

М.П. Костинов^{1,2}, А.Д. Протасов³, А.В. Жестков³,
Н.Е. Ястребова¹, А.М. Костинов⁴, А.Е. Власенко⁵,
В.Б. Полищук¹, А.М. Костинова⁶, Е.С. Коровкина¹,
А.А. Рыжов¹, А.Д. Шмитько¹



¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

⁵ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Новокузнецк, Российская Федерация

⁶ Институт иммунологии ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Исследование безопасности введения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины и поствакцинальный иммунный ответ к серотипам *Streptococcus pneumoniae* у взрослых больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких

Обоснование. Одним из приоритетных направлений в улучшении качества лечебно-профилактических мероприятий у взрослого населения с различными патологиями является вакцинация против пневмококковой инфекции. Эффективность вакцинации находится в прямой зависимости от способности индивидуума к формированию адекватного специфического иммунитета. **Цель исследования** — оценить уровень поствакцинальных антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у взрослых больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) после введения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ13). **Методы.** Методом ИФА проведено определение уровня IgG-антител к 12 капсульным полисахаридам (КПС) серотипов 1, 3, 4, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F *S. pneumoniae*, входящим в состав ПКВ13, и 2 серотипам (9N, 15B), не входящим в него, с использованием исследовательских тест-систем, разработанных на базе ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Группы взрослых больных — 32 пациента, страдающих БА, и 33 пациента с ХОБЛ, которые получали основное лечение согласно принятым международным стандартам. Группа сравнения — 20 здоровых, не имеющих сопутствующих заболеваний. У больных вакцинация проводилась вне острого периода заболевания с использованием ПКВ13. **Результаты.** Вакцинация ПКВ13 пациентов с БА и ХОБЛ не приводит к развитию обострений основного заболевания, при этом редко могут развиваться необычные явления в поствакцинальном периоде, предусмотренные инструкцией к препарату. Сравнительный анализ изменений уровней поствакцинальных антител, проведенный через 6 нед, относительно исходного уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у взрослых больных и здоровых привитых ПКВ13 показал одинаковое нарастание специфических антител к 12 серотипам пневмококка. Различия выявлены только в отношении IgG-антител к смеси полисахаридов, входящих в состав вакцины ПКВ13, которые у пациентов с БА и ХОБЛ в поствакцинальном периоде регистрировались в более высоких титрах ($p < 0,001$), чем у здоровых лиц. **Заключение.** Вакцинация ПКВ13 больных с БА и ХОБЛ безопасна и сопровождается синтезом IgG-антител к капсульным полисахаридам серотипов *S. pneumoniae*.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ХОБЛ, пневмококковая конъюгированная вакцина, поствакцинальный иммунитет, антитела к серотипам *S. pneumoniae*

Для цитирования: Костинов М.П., Протасов А.Д., Жестков А.В., Ястребова Н.Е., Костинов А.М., Власенко А.Е., Полищук В.Б., Костинова А.М., Коровкина Е.С., Рыжов А.А., Шмитько А.Д. Исследование безопасности введения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины и поствакцинальный иммунный ответ к серотипам *Streptococcus pneumoniae* у взрослых больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник РАМН.* 2021;76(3):324–334. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1342>

Обоснование

Streptococcus pneumoniae продолжает оставаться ведущей причиной летальных исходов (1 189 937 случаев) по сравнению с другими респираторными инфекциями, вызываемыми такими возбудителями, как респираторно-синтициальный вирус (76 612 случаев), гемофильная палочка типа b (48 011 случаев) и вирус гриппа (58 193 случаев) [1]. Коморбидные состояния, в том числе брон-

хиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), увеличивают риск развития пневмококковой инфекции, частота заболеваемости которой на 100 тыс. населения составляет соответственно от 52 до 398 и от 126 до 516 случаев [2]. Вакцинация населения против пневмококковой инфекции в европейских странах сопровождалась значительным снижением частоты инвазивных заболеваний, вызванных серотипами, входящими в состав вакцин [3]. В отличие от ранее применяемой

