на 100 тыс. всего населения, это – 51,7 % всех случаев смерти по причине БОД (51,6 на 100 тыс. всего населения) [8].

Ежегодное повышение уровней заболеваемости гриппом в холодное время года сопровождается увеличением числа случаев заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП). В периоды эпидемий гриппа наиболее часто возбудителями ВП являются *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, в т. ч. его метициллин-резистентные штаммы (MRSA), *Haemophilus influenzae* [9].

По данным выборочных исследований, проведенных в Приволжском (Самара), Северо-Западном (Новгородская область) и Дальневосточном (Якутск) федеральных округах, пневмококковая этиология ВП была подтверждена у 10,6–25,9 % взрослых больных разных возрастных групп, госпитализированных в стационар [10]. Наличие хронических заболеваний легких является фактором риска для развития инвазивной ПИ (ИПИ). При этом у больных бронхиальной астмой (БА) риск ИПИ увеличивается в 2 раза, хронической обструктивной

болезнью легких (ХОБЛ) – в 4 раза, легочным фиброзом – в 5 раз, саркоидозом и бронхоэктазией – в 2–7 раз [11]. Установлена прямая связь частоты ИПИ с возрастом, курением и лечением системными и ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС). Пациенты с заболеваниями, сопровождающимися нарушениями в системе иммунитета, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ); гомосексуалисты; пациенты с заболеваниями почек и почечной недостаточностью, особенно, если они находятся на гемодиализе; с хроническими заболеваниями сердца, легких, почек, с аспленией, диабетом, а также медицинский персонал имеют повышенный риск заболевания пневмококковой и гемофильной инфекцией и нуждаются в вакцинопрофилактике по медицинским показаниям [12]. У населения из организованных коллективов, имеющего профессиональный контакт с парами металлов, минеральной или любой другой пылью или газообразными веществами, инфекции дыхательных путей распространяются наиболее быстро и протекают тяжелее. ОРИ (в т. ч. пневмококковая пневмония) в производственных коллективах может возникать у работников с хроническими БОД, связанными с определенными производственными факторами и курением. Загрязнение рабочей зоны аэрозольными частицами вносит существенный вклад в распространение и развитие заболевания или даже вспышек ОРИ и пневмонии [13–15].

Смертельный исход при ВП у взрослого населения в Европе отмечается с частотой 1 : 30 у амбулаторных больных, 1 : 15 – среди пациентов, госпитализированных в стационар, и 1 : 3 – среди госпитализированных в отделение интенсивной терапии [16].

Вакцинация против гриппа и ПИ является эффективным средством профилактики острых БОД и обострений хронических БОД, снижает риск летальных исходов [17–20] (класс рекомендаций 1, уровень доказательств А).

Таблица 3

Национальный Календарь прививок взрослых ≥ 18 лет, Российская Федерация (2014)
[выдержка из Приказа Минздрава России от 21.03.14 № 125н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям"]

Национальный календарь профилактических прививок	
Против гриппа	<p>Вакцинация против гриппа проводится ежегодно у следующих категорий населения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дети с 6 мес.; • учащиеся 1–11 классов; • студенты профессиональных и высших образовательных учреждений; • взрослые, работающие в определенных профессиональных областях (медицинские и образовательные учреждения, транспорт, коммунальная сфера); • беременные женщины; • взрослые старше 60 лет; • лица, подлежащие призыву на военную службу; • пациенты с хроническими заболеваниями, в т. ч. легких, системы кровообращения, метаболическими нарушениями и ожирением
Против пневмококковой инфекции	Все дети 1-го года жизни прививаются конъюгированными пневмококковыми вакцинами
Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям	
Против пневмококковой инфекции	<p>Дети в возрасте от 2 до 5 лет;</p> <p>Взрослые из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу</p>

Проведение иммунопрофилактики, в т. ч. у взрослых, в РФ регламентируются Федеральным законом от 17.09.98 № 157-ФЗ "Об иммунопрофилактике инфекционных болезней", Национальным календарем профилактических прививок и вакцинации по эпидемическим показаниям, санитарно-эпидемиологическими правилами и методическими рекомендациями в редакции от 21.12.13 № 368-ФЗ. Он определен приказом Минздрава России от 21.03.14 № 125н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям" (см. табл. 3).

При разработке рекомендаций по вакцинации взрослых учитываются следующие факторы: возраст, профессиональная деятельность, состояние здоровья, прививочный анамнез, эпидемическая ситуация в регионе и в стране в целом.

Поствакцинальный иммунитет со временем может снижаться, а человек с возрастом или в связи с выполняемой работой становится более подверженным к развитию тяжелой инфекции (например, при гриппе или ПИ).

3. Вакцинация против гриппа

Экономически развитые страны рекомендуют иммунизацию против гриппа всем людям, не имеющим противопоказаний, начиная с 6 мес., без ограничения возраста ежегодно [18].

Показания к вакцинации: всем людям, начиная с 6 мес., без ограничения возраста ежегодно. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует первоочередную вакцинацию против гриппа взрослым с повышенным риском инфицирования вирусом гриппа, а также с тяжелыми заболеваниями, которые могут привести к летальному исходу. Это — медицинские работники, беременные женщины, лица преклонного возраста, пациенты с бронхиальной аст-

мой (БА), хроническими заболеваниями легких или сердца, ВИЧ-инфицированные [17]. Вакцинация против гриппа и ПИ беременных женщин с болезнями органов дыхания, осложняющими беременность, роды и послеродовой период, рекомендована Минздравом России во II триместре беременности (Приказ Минздрава России от 01.11.12 № 572н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)").

Вспышки гриппа влияют непосредственно на экономику страны. Минздрав России рекомендует ежегодную вакцинацию против гриппа как наиболее важное профилактическое мероприятие в отношении гриппа и его осложнений, включая бактериальную пневмонию и обострение имеющихся хронических заболеваний (ХОБЛ, БА, болезни системы кровообращения и т. п.). Как показывают эпидемиологические наблюдения, заболеть тяжелым гриппом может и совершенно здоровый человек. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется более 30 млн случаев ОРЗ и гриппа [21]. Грипп может влиять на трудоспособность работника, приводя в случае заболевания в среднем к 3–7 дням отсутствия на рабочем месте, и снижает производительность труда сотрудников, которые продолжают работать в период болезни или возвращаются на работу до полного выздоровления [22]. Для самого работника это прямой (потерянные рабочие дни) и косвенный (затраты на лечение) экономический ущерб.

Зарубежные и отечественные исследования вакцинальных программ против гриппа у работающего населения показали снижение заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями), потерь рабочего времени и количества визитов к врачу при проведении вакцинации [18, 22–24]. Российские исследования в ОАО "РЖД" и ОК "РУСАЛ" продемонстрировали снижение заболевае-

мости гриппоподобными инфекциями и экономическую выгоду для работодателя при организации массовых программ вакцинации против гриппа [23, 24].

Вакцины против гриппа способны уменьшить частоту тяжелых обострений и смертность при ХОБЛ примерно на 50,0 %, а также снизить риск осложнений у людей с заболеваниями системы кровообращения, эндокринными, неврологическими, заболеваниями печени и др. Иммунопрофилактика гриппа должна проводиться ежегодно, так как вакцина обеспечивает защитный титр антител против вируса гриппа только в течение 12 мес. Вакцинация против гриппа снижает частоту заболевания **здоровых** детей на 84,5 %, взрослых людей – на 89 %, а летальный исход от любой причины у пожилых людей – на 67 % по сравнению с непривитыми людьми, уменьшает частоту тяжелых обострений и смертность при ХОБЛ примерно на 50,0 %, а также риск осложнений у пациентов с другими хроническими заболеваниями (уровень доказательств В) [25].

Доказан однонаправленный положительный защитный эффект при применении вакцин против гриппа и ПИ и отсутствие суммации побочных эффектов. Вакцинация против ПИ может проводиться в течение всего года, а также одновременно с вакцинацией против гриппа [26–27]. **Одновременное введение ППВ23 и вакцины против гриппа** показало формирование более выраженной защиты у пожилых людей и в группах высокого риска и является экономически более эффективным, по сравнению с программами, включающими введение одной из этих вакцин [28]. Вакцинация пациентов проводится в период ремиссии заболеваний или не раньше чем через 1 мес. после обострения хронических БОД в соответствии с инструкцией по применению вакцин.

Для ежегодной вакцинации против гриппа используются инактивированные (часто) и живые ослабленные (редко) вакцины, содержащие 3 актуальных в данном сезоне штамма вируса (2 – А и 1 – В). Взрослым вакцина против гриппа вводится однократно в дельтовидную мышцу плеча. Инактивированные вакцины не содержат живого и ослабленного вируса гриппа, в их состав входят только его иммуногенные компоненты. Инактивированные расщепленные (сплит-) и субъединичные вакцины против гриппа обладают сходной реактогенностью и иммуногенностью. Наиболее частые местные и общие реакции – болезненность в месте введения, изредка – небольшой подъем температуры или недомогание [18].

