

Предупреждение инфекционных потерь: стратегия и тактика вакцинопрофилактики респираторных инфекций при хронических заболеваниях

М.П.Костинов¹, А.Д.Протасов², Д.А.Благовидов¹, А.Д.Шмитко^{✉1}, А.А.Тарасова³, А.П.Черданцев⁴, Е.А.Хромова¹, С.В.Кажарова¹, В.Б.Полищук¹, А.А.Рыжов¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова. 105064, Россия, Москва, пер. Малый Казенный, д. 5А;

²ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России. 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89;

³ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1;

⁴ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет. 432002, Россия, Ульяновск, ул. Радищева, д. 42

Приведены международные и отечественные рекомендации по вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции пациентов с хроническими заболеваниями различных органов и систем. Показано, что вакцинация против указанных инфекций безопасна, клинически и иммунологически эффективна. Представлены предварительные результаты исследования новых вакцин против синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом и раскрыты механизмы иммунного ответа на конъюгированную пневмококковую вакцину у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Приведены результаты применения субъединичных иммуноадъювантных вакцин против гриппа при вакцинации иммунокомпрометированных пациентов, беременных, проведена оценка их иммуногенности и безопасности.

Ключевые слова: грипп, пневмококк, вакцины, хроническая обструктивная болезнь легких, ревматические заболевания, сахарный диабет, хронические заболевания почек, муковисцидоз, беременность.

✉violadellanna@gmail.com

Для цитирования: Костинов М.П., Протасов А.Д., Благовидов Д.А. и др. Предупреждение инфекционных потерь: стратегия и тактика вакцинопрофилактики респираторных инфекций при хронических заболеваниях. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 65–69.

Prevention of infectious losses: strategy and tactics vaccination of respiratory infections in chronic diseases

M.P.Kostinov¹, A.D.Protasov², D.A.Blagovidov¹, A.D.Shmitko^{✉1}, A.A.Tarasova³, A.P.Cherdantsev⁴, E.A.Khromova¹, S.V.Kazharova¹, V.B.Polishchuk¹, A.A.Ryzhov¹

¹I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. 105064, Russian Federation, Moscow, Maliy Kazennyi per., d. 5A;

²Samara State Medical University. 443099, Russian Federation, Samara, ul. Chapaevskaia, d. 89;

³Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 603005, Russian Federation, Nizhny Novgorod, pl. Minina i Pozharskogo, d. 10/1;

⁴Ulyanovsk State University. 432002, Russian Federation, Ulyanovsk, ul. Radishcheva, d. 42

Presents international and national guidelines for influenza vaccination and pneumococcal infections in patients with chronic diseases of various organs and systems. It has been shown that vaccination against these infections is safe, clinically and immunologically effective. The preliminary results of research into new vaccines against *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis and revealed the mechanisms of the immune response to the conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The results of the application of immunoenhancing subunit influenza vaccines in vaccination of immunocompromised patients, pregnant women, evaluated the immunogenicity and safety.

Key words: influenza, pneumococcal vaccines, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatic disease, diabetes, chronic kidney disease, cystic fibrosis, pregnancy.

✉violadellanna@gmail.com

For citation: Kostinov M.P., Protasov A.D., Blagovidov D.A. et al. Prevention of infectious losses: strategy and tactics vaccination of respiratory infections in chronic diseases. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 65–69.

Стратегией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по гриппу на современном этапе является продолжение развития плана действий, принятого в препандемическую эпоху, а именно: разработка новых технологичных производств вакцин; поиск новых адъювантных систем и технологических решений, позволяющих снизить содержание вирусных гемагглютининов в одной прививочной дозе и усилить поствакцинальный иммунный ответ в короткие сроки. Это особенно важно в случае распространения нового пандемического штамма с целью производства и поставки вакцины в кратчайшие сроки. Долгосрочной целью стратегии ВОЗ служит разработка универсальной вакцины, формирующей иммунный ответ ко всем вариантам вируса гриппа вне зависимости от антигенного дрейфа [1].

В настоящее время определена следующая позиция ВОЗ в отношении приоритета применения вакцин против гриппа: вакцинация беременных, детей первого года жизни, пациентов с хроническими заболеваниями и лиц пожилого возраста; наравне с этим остается в силе вакцинация и других групп населения. Важно отметить, что необходимым мероприятием также является вакцинация на-

селения против пневмококковой инфекции в качестве профилактики вторичных бактериальных инфекций, часто возникающих на фоне гриппа [1].