Начинать иммунизацию против гриппа можно сразу, как только вакцина станет доступна. Грипп может начаться в любое время, хотя в большинстве случаев появляется в период с октября по май. Вакцинация должна проводиться также в течение сезона гриппа, если человек не успел привиться ранее. Вакцинация в декабре или даже позднее также будет эффективна. Во многих странах мира с апреля по сентябрь продолжает регистрироваться заболеваемость гриппом, поэтому вакцина должна вводиться путешественникам, которые пропустили вакцинацию осенью и зимой. Вакцинацию против гриппа можно

проводить одновременно с вакцинацией против других заболеваний, включая ПИ. Иммунопрофилактика гриппа должна осуществляться ежегодно, так как вакцина обеспечивает защитный титр антител против вируса гриппа только в течение 12 мес.

Минимально допустимый интервал между введением инактивированных вакцин против гриппа взрослым, графики вакцинации которых были нарушены ("догоняющая вакцинация"), между 2 прививками составляет 1 мес., если предыдущая прививка была сделана в конце сезона и появилась вакцина нового сезона.

4. Вакцинация против пневмококковой инфекции

Профилактика ПИ направлена на уменьшение заболеваемости, предупреждение возникновения генерализованных форм, снижение показателей инвалидности и смертности среди детей и взрослых, в т. ч. работающих на вредных для дыхательной системы производствах.

Большую часть пневмококковых заболеваний можно предупредить с помощью вакцинопрофилактики. Данные ВОЗ по разным странам убедительно показывают, что специфическая вакцинопрофилактика является наиболее доступным и экономичным способом влияния на заболеваемость ПИ [29–33].

С 2014 г. в Национальный календарь профилактических прививок введена вакцинация против ПИ всех детей 1-го года жизни конъюгированными пневмококковыми вакцинами (табл. 3). По эпидемическим показаниям рекомендована пневмококковая вакцинация детей в возрасте от 2 до 5 лет, а также взрослых из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу.

Среди взрослых наиболее подвержены развитию тяжелых ПИ следующие категории (группы риска) [32]:

- лица с хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, эмфизема легких и др.) и сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатия и др.), прежде всего часто госпитализирующиеся;
- больные сахарным диабетом;
- пациенты с БА (при наличии сопутствующей патологии в виде хронического бронхита, эмфиземы легких, при частых рецидивах респираторной патологии, а также при длительном приеме системных ГКС);
- лица с хроническими заболеваниями печени (в т. ч. циррозом) и с подтеканием спинномозговой жидкости;
- больные с функциональной или анатомической аспленияй (включая серповидно-клеточную анемию и перенесшие спленэктомию);
- иммунокомпрометированные пациенты (включая лиц с гематологическими и онкогематологическими заболеваниями, нефротическим синдромом, хронической почечной недостаточностью; ВИЧ-инфицированные);

- лица старше 65 лет;
- лица, находящиеся в специальных условиях, особых социальных учреждениях, организованных коллективах.

4.1. Вакцинация против пневмококка 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной

Применяющаяся в настоящее время 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина (ППВ23) была зарегистрирована в 1980-х годах и содержит антигены очищенных капсульных полисахаридов 23 наиболее часто встречающихся серотипов пневмококков [29].

ППВ23 индуцирует **гуморальный иммунный ответ**, в котором В-лимфоциты участвуют в выработке антител без помощи **T-хелперов (Th)**. T-независимый иммунный ответ характеризуется отсутствием иммунной памяти и более низким уровнем иммунного ответа на последующие введения вакцины (ревакцинации).

Кокрановский мета-анализ данных клинических исследований подтвердил эффективность ППВ23 и рекомендации по использованию вакцины для предотвращения ИПИ у взрослых [20, 31]. Так как пациенты с различными сопутствующими заболеваниями, в т. ч. с хроническими БОД, имеют высокий риск развития ПИ и тяжелого течения гриппа, ВОЗ рекомендует иммунизацию их ППВ23 и вакциной против гриппа [17, 32]. Эти рекомендации поддерживают центры контроля заболеваемости США, клинические руководства по ведению ХОБЛ, международные медицинские ассоциации [33–35]. В 2012 г. были внесены изменения в календарь иммунизации Великобритании и введена рекомендация о вакцинации ППВ23 сварщиков, так как они имеют высокий профессиональный риск развития ПИ, особенно долевой пневмонии. Рекомендации *Merck Manual Textbook* (2014) включают вакцинацию против гриппа и ПИ в мероприятия по профилактике пневмокониоза, связанного с добычей угля, силикоза и асбестоза, наряду с исключением контакта и прекращением курения [36].

Эффективность ППВ23 в программах массовой вакцинации взрослых и пожилых пациентов

- По данным Кокрановского мета-анализа эффективность ППВ23 в отношении ИПИ у взрослых, в т. ч. молодых, составила 74 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 56–86 %) [20].
- Снижение частоты госпитализаций по поводу пневмонии на 76 % у больных ХОБЛ в возрасте до 65 лет и на 48 % у пациентов с тяжелой ХОБЛ (уровень доказательств А) [38].
- Одновременное введение вакцин против гриппа и ППВ23 у пациентов с ХОБЛ ассоциировалось со снижением риска госпитализации в связи с пневмонией на 63 % (95%-ный ДИ – 29 ± 80 %) и риска смерти на 81 % (95%-ный ДИ – 68 ± 88 %), по сравнению с отсутствием вакцинации вообще [25].

- Снижение частоты госпитализации по поводу ВП на 23,6 и 26 % у пожилых пациентов при территориальных программах вакцинации [37].

Вакцинация взрослых пациентов вакциной Пневмо 23 в России

ППВ23 "Пневмо 23" зарегистрирована в РФ с конца 1990-х годов. В Российской Федерации иммунопрофилактика инфекций у людей с различными сопутствующими заболеваниями, в т. ч. с хроническими БОД, ППВ23 и вакциной против гриппа рекомендована в Протоколе ведения больных ХОБЛ, руководствах для врачей по профилактике ВП и вакцинации взрослых, методических рекомендациях Роспотребнадзора и Минздрава России [38–40], санитарно-эпидемиологических правилах СП 3.1.2.3116-13 "Профилактика внебольничных пневмоний" (утверждены постановлением Врио Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 18.11.13 № 62).

За период с 2000 г. сотрудниками ФГБНУ "НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова" и сотрудниками различных клиник в стационарах городов Челябинска, Барнаула, Перми, Соликамска, Благовещенска, Санкт-Петербурга, Самары, Тюмени, Омска, Москвы проводилась специфическая профилактика ПИ указанной вакциной взрослых пациентов с БА, ХОБЛ, хроническими БОД, ВИЧ-инфекцией [41–47]. Результаты наблюдений показали положительное влияние вакцинации "Пневмо 23" на длительность ремиссии выше указанных болезней за счет снижения частоты интеркуррентных инфекций, а также улучшения показателей функции внешнего дыхания, повышения толерантности к физической нагрузке, улучшения показателей качества жизни (см. табл. 4).

Отечественные и зарубежные исследования показывают **экономическую эффективность** вакцинации ППВ23 пациентов с ХОБЛ и пожилых людей.

Систематический обзор исследований экономической эффективности показал, что вакцинация ППВ23 взрослых является экономически эффективной, а в некоторых случаях – ресурсосберегающей стратегией профилактики ИПИ [48].

Индекс эффективности при иммунизации вакциной против ПИ у пациентов с хроническими БОД составляет 2,9; а вместе с вакциной против гриппа – 9,3; число дней нетрудоспособности уменьшается в 5,4 раза [39].

Одним из факторов риска распространения ПИ является контакт с носителями ПИ в организованных коллективах. Заболеваемость пневмонией является одной из самых актуальных проблем для военной медицины [49]. Студентам, военнослужащим, людям, проживающим в общежитиях, показано применение вакцины ППВ23 (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пневмо 23 от 18.02.14, Приказ № 011092-180214). Вакцина ППВ23 с конца 1990-х годов широко применяется в Вооруженных силах РФ, что позволило снизить заболеваемость пневмонией с 178 ‰ до 40,9 ‰ при 50%-ном охвате вакцинаци-

Клиническая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у взрослых (Российские данные 2006–2014 гг.)

Место проведения	Характер патологии, число пациентов (n)	Результаты
Челябинск [41,42]	ХОБЛ Пневмо 23 (n = 243) непривитые (n = 32)	В течение 9 мес. после вакцинации у привитых в 4,8 раза уменьшилось число обострений; затраты на предотвращение 1 обострения в год снизились в 2,6 раза [41]. В течение 12 мес. после вакцинации частота обострений у привитых уменьшилась в 3,6 раза, а через 1,5 года – в 2,5 раза; длительность обострений при ХОБЛ снизилась в 1,78 и 1,2 раза соответственно; 39,4 % пациентов с ХОБЛ не имели обострений [42]
Благовещенск [43]	ХОБЛ Пневмо 23 (n = 98) непривитые (n = 20)	В течение 12 мес. после вакцинации число обострений снизилось в 2,6 раза; 64,4 % пациентов не имели обострений. Показатель ОФВ ₂ достоверно повысился у привитых пациентов со средней и легкой степенью тяжести заболевания; отмечена положительная динамика параметров качества жизни (опросник SF-36) по физической и социальной активности, а также психическому здоровью
Тюмень, Тюменская обл. [44]	ХОБЛ Пневмо 23 (n = 100) непривитые (n = 101)	В течение 12 мес. после вакцинации число обострений снизилось на 58,3 % среди сельских и на 59,6 % – среди городских жителей; число случаев госпитализации уменьшилось в 14 и в 5 раз соответственно; 52 % сельских и 32 % городских жителей не имели обострений заболевания
Пермь [45]	Взрослые пациенты с ВИЧ-инфекцией стадии 3 и 4А Пневмо 23 (n = 100) непривитые (n = 100)	В течение 12 мес. после вакцинации у привитых заболеваемость снизилась в 1,8 раза, а у непривитых отмечено ее повышение в 3,2 раза (индекс профилактической эффективности – 5,6); случаев респираторной ПИ у привитых зарегистрировано не было, среди непривитых отмечено 14 случаев (коэффициент защищенности с учетом лабораторной верификации диагноза – 100 %)
Москва [46]	Взрослые пациенты интерната Пневмо 23 (n = 100) непривитые (n = 100)	В течение 10 мес. после вакцинации у привитых лиц в возрасте ≥ 50 лет в 2,1 раза сократилась средняя продолжительность респираторного заболевания (пневмония, бронхит, ОРЗ); коэффициент профилактической эффективности вакцинации – 45,1 %
Омск [47]	ХОБЛ Пневмо 23 (n = 50) непривитые (n = 50)	В течение 12 мес. после вакцинации у привитых в 13,7 раза уменьшилось число обострений, в 30,7 раза – число дней нетрудоспособности; 72 % пациентов не имели обострений ХОБЛ

ей и до 5,3 % при охвате вакцинацией 96–98 % [50]. С 2014 г. вакцинация против ПИ лиц, подлежащих призыву на военную службу, внесена в Календарь профилактических прививок РФ по эпидемическим показателям (Приказ Минздрава России от 21.03.14 № 125н).

Схема вакцинации и ревакцинации против пневмококковой инфекции ППВ23

Пневмококковая вакцина является инактивированной и состоит из капсульных полисахаридов 23 серотипов пневмококка, вводится внутримышечно или глубоко подкожно. Взрослым 18–64 лет из групп риска (хронические болезни органов дыхания и сердца, сахарный диабет, курильщики сигарет и т. д.) и всем людям в возрасте ≥ 65 лет рекомендуется введение 1 дозы ППВ23. Людям, достигшим 65 лет, введение ППВ23 рекомендуется независимо от предыдущей истории вакцинации против ПИ.

Проведенные исследования показали, что длительность иммунитета после первичной вакцинации ППВ23 у пожилых – не менее 5 лет. Введение 2-й и даже 3-й дозы через 10 лет после предыдущей прививки было иммуногенным вне зависимости от возраста и хорошо переносилось. Уровень антител выше базового присутствовал в течение 5 лет [51].

4.2. Вакцинация против пневмококка конъюгированной пневмококковой 13-валентной вакциной (Превенар 13)

Длительность защиты после введения ППВ23 ограничена и на повторные введения вакцины иммунный ответ может быть ниже, чем на первичное введение.

В связи с этим для эффективной защиты против ИПИ пациентам старше 50 лет рекомендовано использовать новый тип пневмококковых вакцин – конъюгированная пневмококковая 13-валентная вакцина (ПКВ13) – Превенар 13 [52]. Уникальный процесс конъюгации антигена с белком-носителем (CRM₁₉₇) позволил ПКВ13 быть более иммуногенной и вызывать выработку антител с высокой опсонфагоцитарной активностью, формировать иммунную память и снижать назофарингеальное носительство [53]. При повторном введении ПКВ13 отмечается бустерный эффект и достаточный защитный иммунный ответ. Клетки иммунной памяти могут существовать в организме довольно длительное время.

По сравнению с первичной иммунной реакцией на этом круге выработки антител происходит следующее: при введении конъюгированной пневмококковой вакцины иммунный ответ переключается с Т-независимого на Т-зависимый, так как антигены представляются в комплексе с белком Т-лимфоцитам. Активированные Т-хелперы передают полученную информацию В-клеткам, которые созревают до плазматических, способных секретировать в основном IgG-антитела. При повторном введении вакцины происходит ревакцинирующий эффект при участии клеток памяти.

По сравнению с первичной иммунной реакцией ревакцинация обеспечивает следующее:

- 1) быстрое образование антител, уровень которых обычно достигает максимума всего за 1–3 дня;
- 2) выработка антител осуществляется более интенсивно (обычно вырабатывается в 10 раз больше антител, чем на пике первичной иммунной реакции);

- 3) выработка антител продолжается более длительный период времени (т. е. удлиняются фазы максимальной выработки антител и затухания этого процесса);
- 4) изменяется соотношение классов вырабатываемых антител (преимущественно иммуноглобулин G (IgG), а не иммуноглобулин M (IgM), как бывает при первичной реакции);
- 5) вырабатываемые антитела характеризуются большей афинностью в отношении пневмококковых антигенов.

В ноябре 2011 г. FDA (*Food and Drug Administration* – Федеральное агентство США по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами), в январе 2012 г. ЕМА (*European Medical Association* – Европейская медицинская ассоциация стран Европейского союза) зарегистрировали ПКВ13 для вакцинации взрослых в возрасте ≥ 50 лет по ускоренному пути регистрации, используемому для препаратов, применяемых при угрожающих жизни заболеваниях, на основании первых данных об эффективности [53–59].

Решение Минздрава России было основано на заключениях о клинической иммуногенности и безопасности ПКВ13, полученных в результате обследования более чем 6 тыс. человек в возрасте ≥ 50 лет, а также опыта применения вакцины у детей первых 5 лет жизни [57–59].

Клинические исследования безопасности вакцины Превенар 13

Безопасность и иммуногенность ПКВ13 у взрослых определялась в 9 исследованиях, в ходе которых были привиты 5 667 пациентов (возраст – 50–93,5 года). В 3 исследованиях определялась иммуногенность вакцины через 1 и 3,5 года, в 6 – ее безопасность. В 4 из 6 исследований по изучению безопасности вакцины были включены ранее не привитые против ПИ взрослые, в 2 – участвовали пациенты, ранее привитые ППВ23. Исследования проводились в США, Германии, Нидерландах, Швеции, Бельгии, Венгрии, Южной Африке. В исследования включались здоровые взрослые, а также иммунокомпрометированные пациенты с хроническими заболеваниями (сердечно-сосудистые; БОД, включая БА; сахарный диабет; болезни почек и печени, в т. ч. алкогольный гепатит и цирроз печени) в стабильном состоянии, а также и взрослые лица с такими факторами риска, как курение и алкоголизм.

Частота побочных реакций на ПКВ13 была одинаковой в группах привитых (возраст – 50–59 и 60–64 года) и не превышала частоту реакций на ППВ23. Наиболее частыми нежелательными поствакцинальными реакциями являются болезненность, покраснение и отек в месте инъекции, ограничение движения в руке, в которую была введена вакцина, усталость и головная боль. Частота серьезных нежелательных явлений в течение 1 мес. после вакцинации ПКВ13 во всех исследованиях регистрировались с одинаковой частотой (0,2–1,1 %). Безопасность и реактогенность ПКВ13 признаны приемлемыми,

как для ранее не привитых против ПИ взрослых, так и для лиц, ранее вакцинированных ППВ23.

Эффективность ПКВ13 у взрослых доказана в самом крупномасштабном исследовании эффективности пневмококковых вакцин у взрослых (CAPITA) с высоким уровнем доказательности (класс рекомендаций I, уровень доказательств A) [59, 60]. CAPITA – рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое, одноцентровое исследование (4 фазы), с параллельными группами, которое проводилось с целью оценки эффективности вакцины Превенар 13 при профилактике пневмококковой ВП, вызванной вакцинными серотипами, и ИПИ, вызванных вакцинными серотипами, у лиц в возрасте ≥ 65 лет.

Почти 85 тыс. участников были включены в исследование и рандомизированы в соотношении 1 : 1 в группы однократного введения вакцины Превенар 13 или плацебо.

В данном исследовании вакцина Превенар 13 продемонстрировала:

- эффективность **45,6 %** (95% ДИ – 21,8–62,5 %) в профилактике 1-го эпизода ВП, вызванной вакцинными серотипами, включая инвазивные и неинвазивные случаи;
- эффективность **45 %** (95% ДИ – 14,2–65,3 %) в отношении 1-го эпизода пневмококковой ВП, вызванной вакцинными серотипами, без бактериемии / признанной неинвазивной;
- эффективность **75 %** (95% ДИ – 41,4–90,8 %) в отношении 1-го эпизода ИПИ, вызванной вакцинными серотипами (пневмонии или другой инфекции).