Выполнение Глобального плана ВОЗ по иммунизации населения (Global Vaccine Action Plan 2011–2020) показало возможность значительного снижения заболеваемости и летальности среди населения после внедрения новых вакцин, на примере применения вакцин против гемофильной b- и пневмококковой инфекции у детей первых 5 лет жизни; вакцинация беременных против гриппа оказала существенное влияние на заболеваемость и смертность новорожденных от гриппа [2].

Важно отметить, что позиция ВОЗ, ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам), CDC (Центры США по контролю и профилактике заболеваний) в отношении пневмококковых вакцин является следующей: вакцинацию против пневмококковой инфекции следует начинать с пневмококковой конъюгированной вакцины; вакцинации подлежат все дети первых 2 лет жизни и взрослые 65 лет и старше, взрослые из групп высокого риска, при этом полисахаридная поливалентная пневмококковая вакцина (Пневмо 23) также используется в каче-

стве дополнения для получения иммунного ответа после первичной иммунизации, проведенной одной из пневмококковых конъюгированных вакцин [3–6].

Особое внимание по применению пневмококковых вакцин придается группам риска: больным с аутоиммунными ревматоидными заболеваниями, пациентам с сахарным диабетом (СД), стаж заболевания которых равен 2 годам или более, больным бронхиальной астмой (БА), пациентам с хронической сердечно-сосудистой недостаточностью, больным с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [7–11].

Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации предусматривает вакцинацию и ревакцинацию против пневмококка детей в возрасте 2–4,5–15 мес. Вакцинация против гриппа в рамках Национального календаря профилактических прививок РФ показана учащимся 1–11-го классов; студентам высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений; взрослым, работающим по отдельным профессиям и должностям (работникам медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.). Новым дополнением, начиная с 2014 г., является вакцинация против гриппа детей с 6 мес, беременных; взрослых старше 60 лет; лиц, подлежащих призыву на военную службу; лиц с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), метаболическими нарушениями и ожирением [12].

В Календарь профилактических прививок по эпидемическим показателям с 2014 г. также включена вакцинация против пневмококковой инфекции детей старше 2 лет, взрослых из групп риска, а также лиц, подлежащих призыву на военную службу [12].

С целью реализации мероприятий по сокращению смертности от болезней органов дыхания в РФ в 2015 г. был разработан план по профилактике респираторных инфекций путем иммунизации населения от гриппа, в первую очередь в группах риска (доля лиц, вакцинированных против гриппа из групп риска, – 30%), и иммунизации населения против пневмококковой инфекции, также в первую очередь в группах риска (доля лиц, вакцинированных против пневмококковой инфекции из групп риска, – 10%) [13].

Аналогичные мероприятия, направленные на профилактику возникновения респираторных инфекций среди пациентов с ССЗ, в РФ в 2015 г. предусматривали охват прививками против гриппа не менее 80% граждан старше 60 лет (около 30 млн человек) и не менее 60% граждан старше 65 лет (около 12 млн человек), также имеющих хронические заболевания сердца и легких, прививками против пневмококковой инфекции [13].

На селекторном совещании МЗ РФ от 8 апреля 2015 г. министр еще раз подчеркнул, что вакцинация вышеуказанных контингентов населения должна обеспечиваться за счет средств регионов или внебюджетных источников; Росздравнадзору дано поручение осуществлять контроль за организацией медицинской помощи по указанным приоритетным направлениям [14].

В систему мониторинга реализации мероприятий по снижению смертности от основных причин в 2015 г. (Федеральный фонд ОМС МЗ РФ от 26 мая 2015 г.) внедрена система курации субъектов РФ, в которой установлены 19 ключевых (сигнальных) индикаторов. Из них два ключевых индикатора (8 и 9) учитывают процент населения субъекта РФ, вакцинированных против гриппа (целевые значения показателей – 30%), и процент населения субъекта РФ, привитых против пневмококковой инфекции (целевые значения показателей – 10%) [15].