Опыт вакцинации взрослых пациентов вакциной Превенар13 в России

ПКВ13 применяли у пациентов с хроническими БОД в Городском пульмонологическом центре г. Челябинска [55]. Обычно в течение года больной ХОБЛ переносит от 1 до 4 и более обострений заболевания. Каждое обострение ускоряет темпы снижения функции легких, увеличивает необратимые изменения легочной ткани и может привести к летальному исходу. Оценка безопасности ПКВ13 была определена у 104 пациентов. У всех пациентов отмечена хорошая переносимость вакцины, и только у 3 наблюдалась местная реакция. Эффективность вакцинации исследована в 3 группах пациентов через 1 год после вакцинации: 1-я группа – 21 больной ХОБЛ (средний возраст – 63,3 года); 2-я группа – 10 пациентов с бронхоэктатической болезнью (средний возраст – 55,6 года), 3-я группа – 26 больных ХОБЛ и БА (средний возраст – 60,9 года). Полученные данные указывают на высокую эффективность ПКВ13 во всех группах пациентов, а именно: количество обострений уменьшилось в 1-й группе в 4,8 раза, во 2-й группе – в 4,1 раза, в 3-й группе – в 2,3 раза ($p < 0,05$); число случаев пневмоний снизилось в 6 раз в 1-й группе, в 4,1 раза – во 2-й и в 2,3 раза – в 3-й группе. Число случаев госпитализации в связи с обострением заболевания уменьшилось в группах в 9; 8 ($p < 0,01$) и 2,2 раза соответственно.

У вакцинированных пациентов с ХОБЛ не было зафиксировано характерного для этой группы больных снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), напротив, имело место его повышение на протяжении года. Так, ОФВ₁ до вакцинации – $44,97 \pm 17,39$ %, а через год после вакцинации – $49,49 \pm 19,5$ %; форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – $66,87 \pm 18,08$ % и $75,98 \pm 23,51$ % соответственно; ОФВ₁ / ФЖЕЛ – $52,68 \pm 14,43$ % и $53,11 \pm 18,01$ % соответственно. У вакцинированных пациентов уменьшились степень одышки, количество мокроты и интенсивность кашля.

4.3. Схемы вакцинации взрослых против пневмококковой инфекции ПКВ13 и ППВ23

Способ применения и дозы вакцины Превенар 13 у лиц старше 50 лет

В соответствии с Инструкцией по применению Превенар 13 от 12.07.12. ЛП 000798-120712 вакцину вводят внутримышечно, в дельтовидную мышцу плеча, в разовой дозе 0,5 мл [53]. У лиц с нарушениями свертываемости крови допустимо подкожное введение. В Российской Федерации ПКВ13 зарегистрирована для применения у детей до 5 лет и взрослых с 50 лет. Взрослым, включая пациентов, ранее вакцинированных ППВ23, Превенар 13 вводят однократно. Необходимость ревакцинации не установлена.

Способ применения и дозы вакцины Пневмо 23

Пневмо 23 – инактивированная вакцина, вводится внутримышечно или глубоко подкожно в дозе 0,5 мл. В Российской Федерации зарегистрирована для применения у детей с 2-летнего возраста и у взрослых. ППВ23 содержит 12 общих с ПКВ13 и 11 дополнительных серотипов [60].

Схемы вакцинации

Иммунизацию против ПИ можно 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.

ВОЗ, международными медицинскими агентствами и российскими экспертами рекомендованы следующие схемы пневмококковой вакцинации взрослых [32, 33, 39, 40, 52, 56, 60]:

Лицам 18–64 лет из групп риска, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний, рекомендуется введение 1 дозы ППВ23 без ревакцинации, в т. ч.:

- лицам с хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, эмфизема легких и др.) и сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатия и др.), прежде всего часто госпитализирующимся;
- больным сахарным диабетом;
- пациентам с БА, в т. ч. при наличии сопутствующей патологии в виде хронического бронхита, эмфиземы легких, при частых рецидивах респираторной патологии, а также при длительном приеме системных ГКС;

- лицам, находящимся в специальных условиях содержания или особых социальных учреждениях, или организованных коллективах, проживающим в социальных и медицинских учреждениях длительного пребывания (дома инвалидов, престарелых и т. п.);
- курильщикам сигарет;
- подлежащим призыву на военную службу (не позже чем за 1 мес. до поступления в воинский коллектив).

Лицам 18–50 лет из групп риска при наличии иммунокомпрометирующих состояний рекомендуется вакцинация ППВ23 и последующая ревакцинация ППВ23 через 5 лет после первой дозы, в т. ч.:

- иммунокомпрометированным пациентам (включая лиц с гематологическими и онкогематологическими заболеваниями, нефротическим синдромом, хронической почечной недостаточностью, ВИЧ-инфицированных);
- лицам с хроническими заболеваниями печени (в т. ч. циррозом) и с подтеканием спинномозговой жидкости;
- лицам с функциональной или анатомической асплинией (включая серповидно-клеточную анемию и перенесших спленэктомию).

Лицам старше 50 лет и без ограничения возраста при наличии иммунокомпрометирующих состояний рекомендуется однократная вакцинация ПКВ13, однократная вакцинация ППВ23 и ревакцинация ППВ23 через 5 лет после 1-й дозы ППВ23, в т. ч.:

- иммунокомпрометированным пациентам (включая лиц с гематологическими и онкогематологическими заболеваниями, нефротическим синдромом, хронической почечной недостаточностью, ВИЧ-инфицированных);
- лицам с хроническими заболеваниями печени (в т. ч. циррозом) и с подтеканием спинномозговой жидкости;
- лицам с функциональной или анатомической асплинией (включая серповидно-клеточную анемию и перенесших спленэктомию).

Лицам старше 65 лет, как здоровым, так и из групп риска, рекомендуется однократная вакцинация ПКВ13 и однократная вакцинация ППВ23. При наличии иммунокомпрометирующих состояний таким лицам рекомендуется также ревакцинация ППВ23 через 5 лет после 1-й дозы ППВ23.

Последовательность введения ПКВ13 и ППВ23 и интервалы между ПКВ13 и ППВ23

Если пациент, которому рекомендована вакцинация ПКВ13 + ППВ23, ранее не был привит против ПИ, то его рекомендуется привить сначала ПКВ13, а затем с интервалом не менее 8 нед. вводить ППВ23.

Если такой пациент получил сначала ППВ23, то вакцинация ПКВ13 проводится не ранее чем через 1 год после ППВ23.

Если пациенту показана ревакцинация ППВ23, то она проводится не ранее чем через 5 лет после предыдущего введения ППВ, и не ранее чем через 6–12 мес. после ПКВ13.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и прочие виды взаимодействия

Вакцину Пневмо 23 можно вводить одновременно (в один день) с другими вакцинами (за исключением вакцин для профилактики туберкулеза) в разные участки тела с использованием разных шприцев.

Лицам старше 50 лет Превенар 13 можно вводить одновременно с тривалентной инактивированной гриппозной вакциной. Одновременное применение с другими вакцинами не исследовалось.

Рекомендации Европейского медицинского агентства

При выборе пневмококковой вакцины необходимо ориентироваться на серотипы пневмококка, циркулирующие в данной местности.

Первичная вакцинация ПКВ13 в случае ревакцинации, как ПКВ13, так и ППВ23, через 3–4 года формирует более выраженный иммунный ответ [52–55, 58, 59], что указывает на наличие иммунной памяти. Вакцинация ПКВ13 приводит к выраженному вторичному иммунному ответу и на ППВ23.

5. Поликомпонентные вакцины из антигенов условно-патогенных микроорганизмов

Заболевания, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, занимают значительное место в структуре острых и обострений хронических БОД. Под действием техногенных факторов изменился характер взаимодействия микроорганизмов с организмом хозяина: в круг патогенов вовлекаются все новые представители мира микробов, в первую очередь условно-патогенные, с широким распространением и длительным персистированием. Это, с одной стороны, увеличивает распространенность и тяжесть заболеваний, этиология которых связана с этими микроорганизмами, а с другой — повышает роль этих микробов при заболеваниях, в разной степени ассоциированных с инфекцией. Заболевания, вызываемые условно-патогенной микрофлорой, в значительной части случаев развиваются на фоне сниженной иммунологической реактивности организма. При отсутствии адекватного лечения они имеют тенденцию к увеличению тяжести и хроническому течению, что приводит к дальнейшему снижению местного и системного иммунитета. Полиэтиологичность комплекса заболеваний, вызываемых этими возбудителями, исключает возможность использования средств, направленных против отдельных микроорганизмов. Это обосновывает необходимость корректировки традиционных схем терапии и определяет перспективность и направленность разработки новых средств и методов защиты против инфекций микробной этиологии.

Данные о механизме действия различных микробных антигенов предоставили возможность использования их для конструирования поликомпонентных вакцин для коррекции нарушений антимикробной

защиты в таких препаратах, как Иммуновак-ВП-4 (ФГУП НПО "Микроген", Россия), Бронхо-Ваксом (OM Pharma SA, Швейцария), Бронхомунал и Бронхомунал П (OM Pharma SA, Швейцария; производитель — Lek d.d., Словения), Рибомунил (Pierre Fabre Medicament Production, Франция). Эти препараты имеют системное действие и двойное назначение: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуномодулирующее).

5.1. Препарат Иммуновак-ВП-4 – вакцина с противовоспалительной и противоаллергической активностью

Препарат Иммуновак-ВП-4 был сконструирован на основе ряда микробных антигенов (липополисахарид, пептидогликан, тейхоевая кислота, белковые антигены клеточных стенок), выделенных из 4 важнейших этиологически значимых условно-патогенных микроорганизмов (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*), и является поликомпонентной вакциной.

Вакцина Иммуновак-ВП-4 разработана в ФГБНУ "НИИ вакцин и сывороток им.И.И.Мечникова" и разрешена к применению в практическом здравоохранении Минздравом России с 2010 г (регистрационный номер ЛРС-001294/10 от 24.02.10). Состав: лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения и для приема внутрь, содержит антигены условно-патогенных микроорганизмов (смесь водорастворимых антигенов микробных клеток *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *E. coli*), обладающих высокой иммуногенностью, безвредностью и перекрестной протективной активностью против различных представителей условно-патогенной микрофлоры. 1 доза содержит 4 мг препарата. Препарат испытан в ФГБНУ "НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова" и ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России [61–63].

Препарат принимают по комбинированной схеме интраназально, затем внутрь. Во флакон с препаратом непосредственно перед применением с помощью шприца вносят 4 мл растворителя (0,9%-ный раствор натрия хлорида для инъекций или кипяченая вода) температуры 18–25 °С и перемешивают. Время растворения не должно превышать 2 мин. Растворенный препарат можно хранить при температуре от 2 до 8 °С в течение 3 суток и применять при отсутствии помутнения.

Препарат вводят комбинированным назально-пероральным методом: интраназально — медицинской пипеткой, а при пероральном введении необходимый объем препарата набирают шприцем и переносят содержимое шприца в ложку. Применять препарат начинают с интраназального введения. На пероральное введение препарата переходят только в случае, если интраназальное больно переносит без значительных реакций (повышение температуры тела не более чем на 0,5 °С, отсутствие бронхоспазма). **Схема введения препарата детям старше 3 лет и взрослым** представлена в табл. 5.

Схема введения препарата детям старше 3 лет и взрослым

№ процедуры	Интервал между введениями	Объем вводимого раствора		Способ введения	Примечание
		детям	взрослым		
1		1 капля	1 капля	В 1 носовой ход	
2	1 сутки	2 капли	2 капли	По 1 капле в каждый носовой ход	
3	1 сутки	4 капли	4 капли	По 2 капли в каждый носовой ход	
Интервал между 3-м и 4-м введением – 1–3 суток					
4		0,5 мл	2 мл	Внутрь (через рот)	
5	3–5 суток	2 мл	4 мл	Внутрь (через рот)	
6	3–5 суток	4 мл	4 мл	Внутрь (через рот)	
7	3–5 суток	4 мл	4 мл	Внутрь (через рот)	
8	3–5 суток	4 мл	4 мл	Внутрь (через рот)	
9	3–5 суток	4 мл	4 мл	Внутрь (через рот)	
10	3–5 суток	4 мл	4 мл	Внутрь (через рот)	
11	3–5 суток	4 мл	4 мл	Внутрь (через рот)	Прием пищи – не менее чем за 1 ч до приема препарата, следующий прием пищи – не менее чем через 2 ч после приема препарата

При введении очередной дозы для приема внутрь необходимо учитывать интенсивность реакции на предыдущее введение. При последующем введении дозу препарата не следует увеличивать в случае повышении температуры тела более чем на 0,5 °С. При недостаточно выраженном эффекте и отсутствии реакции на 7–8-е введение препарата (если температура больного не более 37,5 °С) для **взрослых** рекомендуется продлить курс приема препарата с тем же интервалом введения в дозе 4 мл. Максимальное количество пероральных введений для взрослых – 10; для **детей** – 8. Проведение повторных курсов иммунотерапии рекомендуется не ранее чем через 1 год при наличии показаний.

В основе механизма действия этого иммуностимулирующего препарата бактериального происхождения лежит активация врожденного и адаптивного иммунитета [61–63]. Препарат вызывает экспрессию TLR1/2, TLR4, TLR5/6, TLR9; активирует фагоцитарную активность макрофагов, корректирует количество и функциональную активность субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD72), вызывает дифференцировку CD4 Т-лимфоцитов по Th1-пути, увеличивает продукцию IFN- γ и IFN- α и корректирует синтез изотипов иммуноглобулинов в сторону снижения IgE и повышения IgG, IgA, sIgA, вызывает выработку антител к 4 видам условно-патогенных микроорганизмов, антигены которых входят в состав препарата, а также к другим видам (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и др.) за счет наличия в используемых антигенах широкой перекрестной протективной активности.

У больных БА и atopическим дерматитом (АД) снижался уровень IgE, при АД у детей повышался уровень IgG и IgA. Полученные клинические данные подтверждаются экспериментальными исследованиями [64]. На молекулярно-клеточном уровне установлено, что Иммуновак-ВП-4 активирует функциональную активность ключевых эффекторов врожденного иммунитета (макрофаги, дендритные клетки, Т и В лимфоциты, НК-клетки, экспрессия

TLRs, продукция цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12 и IFN- γ). Активированные Иммуновак-ВП-4 дендритные клетки усиливают свою антигенпрезентирующую функцию и синтезируют IL-12, который является ведущим цитокином, программирующим дифференцировку Т-лимфоцитов по Th1-пути. Этот же феномен играет важную роль при терапии atopических заболеваний, поскольку под влиянием иммуномодулятора происходит пролиферация и активация Th1-лимфоцитов, что ведет к коррекции имеющегося при этой патологии дисбаланса в системе Th1/Th2 лимфоцитов и приводит к снижению синтеза IL-4, увеличивает выработку IFN- γ и, соответственно, продукцию IgE. Такой механизм действия обеспечивает высокую протективную активность препарата Иммуновак-ВП-4 в отношении различных этиологически значимых представителей условно-патогенной микрофлоры. Материалы всех проведенных исследований свидетельствуют о необходимости использования препарата Иммуновак-ВП-4 при заболеваниях, вызываемых условно-патогенной микрофлорой, так как природные или синтетические иммуномодуляторы микробного происхождения с широким спектром действия на систему врожденного и адаптивного иммунитета при этом имеют предпочтение.

Клинико-иммунологический эффект действия препарата Иммуновак-ВП-4 исследован при разных методах введения у взрослых и детей с такими заболеваниями, как БА, АД, латексная аллергия, БОД (хронический бронхит, абсцесс легких), герпесвирусная инфекция, пиодермии и др. [65]. У больных, получавших вакцину, отмечен стереотипный высокий (69,2–100 %) положительный клинический эффект. Важным показателем является снижение количества интеркуррентных ОРВИ, их бактериальных осложнений, числа и тяжести рецидивов (обострений), улучшение всех клинических признаков болезни, снижение количества применяемых лекарственных средств, в т. ч. антибиотиков (уровень доказательств В). Клинический эффект препарата Иммуновак-ВП-4 до-

стигал 1,0–1,5 года, и протективный эффект был направлен против разных патогенов.

Аналогами Иммуновак-ВП-4 являются препараты Бронхо-Ваксом, Бронхомунал, Рибомунил.

5.2. Препарат Бронхо-Ваксом

Препарат характеризуется длительной (3–6 мес.) схемой введения и ограниченным сроком клинического эффекта, что требует повторных курсов лечения препаратом.

В состав препарата Бронхо-Ваксом, представляющего собой лиофилизированный лизат 8 бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей (*Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaena*, *Streptococcus viridans*).

Механизм иммуномодулирующего действия Бронхо-Ваксома хорошо изучен в экспериментальных и клинических условиях [65–70]. Так, он обладает положительным воздействием на разные звенья иммунного ответа, а именно:

- стимулирует функциональную и метаболическую активность макрофагов, в т. ч. альвеолярных, против инфекционных агентов и опухолевых клеток;
- стимулирует активность В-клеток, увеличивая при этом выработку специфических антител к патогенным микроорганизмам;
- повышает число и активность Т-хелперов;
- увеличивает количество секреторных IgA в слюне, слизистой оболочке дыхательных путей, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, секрете желудка;
- повышает активность дендритных клеток;
- увеличивает сывороточные концентрации IgG, IgM и IgA;
- повышает активность NK-клеток (натуральные, естественные киллеры);
- увеличивает выработку ряда важнейших цитокинов (INF- γ , IL-1, 2, 6, 8, TNF- α , нейтрофил-активирующий фактор, простагландин E2, INF- α);
- улучшает взаимодействие иммунокомпетентных клеток, нормализует иммунорегуляторный индекс;
- уменьшает супрессорную активность Т-лимфоцитов;
- уменьшает сывороточную концентрацию IgE.