Несмотря на существование различных регламентированных документов по определению стратегии вакцинации против респираторных инфекций, особенно пациен-

тов с различными отклонениями в состоянии здоровья, реализация их на практике не осуществляется в полном масштабе. Во многом это происходит из-за слабой информированности врачей о существующих клинических рекомендациях, как международного уровня, так и принятых в РФ, вследствие чего возникает их недостаточная подготовленность в вопросах профилактической медицины. На современном этапе врач имеет свободный доступ к множеству образовательных ресурсов для самообразования и совершенствования практических навыков и должен пользоваться всеми предоставляемыми возможностями. Конечно, нельзя оставить без внимания состояние по обеспечению необходимыми вакцинальными препаратами, особенно пневмококковой вакциной, пациентам старше 2 лет и взрослых, напрямую связанное с охватом вакцинацией приоритетных групп населения с нарушенным состоянием здоровья. Устранение вышеуказанных проблем позволит достичь полноценного охвата вакцинацией населения и значительного снижения возникновения осложнений и летальности от респираторных инфекций.

Следует отметить, что наиболее изученной и активно применяемой на практике является вакцинопрофилактика респираторных инфекций у пациентов с бронхолегочными заболеваниями, как детей, так взрослых, с преимущественной вакцинацией детского населения. Вакцинации против гриппа с использованием сплит- и субъединичных вакцин пациентов с бронхообструктивным синдромом посвящено много исследований, однако инновационным является применение адъювантных вакцин, которые способствуют формированию иммунного ответа в короткие сроки при минимальной концентрации вакцинных антигенов. Например, отечественная полимер-субъединичная вакцина Гриппол плюс (производство НПО «Петровакс Фарм», Россия) содержит 15 мкг штаммов вируса гриппа А и В вместо 45 мкг – в обычной неадъювантной вакцине против гриппа. Введение данной вакцины у больных БА и ХОБЛ в сезон 2009–2010 гг. сопровождалось сероконверсией к штаммам А/Н1N1, А/Н3N2 в 60±16%, 70±15% случаев (при допустимой 40% и более – критерий оценки иммуногенности CPMP – Committee for Proprietary Medicinal Products) даже спустя 6 мес. Наилучший результат по серопротекции – 100% (продукция синтеза антител 1:40 и более, при допустимой сероконверсии 70% и более) выявлен к штамму вируса гриппа В спустя 6 и 12 мес после вакцинации [16]. При этом следует отметить тот факт, что к новому циркулирующему штамму А/Н1N1 у исходно серонегативных пациентов не формировались защитные антитела, это диктовало необходимость введения второй дозы вакцины. Подобные явления в последующем были описаны и другими исследователями.

Хотя широко рекомендуется и часто применяется одновременная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, сочетание адъювантной вакцины против гриппа с препаратами против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций впервые использовано в РФ [17]. Оказалось, что комбинированная вакцинация больных с ХОБЛ препаратами Пневмо 23 (производство «Санофи Пастер», Франция), Хиберикс (производство «ГлаксосмитКляйн Байолоджикалс», Бельгия), Гриппол плюс (производство НПО «Петровакс Фарм», Россия) сопровождалась сохранением через 12 мес среднегометрического титра антител к штаммам А/Н1N1, А/Н3N2 и В: 103±34,6; 140±24,6 и 79,8±12,8 соответственно в более высоких значениях, чем при моновакцинации против гриппа: 33,6±10,6; 59,9±17,6 и 59,9±17,6 соответственно ($p<0,05$). Вероятно, ассоциация полисахаридных вакцинных антигенов с белковыми антигенами иммуноадъювантных вирусных вакцин против гриппа сопровождается выраженной активацией клеточ-продукторов специфических антител. При этом не исключается возможность более длительного сохранения поствакцинальных антител в протективных значениях.

Одним из индикаторов эффективности вакцинации (то, что может подтвердить как пациент, так и врач) являются частота заболеваемости респираторными инфекциями и тяжесть их течения. При комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекции и гриппа у больных с ХОБЛ риск возникновения обострения заболевания снижается на 54%, а при моновакцинации против гриппа – на 30%. Шанс возникновения обострения ХОБЛ при проведении комплексной вакцинации против трех инфекций составляет 5% от шанса возникновения обострения ХОБЛ при отсутствии вакцинации ($p < 0,05$). В группе вакцинированных только против гриппа шанс возникновения обострения ХОБЛ при вакцинации составляет 25% от шанса возникновения обострения ХОБЛ при отсутствии вакцинации ($p > 0,05$). Риск приема антимикробных препаратов при комбинированной вакцинации уменьшается на 64%, а при моновакцинации – на 35%, что в конечном итоге сказывается на клиническом аспекте течения заболевания и экономической составляющей лечения [16, 17].

В последнее десятилетие для профилактики неинвазивных и инвазивных форм пневмококковой инфекции широко применяется новый класс конъюгированных пневмококковых вакцин, что позволяет их внедрить в календарь профилактических прививок многих стран мира у детей с возраста 2 мес. Конъюгированные пневмококковые вакцины обладают множеством преимуществ по сравнению с полисахаридными вакцинами за счет наличия в их составе конъюгата, который вовлекает в иммунный процесс не только гуморальное, но и клеточное звено иммунитета, что способствует формированию более длительной иммунологической памяти к *Streptococcus pneumoniae*. Несмотря на то что эти вакцины показали высокий уровень клинической, эпидемиологической и иммунологической эффективности у детей, среди взрослого населения продолжается их активное изучение. Как для науки, так и для практики представляется важным исследование механизмов иммунного ответа у взрослых, особенно пожилого возраста, с хроническими заболеваниями, для которых характерно наличие дефектов адаптивного и врожденного иммунитета. Для данной категории пациентов доказана эффективность применения адъювантных или вирусосодержащих вакцин против гриппа. Теоретически можно предположить, что конъюгированные пневмококковые вакцины могут иметь преимущественный эффект по сравнению с полисахаридными. В связи с этим у 30 пациентов с ХОБЛ в возрасте 48–62 лет в периоде ремиссии раздельно проведена вакцинация препаратом Пневмо 23 (15 человек) и Превенар 13 (15 человек) с изучением экспрессии CD45+ (клетки памяти) в поствакцинальном периоде. Кровь взята до и через 12 мес после вакцинации. Методом проточной цитометрии определяли коэффициент сенсibilизации CD45+ с вакцинными антигенами. Положительным считалось значение коэффициента сенсibilизации 0,2 и более.

Показано, что у пациентов с ХОБЛ, вакцинированных препаратом Пневмо 23, через 1 год коэффициент сенсibilизации составил 0,016 против 0 до вакцинации ($p > 0,05$). У больных, привитых препаратом Превенар 13, через год коэффициент сенсibilизации составил 0,43 против 0,06 до вакцинации ($p < 0,001$). Следовательно, пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина способствует формированию клеток иммунной памяти, что косвенно подтверждает более длительную инфекционную защиту [18].

Исследование было продолжено с изучением других параметров иммунитета у больных с ХОБЛ при использовании различных вакцинных препаратов против пневмококковой инфекции. Так 20 больных с ХОБЛ были привиты препаратом Превенар 13 (средний возраст $62,6 \pm 7,4$ года); 20 пациентов – Пневмо 23 (средний возраст $59,7 \pm 9,6$ года).

У всех пациентов исследовали абсолютные и относительные числа CD3+CD8+, а также относительные числа CD3+CD16+CD56+ до и через 6 нед после вакцинации. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ, вакцинированных Превенар 13, абсолютное количество CD3+CD8+ статистически значимо увеличилось через 6 нед с 599 [409; 971] до 685 [455; 791] клеток $\cdot 10^6/\text{л}$ ($p < 0,01$). Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении относительного числа CD3+CD8+: 26,5% [22; 37] исходно, 30,2% [24; 35] через 6 нед; $p < 0,01$. Относительное число CD3+CD16+CD56+ через 6 нед после вакцинации было статистически значимо выше исходного значения: 14,3% [5; 39] исходно, 20,3 [7; 43] – через 6 нед; $p < 0,001$. У пациентов с ХОБЛ из группы вакцинированных Пневмо 23 не выявлено статистически значимых изменений всех анализируемых параметров в раннем поствакцинальном периоде. Следовательно, вакцинация пациентов с ХОБЛ против пневмококковой инфекции с использованием полисахаридной конъюгированной вакцины приводит к активации факторов противовирусной защиты, что не отмечено при введении полисахаридной вакцины [19].

Новыми являются данные по профилактике синегнойной инфекции с применением вакцины, содержащей антигены *Pseudomonas aeruginosa* 7 иммунотипов (АО «ИБСВ Биомед», Польша). Результаты применения данной вакцины у 47 детей с муковисцидозом показали на отсутствие выраженных нежелательных явлений в поствакцинальном периоде. Частота респираторных инфекций в течение года после вакцинации снизилась на 30% по сравнению с группой непривитых детей ($n=34$). Изучение клинического течения заболевания, с учетом элиминации или персистенции *P. aeruginosa*, а также исследование уровня специфических антител у привитых по сравнению с непривитыми позволит дать оценку эффективности нового метода профилактики и/или терапии данной инфекции у больных муковисцидозом [20].