Все это приводит к тому, что Бронхо-Ваксом не просто стимулирует, а моделирует иммунитет. Препарат обладает вакцинирующим эффектом, системным иммуномодулирующим действием, не только вызывает антиген-специфический иммунный ответ, но и воздействует на все неспецифические факторы иммунной системы. К преимуществам Бронхо-Ваксома следует отнести и его высокий клинический эффект, который был выявлен у взрослых пациентов (уровень доказательств В). Во многих плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых была показана его терапевтическая эффективность, достигающая 40,0–74,5 % у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ [66, 68]. В рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором приняли участие 354

пациента пожилого возраста, показано, что Бронхо-Ваксом снизил на 40 % частоту острых бронхитов у пациентов с ХОБЛ и на 28 % – общее количество инфекций нижних дыхательных путей, а также уменьшил появление устойчивых штаммов микроорганизмов и развитие других осложнений антибиотикотерапии, позволил сократить общие затраты на лечение больных. В двойном слепом исследовании изучалось применение Бронхо-Ваксома с целью профилактики обострений заболевания у 381 пациента с ХОБЛ [69–71]. Показано уменьшение риска госпитализации на 30 %, длительности пребывания в стационаре – на 55 %, а следовательно, и снижение стоимости лечения пациентов. Данные результаты были получены при 3-месячной схеме введения и учете результатов в течение 6 мес. наблюдения.

5.3. Препарат Бронхомунал

В состав препарата Бронхомунал так же входят лиофилизированные лизаты комплекса 8 бактерий: стрептококков (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*), зеленящего и золотистого стафилококков (*Staphylococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*), гемофилюс инфлюэнца (*Haemophilus influenzae*), клебсиелл (*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaena*), моракселлы (*Moraxella catarrhalis*). Также препарат содержит вспомогательные компоненты: пропилгаллат, глутамат натрия (безводный), маннитол, стеарат магния, маисовый крахмал. Препарат вводится по схеме, аналогичной введению Бронхо-Ваксома. Действие Бронхомунала достаточно узко направлено – стимулирование собственных защитных механизмов организма в борьбе против инфекционных заболеваний, таких как ОРВИ, бронхиты, тонзиллиты, фарингиты, риниты, ларингиты, синуситы, отиты. Препарат также активизирует общий иммунный ответ на воздействие этих болезнетворных организмов. Благодаря такому стимулированию собственного иммунитета снижается частота, длительность и тяжесть заболеваний, а следовательно, и потребность в применении антибиотиков и других лекарств.

В плацебо-контролируемых исследованиях была доказана терапевтическая эффективность Бронхомунала у 40,0–74,5 % больных хроническим бронхитом и ХОБЛ, при этом частота обострений болезни снижалась на 28 %, а частота госпитализаций – на 30 % [69, 72, 73] (уровень доказательств В).

5.4. Препарат Рибомунил

В состав препарата Рибомунил входят рибосомы бактериальные 0,75 мг (в т. ч. рибосомы *Haemophilus influenzae* – 0,5 доли, *Streptococcus pyogenes* – 3,0 доли, *Klebsiella pneumoniae* – 3,5 доли, *Streptococcus pneumoniae* – 3,0 доли), мембранные протеингликаны 1,125 мг и другие компоненты (магния стеарат – 6 мг, сорбитол – до 294 мг кремний – 1,5 мг). Препарат имеет иммуномодулирующее действие, является рибосомально-протеогликановым комплексом, содержащим в составе рибосомы наиболее часто встре-

чающихся возбудителей инфекций дыхательных путей. Препарат активизирует гуморальный и клеточный иммунитет. Рибосомы, входящие в состав Рибомуни-ла, содержат антигены, которые являются идентичными бактериальным поверхностным антигенам, поэтому, попадая в организм, стимулируют выработку специфических антител к данным микроорганизмам (т. н. эффект пероральной вакцины). Именно за счет рибосомальных антигенов Рибомунил обладает способностью стимулировать синтез специфических антител к *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*. Протеогликаны мембран активируют неспецифический иммунитет, вследствие чего усиливается фагоцитарная активность полинуклеарных лейкоцитов и макрофагов, повышается активность неспецифической резистентности организма. Рибомунил стимулирует функциональную активность В- и Т-лимфоцитов, синтез секреторных и сывороточных иммуноглобулинов (IgA), интерлейкинов-1, гамма- и альфа-интерферонов. В этом заключается профилактическое иммунологическое действие препарата (по отношению к респираторным инфекциям, вызванным вирусами). Рибомунил индуцирует мембранную экспрессию CD83, CD86 и молекул человеческого лейкоцитарного антигена класса II (HLA) на дендритных клетках (ДК), что является маркером зрелости для ДК. Дополнительно была продемонстрирована повышенная продукция IL-12 [74], что может свидетельствовать о том, что стимулированные Рибомунилом ДК могут также запустить Th1-ответ [74]. Рибомунил повышает выработку различных цитокинов, принимающих участие в воспалительном ответе, таких как TNF- α , моноцитарный хемотаксический протеин (MCP1, также известен как хемокиновый лиганд CCL2), IL-8 и IL-6. Самый вероятный механизм иммуностимуляции Рибомунилом – это активация макрофагов, моноцитов, ДК, полиморфоядерных клеток и НК-клеток.

Свойства Рибомуни-ла обеспечивают препарату хорошую эффективность, подтвержденную в 19 европейских двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях и обобщенную в метаанализе (общее число пациентов 2 117: 902 взрослых и 1 215 детей; из них Рибомунил принимали 1 062, плацебо – 1 055 пациентов) [75, 76]. Прием Рибомуни-ла позволил уменьшить число рецидивов респираторных инфекций на 54–78 %, длительность рецидива – на 42–79 %, необходимость использования антибиотиков – на 38 %. Проведено рандомизированное двойное слепое исследование влияния Рибомуни-ла на клиническую картину и показатели иммунитета больных хроническим бронхитом с частыми (> 3 раз в год) и длительными (\geq 21 день) обострениями [77]. Пациенты получали Рибомунил или плацебо, наблюдение осуществлялось в течение 2 лет с момента начала исследования. У 35 % больных хроническим бронхитом, получавших Рибомунил, наблюдалась стойкая ремиссия заболевания в течение года с момента начала приема препарата, у 49 % пациентов – достоверное снижение количества и длительности

обострений. В группе, получавшей Рибомунил, среднее количество обострений до лечения составило $4,2 \pm 0,6$, после курса терапии Рибомунилом – $2,5 \pm 0,4$. Средняя длительность обострений до лечения – $21,2 \pm 1,6$ дня, после курса Рибомуни-ла – $2,5 \pm 0,4$ дня. Наблюдалось также более легкое течение обострений заболевания, что выражалось в уменьшении потребности в антибактериальной терапии для их купирования. Уменьшение числа обострений на фоне приема Рибомуни-ла установлено как в период приема, так и в течение 6 мес. после окончания курса лечения препаратом. У 30 % пациентов с хроническим бронхитом стойкая ремиссия после курса терапии Рибомунилом сохранялась > 3 лет.

Полный курс лечения Рибомунилом составляет 6 мес. Показаниями к назначению препарата являются рецидивирующий ринофарингит, хроническая носоглоточная инфекция (тонзиллит, синусит, отит), рецидивирующий необструктивный и обструктивный бронхит, БА, особенно инфекционно зависимая.

Способ применения и дозы

В соответствии с инструкцией по применению Рибомуни-ла (Инструкция по медицинскому применению препарата Рибомунил. Регистрационный номер: П № 011369/01; П №011369/02) взрослым и детям старше 6 мес. препарат назначают 1 раз в сутки утром натощак [78]. Разовая доза (вне зависимости от возраста) составляет 3 таблетки по 0,25 мг ($\frac{1}{3}$ разовой дозы), или 1 таблетка по 0,75 мг (1 доза), или гранулы из 1 пакетика (предварительно растворенные кипяченой водой комнатной температуры). В 1-й месяц лечения и / или с профилактической целью Рибомунил принимают ежедневно – первые 4 дня каждой недели в течение 3 нед. В последующие 5 мес. – первые 4 дня каждого месяца. Детям раннего возраста препарат рекомендуют назначать в виде гранул. Рекомендуется проводить 3-месячные профилактические курсы лечения 2 раза в год, 6-месячные – 1 раз в год.

Побочное действие со стороны организма в целом: преходящая гиперсаливация в начале лечения. Аллергические реакции: в единичных случаях – крапивница, ангионевротический отек. Со стороны пищеварительной системы: крайне редко – тошнота, рвота, диарея. Побочные эффекты наблюдаются редко и не требуют отмены препарата.