Несмотря на то что вакцинация иммунокомпрометированных пациентов против пневмококковой инфекции и гриппа рекомендована с момента их появления, на практике в России они применяются редко. Существуют только единичные исследования по использованию данных вакцин у детей с ревматическими заболеваниями, СД типа 1 и тяжелой патологией почек [21–24]. Показано, что однократное введение вакцины Пневмо 23 и сочетания Пневмо 23 + Гриппол (НПО «Микроген», Россия) на фоне заместительной инсулинотерапии у детей старше 2 лет и подростков с СД типа 1 при достижении фазы компенсации и субкомпенсации не сопровождалось развитием серьезных необычных явлений в поствакцинальном периоде, не усугубляло характер течения СД типа 1, не вызывало повышения содержания HLA-DR и аутоантител к нативной и денатурированной ДНК. Применение препарата Пневмо 23 и его сочетания с Грипполом у больных СД типа 1 приводило к снижению частоты случаев острых респираторных инфекций – ОРИ (в 2,2 и 1,6 раза соответственно), их длительности и тяжести, уменьшению количества бактериальных осложнений ОРИ и эпизодов применения антибиотикотерапии (в 3,6 и 3,9 раза соответственно) в течение 1-го года после вакцинации. Дети и подростки, больные СД типа 1, имеют нарушения в системе клеточного и гуморального иммунитета в виде депрессии Т-клеточной популяции и активации системы иммуноглобулинов. Через 1–1,5 мес после иммунизации наблюдалась положительная динамика изначально сниженных показателей клеточного иммунитета, а через год – приближение к норме показателей гуморального иммунитета. Исследование выявило, что дети и подростки с СД типа 1 вне зависимости от возраста, длительности диабета, фазы компенсации и наличия поздних сосудистых осложнений способны адекватно отвечать на вакцинацию препаратом Пневмо 23 и его сочетания

нием с Грипполом достаточным нарастанием титра антител к пневмококку [22].

У больных с аутоиммунной патологией доказана роль респираторных инфекций в качестве триггера дебюта или обострения заболевания. Вакцинация против пневмококковой инфекции (Пневмо 23) и ее сочетание с вакциной против гриппа (Гриппол) клинически эффективны, снижают заболеваемость ОРИ и количество их осложнений, потребность в антибактериальной терапии в 1,5–11 раз соответственно. Вакцинация против указанных инфекций не ухудшает течение ревматических заболеваний, не приводит к повышению содержания антител к нативной и денатурированной ДНК и значимым сдвигам клеточного и гуморального иммунитета. Интенсивность антителообразования у детей с ревматическими заболеваниями ниже, чем у пациентов с патологией респираторного тракта. Тем не менее через 2 мес и через 1 год среднегеометрический уровень антител к комплексу полисахаридов вакцины достоверно отличается от исходных значений во всех группах вакцинированных. Для больных с ревматическими заболеваниями в случае применения адьювантных вакцин против гриппа целесообразно проводить раздельную вакцинацию, а при использовании безадьювантных вакцин – сочетанную вакцинацию против пневмококковой инфекции и гриппа. Получение иммуносупрессивной терапии в средних терапевтических дозах (метотрексат, преднизолон, их комбинация и др.) снижает иммунный ответ на вакцинацию, но сохраняет способность к двукратной сероконверсии титров специфических антител к полисахаридам пневмококка у 2/3 вакцинированных пациентов [21].

Пациенты с тяжелыми заболеваниями почек входят в группу риска по возникновению инвазивных и неинвазивных форм пневмококковой инфекции, представленных у детей с хронической почечной недостаточностью (ХПН) в виде сепсиса или пневмонии, у детей с нефротическим синдромом – перитонитами. Введение вакцины против пневмококковой инфекции (Пневмо 23) у детей старше 2 лет, так же как и ее сочетание с вакциной против гриппа (Гриппол), приводит к снижению количества респираторных инфекций в 2,1–3,5 раза, их осложненного течения, что способствует уменьшению в 4,5 раза доли рецидивов гломерулонефрита, связанных с инфекцией. Как моно-, так и комбинированная вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа для больных с ХПН безопасна, не вызывает увеличения частоты и тяжести рецидивов основного заболевания, не ведет к повышению уровня аутоантител. Вакцинация указанными препаратами у больных с гломерулонефритом и ХПН оказывает иммуномодулирующий эффект в виде снижения сывороточных иммуноглобулинов и повышения количества лимфоцитов CD3+. Через 1 и 12 мес после иммунизации отмечается достоверное нарастание уровня поствакцинальных антител по сравнению с их исходными значениями, но ниже, чем у привитых пациентов с частыми респираторными инфекциями. В группах детей с нефротической формой гломерулонефрита и азотемическими стадиями ХПН наблюдается более быстрое снижение поствакцинальных титров антител к пневмококку [23].

Изучение иммунитета к вирусам гриппа до вакцинации в указанных группах детей показало, что дети с аутоиммунными заболеваниями не имели антител в предэпидемический сезон к штаммам вируса гриппа, как входящим в состав вакцины, так и циркулирующим в популяции, что доказывает необходимость проведения профилактических мероприятий. Иммунизация против гриппа была эффективна у детей с различными нозологиями, независимо от применяемой иммуносупрессивной терапии. Практически во всех группах введение вакцины привело к формированию поствакцинальных антител как ко всем штаммам вируса гриппа, входящим в состав вакцины, так и к двум

штаммам вируса вакцины предыдущего эпидемического сезона. Следовательно, применение иммуноадьювантной вакцины Гриппол, содержащей адьювант Полиоксидоний, помогает преодолеть строгую специфичность инактивированных вакцин против гриппа и создать более широкий спектр антител [24].

В проведенных исследованиях установлена роль иммуномодулирующей терапии в процессе вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа у иммунокомпрометированных пациентов с целью усиления поствакцинального иммунного ответа: у детей с ревматическими заболеваниями при назначении аффинолейкина; у детей с СД типа 1 на фоне курса ИРС-19 и аффинолейкина; при почечной патологии – использование препарата ИРС-19. Не доказана роль стимуляции поствакцинального иммунного ответа при использовании указанных иммуномодуляторов, в том числе и Виферона, у детей с тяжелой патологией почек, привитых полисахаридной пневмококковой вакциной [24]. Следует отметить, что в настоящее время для всех иммунокомпрометированных пациентов рекомендована вакцинация с использованием конъюгированной пневмококковой вакцины (Превенар 13) и 1 раз в 5 лет – полисахаридной пневмококковой вакцины (Пневмо 23) с целью бустеризации и максимального прикрытия от всех циркулирующих серотипов *S. pneumoniae*.

Таким образом, всем пациентам вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа проводилась на фоне базисной терапии основного заболевания вне его обострения. При этом, независимо от особенностей формирования иммунного ответа, во всех наблюдаемых группах пациентов вакцинация сопровождалась значимым клиническим эффектом, который выражался в снижении инфекционного индекса, общей заболеваемости респираторными инфекциями и гриппом. Уменьшение тяжести респираторных инфекций произошло за счет снижения числа тяжелых и среднетяжелых форм ОРИ и их осложнений (отитов, риносинуситов, бронхитов). Уменьшилось число обострений основной патологии, связанной с респираторными инфекциями, а также госпитализаций по поводу респираторных инфекций и обострений аутоиммунных заболеваний. Полученный эффект вакцинации, связанный со снижением заболеваемости в зимне-весенний период, может косвенно свидетельствовать об уменьшении неинвазивных форм пневмококковой этиологии, так как для этой инфекции характерна зимне-весенняя заболеваемость.

Во всех известных человечеству пандемиях гриппа беременные составляли группу риска по заболеваемости и смертности. Это подтвердилось и в сезон 2009–2010 гг. при появлении и циркуляции нового штамма вируса гриппа А/Н1N1/у. Проведенные исследования применения отечественной субъединичной иммуноадьювантной вакцины против гриппа в сравнении с безадьювантными субъединичными вакцинами у беременных на II и III триместре гестации показали ее безопасность, как для беременной, так и для развития плода и новорожденного. Исследование иммуногенности вакцины, в соответствии с международными критериями, выявило, что у беременных продуцируются антитела к штаммам вируса гриппа более чем в 75% случаев, достоверно не отличаясь от аналогичных показателей в группе небеременных женщин и привитых безадьювантной субъединичной вакциной. При этом следует подчеркнуть, что антигенная нагрузка в отечественной вакцине в 3 раза меньше, чем в коммерческих вакцинах против гриппа. Важно отметить, что у новорожденных, рожденных у привитых женщин, уровень протективных антител достоверно не отличался от такового у матерей и постепенно снижался к 6-месячному возрасту. К тому же в поствакцинальном периоде случаи гриппа среди привитых и новорожденных зарегистрированы не были, а часто-