6. Противопоказания к вакцинации взрослых, ложные и истинные

К введению каждого вакцинного препарата существуют противопоказания, требующие строгого соблюдения. Перечень противопоказаний определяется Минздравом России и Федеральной службой Роспотребнадзора, а также содержится в Инструкциях по применению вакцин. Противопоказания подразделяются на временные и постоянные. Вакцины используются у подавляющего большинства взрослых при отсутствии противопоказаний без каких-либо

предварительных исследований. Большинство хронических заболеваний вне стадии обострения не входят в список противопоказаний; кроме того, при некоторых из них рекомендуются проведение дополнительной вакцинации (против гриппа, ПИ и т. д.)

Проведение вакцинации в случае острого заболевания

Плановая вакцинация, кроме выше указанных вакцин, в случае острого заболевания откладывается до выздоровления (или периода реконвалесценции), хотя опыт проведения прививок по эпидемическим показаниям в таких случаях показал хорошую иммуногенность и низкую реактогенность вакцин. Это связано с тем, что развитие осложнения основного заболевания или его неблагоприятный исход могут быть истолкованы как следствие проведенной вакцинации. Врач определяет необходимый интервал (в пределах 2–4 нед.), руководствуясь, в первую очередь, степенью риска развития осложнения заболевания.

Проведение вакцинации в случае наличия хронических заболеваний

Вакцинация по тем же соображениям не проводится во время обострения хронической болезни: она откладывается до наступления ремиссии (полной или максимально достижимой), в т. ч. на фоне поддерживающего лечения (кроме иммуносупрессивного).

Ложные противопоказания к вакцинации взрослых

В практике врача могут встречаться случаи "отвода" людей от вакцинации по основаниям, выходящим за рамки реальных противопоказаний. Такое расширенное применение противопоказаний недопустимо, необоснованные отводы приводят к риску, связанному с данной инфекцией, снижают охват вакцинацией внутри коллектива, что может приводить к развитию вспышки.

Основной причиной ложных отводов и задержек вакцинации являются наличие хронического состояния или болезни. Поддерживающее лечение хронического заболевания антибиотиками, эндокринными, сердечными, противоаллергическими препаратами, гомеопатическими средствами и т. п. само по себе не должно служить поводом для отвода от прививок. Местное применение стероидов в виде мазей, капель в глаза, спреев или ингаляций не сопровождается иммуносупрессией и не препятствует вакцинации.

7. Профилактика поствакцинальных осложнений. Вакцинация особых групп населения

(выдержка из Методических указаний МУ 3.3.1.1123-02 "Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика", утвержденных Главным государственным санитарным врачом РФ 26.05.02)

Сокращение числа противопоказаний к вакцинации предоставляет возможность выработки рациональной тактики проведения прививок людям с теми или

иными отклонениями в состоянии здоровья, не являющимися противопоказанием.

Хронические заболевания

Вакцинация лиц с хроническими заболеваниями без клинических признаков иммунной недостаточности проводится в период ремиссии на фоне полной или минимально достижимой компенсации функций.

Сроки окончания обострения и наступления ремиссии, определяющие возможность вакцинации, выбираются индивидуально; в большинстве случаев они не должны превышать 1–2 мес. Поддерживающая терапия во время ремиссии (кроме иммуносупрессивной) не препятствует вакцинации.

Хронический гепатит

Больные хроническим гепатитом, в т. ч. с начинающимся циррозом печени могут быть привиты в период ремиссии или низкой активности заболевания на фоне выраженного снижения уровня трансаминаз до максимально достижимых величин.

Хронические воспалительные болезни легких

Вакцинация проводится по полной программе в свободный от обострений период, в т. ч. на фоне неходимой больному длительной антибактериальной и иной терапии (кроме иммуносупрессивной). Этим больным особо показана вакцинация против кори, гриппа и ПИ.

Бронхиальная астма

Прививки проводятся в период ремиссии, при этом важен не столько срок от предыдущего приступа или степень нарушения функции внешнего дыхания, сколько стабильность состояния. Пациент продолжает получать базовую терапию, требующуюся ему по состоянию.

Вакцинация лиц, имевших контакт с инфекционным больным

Поскольку на фоне острого заболевания вакцинальный процесс не утяжеляется, а иммунный ответ адекватен, введение вакцин лицам, контактировавшим с другой инфекцией, т. е. на фоне возможной ее инкубации, опасений вызывать не должно.

8. Отказ от прививок

В соответствии со статьей 5 Федерального закона от 17.09.98 № 157-ФЗ "Об иммунопрофилактике инфекционных болезней", граждане при осуществлении иммунопрофилактики имеют право на отказ от профилактических прививок, который они обязаны подтверждать в письменной форме. Отсутствие профилактических прививок влечет за собой следующее:

- запрет на выезд в страны, пребывание в которых, в соответствии с международными медико-санитарными правилами либо международными договорами Российской Федерации, требует конкретных профилактических прививок;

- временный отказ в приеме в образовательные и оздоровительные учреждения в случае возникновения массовых инфекционных заболеваний или при угрозе возникновения эпидемий;
- отказ в приеме на работы или отстранение от работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями.

9. Литература

1. Perk J., Guy De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1635–1701.
2. U.S. Preventive Services Task Force Grade Definitions After May 2007. May 2008.
3. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М.: ПРО; 2013: 4–6.
4. Бойцов С.А., Чучалин А.Г., ред. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний: рекомендации. М.: Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний; 2013: 1–8.
5. Заболеваемость детского населения (0–4 лет) России в 2013 году. Статистические материалы. Часть V. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения. ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава. М.: Минздрав России; 2014.
6. Заболеваемость детского населения (15–17 лет) России в 2013 году. Статистические материалы. Часть IX. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения. ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава. М.: Минздрав России; 2014.
7. Заболеваемость взрослого населения России в 2013 году. Статистические материалы. Часть III. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения. ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава. М.: Минздрав России; 2014.
8. Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2013 год. Статистические материалы. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения. ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава. М.: Минздрав России; 2014.
9. Brundage J.F. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect. Dis.* 2006; 6: 303–312.
10. Биличенко Т.Н., Аргунова А.Н., Антонова О.А. и др. Частота пневмококковой пневмонии у взрослых больных терапевтических стационаров на трех территориях Российской Федерации. *Пульмонология.* 2013; 4: 30–36.
11. Inghammar M., Engstrom G., Kahlmetar G. et al. Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 18: 1148–1154.
12. Recommended Adult Immunization Schedule-United States. 2015. <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>
13. Esposito A.L. Pulmonary infections acquired in the workplace. A review of occupation-associated pneumonia. *Clin. Chest Med.* 1992; 13 (2): 355–365.
14. Coggon D., Inskip H., Winter P., Pannett B. Lobar pneumonia: an occupational disease in welders. *Lancet.* 1994; 344: 41–43.
15. Palmer K.T., Cullinan P., Rice S. et al. Mortality from infectious pneumonia in metal workers: a comparison with deaths from asthma in occupations exposed to respiratory sensitizers. *Thorax.* 2009; 64: 983–986.
16. Здоровье легких в Европе. Факты и цифры. Лучшее понимание болезней легких и респираторной медицины в Европе. *Eur. Respir. Soc., Eur. Lung Found. ERS J. Ltd;* 2004.
17. Гриппозные вакцины: документ по позиции ВОЗ. *Еженедельный эпидемиологический бюллетень.* 2012, 87 (47): 461–476.
18. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2014–2015. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2014; 63 (32); 691–697.
19. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2007. Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М.: *Амосфера;* 2008.
20. Moberley S., Holden J., Tatham D.P., Andrews R.M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 1: CD000422.
21. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в РФ (форма 1) за январь–декабрь 2013.
22. Keech M., Beardsworth P. The impact of influenza on working days lost: a review of the literature. *Pharmacoeconomics.* 2008; 26 (11): 911–924.
23. At'kov O. Yu, Azarov A.V., Zhukov D.A. et al. Influenza vaccination in healthy working adults in Russia. Observational study of effectiveness and return on investment for the employer. *Appl. Health Econ. Health Policy.* 2011; 9 (2): 89–99.
24. Спиридонов В.Л., Акопян К.А., Коломоец Е.В. Вакцинация против гриппа. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации против гриппа работников ОК РУСАЛ. *Медицина целевые проекты.* 2013; 14: 18–21.
25. Nichol K.L. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (20): 2437–2442.
26. Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Баранов А.А. и др. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*: *Методические рекомендации Минздрава России* 3.3.1.0027–11. М.; 2011.
27. Vu T., Farish S., Jenkins M., Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine.* 2002; 20: 1831–1836.
28. Gilchrist S.A., Nanni A., Levine O. Benefits and effectiveness of administering pneumococcal polysaccharide vaccine with seasonal influenza vaccine: an approach for policymakers. *Am. J. Public. Hlth.* 2012; 102 (4): 596–605.
29. Fedson D.S., Musher D.M. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., eds. *Vaccines* (4th ed.). Philadelphia: *WB Saunders Company;* 2003: 529–588.
30. Palmer K.T., Cosgrove M.P. Vaccinating welders against pneumonia. *Occup. Med.* 2012; 62: 325–330.
31. Moberley S., Holden J., Tatham D.P., Andrews R.M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 1: CD000422.

32. Позиция ВОЗ по полисахаридной пневмококковой вакцине. *Еженедельный эпидемиологический бюллетень*. 2008; 83 (42): 373–384.
33. Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2010; 59 (34): 1102–1106.
34. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), updated 2015. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf
35. Mandell L., Wunderink R. Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 (Suppl. 2): S27–S72.
36. Merck Manual Textbook. www.merckmanuals.com/professional/pulmonary_disorders/environmental_pulmonary_diseases/overview_of_environmental_pulmonary_disease.html
37. Domínguez A., Izquierdo C., Salleras L. et al. Working Group for the Study of Prevention of CAP in the Elderly. Effectiveness of the pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing pneumonia in the elderly. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (3): 608–614.
38. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. М.; 2010.
39. Костинов М.П., ред. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: Руководство для врачей. М.: *Созвездие*; 2013.
40. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции. Методические рекомендации. *Федеральная служба Роспотребнадзора* № 01/816-8-34 от 08.02.08.
41. Степанищева Л.А., Игнатова Г.Л., Федосова Н.С. и др. Эффективность вакцины Пневмо23 у рабочих с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2006; 2: 56–59.
42. Игнатова Г.Л., Федосова Н.С., Степанищева Л.А. Профилактическое и терапевтическое использование пневмококковой вакцины у работающих на промышленном предприятии пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. *Пульмонология*. 2007; 3: 81–87.
43. Кулаковская О.В. Профилактическое и терапевтическое использование полисахаридной пневмококковой вакцины "Пневмо 23" у пациентов с ХОБЛ. *Естествознание и гуманизм: сборник научных трудов*. 2010; 6 (1): 25–26.
44. Костинов М.П., Рыжов А.А., Чебыкина А.В. и др. Вакцинация против пневмококковой инфекции 23-валентной вакциной – клиническая эффективность у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, проживающих в городе и сельской местности. *Пульмонология*. 2012; 6: 104–110.
45. Фельдблюм И.В., Николенко В.В., Воробьева Н.Н. и др. Реактогенность, безопасность, иммуногенность и профилактическая эффективность полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2013; 3: 52–60.
46. Лыткина И.Н., Михеева И.В. Организация иммунопрофилактики пневмококковой инфекции у взрослых, проживающих в учреждении соцзащиты. *Здравоохранение*. 2013; 1: 74–82.
47. Костинов М.П., Рыжов А.А., Магаршак О.О. и др. Клинические аспекты эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у проживающих в Западно-Сибирском регионе пациентов с ХОБЛ. *Терапевтический архив*. 2014; 3: 28–33.
48. Ogilvie I., Houry A.E., Cui Y. et al. Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults: a systematic review of conclusions and assumptions. *Vaccine*. 2009; 27 (36): 4891–4904.
49. Жоголев С.Д., Агарков П.И., Жоголев К.Д. Эпидемиология и профилактика внебольничных пневмоний в Вооруженных силах РФ: учебно-методическое пособие. СПб: *ВМедА*; 2012.
50. Сабанин Ю.В., Рихтер В.В., Барышев С.Н. и др. Вакцинопрофилактика внебольничной пневмонии во Внутренних войсках МВД России. *Военно-медицинский журнал*. 2008; 4: 70–71.
51. Musher D., Manoff S., McFetridge R. et al. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. *Hum. Vaccin.* 2011; 9: 919–928.
52. 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). *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2012; 61 (40): 816–819.
53. Food and Drug Administration. Vaccines: approved products. Prevnar13 (pneumococcal 13-valent conjugate vaccine). Available at <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201667.htm>
54. EMA Oct. 2011: European public assessment report (EPAR) for PCV13 (First published in May 2009, last updated in October 2011). EMA/562289/2011.
55. Игнатова Г.Л., Родионова О.В. Клиническая эффективность вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной пациентов с хронической бронхолегочной патологией в Городском пульмонологическом центре Челябинска. *Пульмонология*. 2013; 6: 38–42.
56. WHO position paper on pneumococcal vaccines. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2012; 14: 129–144. <http://www.who.int/wer/2012/wer8714.pdf>
57. PCV 13 EPAR: CHMP variation assessment report. Dec. 2011, available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500119784.pdf
58. Miller E., Andrews N.J., Waight P.A. et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011; 29 (49): 9127–9131.
59. Hak E., Grobbee D.E., Sanders E.A.M. et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth. J. Med.* 2008; 66 (9): 378–383.
60. Tomczyk S., Bennett N.M. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2014; 63 (37): 824–826.
61. Чучалин А.Г., Осипова Г.Л., Егорова Н.Б. и др. Контролируемые исследования по эффективности поликомпонентной вакцины при иммунотерапии у больных хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания. *Пульмонология*. 1995; 2: 55–61.
62. Курбатова Е.А. Разработка поликомпонентной вакцины из антигенов условно-патогенных микроорганизмов

- (экспериментальное и клинико-иммунологическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1997.
63. Лизогуб Н.В., Осипова Г.Л., Оспельникова Т.П., Гервази-ева В.Б. Влияние поликомпонентной вакцины Иммуновак-ВП-4 на систему врожденного иммунитета у больных atopической бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2006; 4: 53–57.
 64. Ахматова Н.К., Киселевский М.В.. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противоинфекционный. М.: *Практическая медицина*; 2008.
 65. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А. Иммунотерапевтическая концепция использования микробных антигенов при atopии и патологии, ассоциированной условно-патогенной микрофлорой (на примере поликомпонентной вакцины Иммуновак-ВП-4). *Медицинская иммунология*. 2008; 10 (1): 13–20.
 66. Emmerich B. Local immunity in patients with chronic bronchitis and the effects of a bacterial extract, Broncho-Vaxom, on T-lymphocytes, macrophages, gamma-interferon and secretory Immunoglobulin A in bronchoalveolar lavage fluid and other variables. *Respiration*. 1990; 57: 90–99.
 67. Fontanges R., Fontanges R., Bottex C. et al. Influence of a bacterial extract on antigen presentation and protection against experimental infections *Lung*. 1990; 168: 716–719.
 68. Litzman J., Lokaj J., Gerylova A. Orally administered bacterial lysate Broncho-Vaxom for the treatment of common variable immunodeficiency. *Allergy Immunol*. 1996; 28 (3): 81–85.
 69. Lusuardi M. Lung immune defences after stimulation of gut-associated lymphoid tissue with OM-85 BV: a double-blind study in patients with chronic bronchitis. *Eur. Respir. Rev*. 1996; 6: 182–185.
 70. Княжеская Н.П. Место бактериальных лизатов в лечении респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2013; 3: 28–33.
 71. Зайков С.В., Гришило П.В., Гришило А.П. Атеріали науково-практичної конференції "Перспективи імуномодуючої терапії при бронхолегеневій патології" (15 листопада 2012 р., м. Київ). *Астма та алергія*. 2013; 3: 66–73.
 72. Зайков С.В. Перспективы применения бактериальных лизатов при заболеваниях органов дыхания (обзор литературы). *Украинский пульмонологический журнал*. 2009; 3: 64–68.
 73. Антонова Л. П. Эффективность вакцинотерапии в лечении больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008.
 74. Vossaccio C., Jacod S., Kaiser A. et al. Identification of a clinical-grade maturation factor for dendritic cells. *J. Immunother*. 2002; 25: 88–96.
 75. Jongmans W., Tiemessen D.M., van Vlodrop I.J. et al. Th1-polarizing capacity of clinical-grade dendritic cells triggered by Ribomunyl but is compromised by PGE2. *J. Immunother*. 2005; 28: 480–487.
 76. Galioto G.B., Galioto P., Mevio E., et al. Efficacy and tolerability of Immucytal® in the prevention and treatment of respiratory tract infections: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Int. J. Immunother*. 2001; 17: 31–40.
 77. Gramiccioni E., Girbino G., Pelucco D. Efficacy and tolerability of Immucytal® in the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J. Clin. Res*. 2001; 4: 53–63.

10. Список сокращений и условных обозначений

- РКИ – рандомизированные клинические исследования
 БОД – болезни органов дыхания
 ПИ – пневмококковая инфекция
 ИПИ – инвазивная пневмококковая инфекция
 ОРИ – острые респираторные инфекции
 Минздрав России – Министерство здравоохранения Российской Федерации
 МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
 ПЗ – первичная заболеваемость
 ВП – внебольничная пневмония
 БА – бронхиальная астма
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ППВ23 – 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина
 ПКВ13 – конъюгированная пневмококковая 13-валентная вакцина
 Th1, 2 – Т-хелперы типа 1, 2
 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал
 IgG, M, E, A – иммуноглобулины класса G, M, E, A
 АД – atopический дерматит
 НК-клетки – натуральные, естественные киллеры
 ИЛ – интерлейкин
 INF- γ , α – гамма- и альфа-интерфероны
 ДК – дендритные клетки