та респираторных инфекций у детей в течение первых 6 мес жизни была в 2 раза меньше, чем у рожденных от непривитых матерей. Именно поэтому Национальный календарь прививок РФ рекомендует вакцинировать против гриппа беременных на II–III триместре, а детей – начиная с 6 мес, так как к этому возрасту материнские антитела, переданные ребенку, исчезают и вакцинация позволит защитить его от гриппа [25, 26].

Литература/References

1. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. Wkly Epidemiol Rec 2012; 87 (47): 461–76.
2. WHO Global Vaccine Action Plan 2011–2020. Available at: http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/
3. 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/0011104/WC500119784.pdf.
4. Prevenar 13: Summary of Product Characteristics, Annex 1, European Medicines Agency, London, UK, 2009, update Sept. 2013.
5. WHO position paper on pneumococcal vaccines. Weekly epidemiological record. 2012; 14: 129–44. Available at: <http://www.who.int/wer>.
6. CDC 5, February 2016. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/easy-to-read/adult-easyread.html>.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2016. Available at: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), 2011. Available at: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report2011_May4.pdf.
9. ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J 2012; 33 (14): 1787–847.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2012. Diabetes Care 2012; 35 (1): 11–63.
11. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2011; 70: 414–22.
12. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации N 125 н от 21.03.2014. М., 2014. / Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendaria profilakticheskikh privivok i kalendaria profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam: prikaz Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii N 125 n ot 21.03.2014. М., 2014. [in Russian]
13. Available at: <http://regulation.gov.ru/project/22676.html>
14. Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2015/04/06/2287-ministr-veronika-skvortsova-provela-videoslektornoe-soveshanie-s-regionami-po-voprosam-smernosti-naseleniya>
15. Федеральный фонд ОМС МЗ РФ от 26 мая 2015 г. № 3341/26-4. / Federal'nyi fond OMS MZ RF ot 26 maia 2015 g. № 3341/26-4. [in Russian]
16. Чебыкина А.В. Клинико-функциональный статус и иммунный ответ к вирусу гриппа у вакцинированных больных бронхиальной астмой и ХОБЛ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. / Chebykina A.V. Kliniko-funktsional'nyi status i immunnyi otvet k virusu grippa u vaksinirovannykh bol'nykh bronkhial'noi astmoi i KhOBL: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. М., 2012. [in Russian]
17. Протасов А.Д. Иммунологический и клинический эффекты сочетанного применения вакцин против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. / Protasov A.D. Immunologicheskii i klinicheskii efekty sochetannogo primeneniia vaksin protiv pnevmokokkovoi, gemofil'noi tipa b infektsii i grippa u bol'nykh s khronicheskoi obstruktivnoi bolezniu legkikh. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. М., 2012. [in Russian]
18. Способ формирования иммунологической памяти к антигенам STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: пат. 2544168 Рос. Федерация: МПК А61К 39/00 / Протасов А.Д.; заявитель(ли) и патентообладатель(ли) Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Золотарев П.Н., Тезиков Ю.В. № 2014101476/15; заявл. 17.01.14; опубл. 10.03.15, Бюл. № 7. / Sposob formirovaniia immunologicheskoi pamiati k antigenam STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE u patsientov s khronicheskoi obstruktivnoi bolezniu legkikh: pat. 2544168 Ros. Federatsiia: MPK A61K 39/00 / Protasov A.D.; zaivitel'(li) i patentoobladatel'(li) Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., Zolotarev P.N., Tëzikov Iu.V. № 2014101476/15; zaiavl. 17.01.14; opubl. 10.03.15, Biul. № 7. [in Russian]
19. Костинов М.П. Современные возможности вакцинопрофилактики респираторной патологии у пациентов с хроническими заболеваниями. Материалы доклада на научно-практической конференции «Грипп и тяжелая пневмония – 2016». М., 12 февраля 2016 г. / Kostinov M.P. Sovremennye vozmozhnosti vaksinoprofilaktiki respiratornoi patologii u patsientov s khronicheskimi zabolevaniiami. Materialy doklada na nauchno-prakticheskoi konferentsii "Gripp i tiazheilaia pnevmonia – 2016". М., 12 fevralia 2016 g. [in Russian]
20. Благовидов Д.А., Костинов М.П. Особенности вакцинации детей с муковисцидозом. Материалы доклада на XIX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». М., 12–14 февраля 2016 г. / Blagovidov D.A., Kostinov M.P. Osobennosti vaksinatсии detei s mukovistsidozom. Materialy doklada na XIX Kongresse pediatrov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem "Aktual'nye problemy pediatrii". М., 12–14 fevralia 2016 g. [in Russian]
21. Коровкина Т.И. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности течения поствакцинального периода у детей с ревматическими заболеваниями, привитых против пневмококковой и гриппозной инфекций. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2005. / Korovkina T.I. Kliniko-immunologicheskaiia kharakteristika i osobennosti techeniia postvaksinal'nogo perioda u detei s revmaticeskimi zabolevaniiami, privitykh protiv pnevmokokkovoi i grippoznoi infektsii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. N. Novgorod, 2005. [in Russian]
22. Скочилова Т.В. Клинико-иммунологическая характеристика детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа при вакцинации против пневмококковой и гриппозной инфекций. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2006. / Skochilova T.V. Kliniko-immunologicheskaiia kharakteristika detei i podrostkov s sakharным diabetom 1 tipa pri vaksinatсии protiv pnevmokokkovoi i grippoznoi infektsii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. N. Novgorod, 2006. [in Russian]
23. Квасова М.А. Формирование иммунного ответа против пневмококковой инфекции и оценка клинического эффекта применения вакцин «Пневмо 23» и «Гриппол» у детей, страдающих гломерулонефритом и хронической почечной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2006. / Kvasova M.A. Formirovanie immunnogo otveta protiv pnevmokokkovoi infektsii i otsenka klinicheskogo efekta primeneniia vaksin "Pnevmo 23" i "Grippol" u detei, stradiushchikh glomerulonefritom i khronicheskoi pochechnoi nedostatocnost'iu: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. N. Novgorod, 2006. [in Russian]
24. Тарасова А.А. Состояние специфического иммунитета у детей с иммунопатологическими заболеваниями, вакцинированных в рамках календаря прививок, и клинико-иммунологический эффект бактериальной и гриппозной вакцин. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Н. Новгород, 2006. / Tarasova A.A. Sostoianie spetsificheskogo immuniteta u detei s immunopatologicheskimi zabolevaniiami, vaksinirovannykh v ramkakh kalendaria privivok, i kliniko-immunologicheskii efekt bakterial'noi i grippoznoi vaksin. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. N. Novgorod, 2006. [in Russian]
25. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных. Руководство для врачей. М.: Группа МДВ, 2014. / Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kusel'man A.I. Vaksinoprofilaktika grippa u beremennykh. Rukovodstvo dlia vrachei. М.: Gruppya MDV, 2014. [in Russian]
26. Зверев В.В., Костинов М.П., Черданцев А.П. и др. Вакцинация беременных против гриппа. Федеральные клинические рекомендации. М.: Ремедиум Приволжье, 2015. / Zverev V.V., Kostinov M.P., Cherdantsev A.P. i dr. Vaksinatсия beremennykh protiv grippa. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. М.: Remedium Privolzh'e, 2015. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Костинов Михаил Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И.Мечникова
Протасов Андрей Дмитриевич – канд. мед. наук, ассистент каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО СГМУ
Благовидов Дмитрий Алексеевич – мл. науч. сотр. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И.Мечникова
Шмитко Анна Дмитриевна – мл. науч. сотр. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И.Мечникова. E-mail: violadellanna@gmail.com
Тарасова Алла Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской и поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО НижГМА
Черданцев Александр Петрович – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии ФГБОУ ВПО УУ
Хромова Екатерина Александровна – аспирант лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И.Мечникова
Кажарова Светлана Вячеславовна – аспирант лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И.Мечникова
Полищук Валентина Борисовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И.Мечникова
Рыжов Алексей Анатольевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И.Мечникова