в практике у взрослых полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ23), 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13) способствовала снижению числа не только инвазивных, но и неинвазивных заболеваний, вызванных *S. pneumoniae* [4–6]. При этом эпидемиологическая эффективность вакцинации напрямую зависит от иммуногенности препарата и уровня охвата населения вакцинацией, чем и объясняются полученные результаты исследований со значительным снижением циркуляции серотипов *S. pneumoniae* в популяции и, соответственно, заболеваемости. Однако известно, что существуют различия в формировании поствакцинального иммунитета, зависящие от возраста привитого, кратности и схемы введения препаратов, технологии производства вакцины и особенностей иммунной системы вакцинируемого [7–11]. Многие соматические и хронические заболевания, к которым, в частности, относятся БА и ХОБЛ, приводят к определенным транзиторным и постоянным дефектам в иммунной системе, которые могут отразиться на интенсивности и длительности сохранения поствакцинальных антител при введении вакцин, адъювантов и других препаратов [12–15]. К тому же следует отметить, что имеются немногочисленные исследования по изучению довакцинального уровня антител к *S. pneumoniae*

у взрослых с бронхолегочной патологией в отличие от публикаций по оценке иммунитета после введения ППВ23 [16–18]. Несмотря на полученные клинические эффекты после внедрения в практику здравоохранения конъюгированных пневмококковых вакцин, в том числе у взрослых с хроническими заболеваниями, возникает необходимость по изучению их влияния на течение основного заболевания и формирования поствакцинального иммунитета для выявления особенностей продукции антител к серотипам *S. pneumoniae* и, возможно, коррекции иммунного ответа.

Цель исследования — оценка уровня поствакцинальных антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у взрослых больных БА и ХОБЛ.

Методы

Дизайн исследования

В исследовании приняли участие 32 пациента, страдающих БА, и 33 больных с ХОБЛ, контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев в возрасте 18–21 года, не имеющих никаких сопутствующих заболеваний. Все участники исследования ранее не были вакцинированы

M.P. Kostinov^{1,2}, A.D. Protasov³, A.V. Zhestkov³, N.E. Yastrebova¹, A.M. Kostinov⁴, A.E. Vlasenko⁵, V.B. Polyshyuk¹, A.M. Kostinova⁶, E.S. Korovkina¹, A.A. Ryzhov¹, A.D. Shmitko¹

¹ I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁵ Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russian Federation

⁶ Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

A Randomized Safety Study of 13-Valent Pneumococcal Conjugated Vaccine and Post-Vaccination Immune Response to *Streptococcus pneumoniae* Serotypes in Adult Patients with Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Background. Vaccination against pneumococcal infection is one of the priorities in improving the quality of treatment and prevention measures in adults with various pathologies. The effectiveness of vaccination is directly related to the individual's ability to form an adequate specific immunity. **Aims** — the aim of the study was to assess the level of post-vaccination antibodies to capsular polysaccharides of *S. pneumoniae* in adult patients with bronchial asthma (BA) or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) after administration of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine (PCV13). **Materials and methods.** The ELISA method was used to determine the level of IgG antibodies to 12 capsular polysaccharides serotypes 1, 3, 4, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F of *S. pneumoniae* that are part of PCV13, and 2 serotypes — 9N, 15B — that are not part of the vaccines using research test systems developed on the basis of the I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. Groups of adult patients — 32 patients with BA and 33 with COPD who received basic treatment according to accepted international standards. The comparison group consists of 20 healthy patients who do not have comorbidities. In patients, vaccination was performed outside the acute period of the disease using PCV13. **Results.** Vaccination of PCV13 patients with BA and COPD does not lead to the development of exacerbations of the underlying disease, while unusual symptoms in the post-vaccination period, provided for by the drug's instructions, can rarely develop. A comparative analysis of changes in IgG antibodies conducted after 6 weeks relative to the initial level of IgG antibodies to *S. pneumoniae* capsular polysaccharides in adult patients and healthy vaccinated PCV13 showed the same increase in specific antibodies to 12 serotypes of pneumococcus. The difference was found only in relation to IgG antibodies to a mixture of polysaccharides included in the PCV13 vaccine, which were registered higher in patients with BA and COPD in the post-vaccination period ($p < 0.001$) than in healthy patients. **Conclusions.** PCV13 vaccination of patients with BA and COPD is safe and is accompanied by the synthesis of IgG antibodies to capsular polysaccharides serotypes of *S. pneumoniae* similarly to the healthy group.

Keywords: BA, COPD, pneumococcal conjugated vaccine, post-vaccination immunity, antibodies to *S. pneumoniae* serotypes

For citation: Kostinov MP, Protasov AD, Zhestkov AV, Yastrebova NE, Kostinov AM, Vlasenko AE, Polyshyuk VB, Kostinova AM, Korovkina ES, Ryzhov AA, Shmitko AD. A Randomized Safety Study of 13-Valent Pneumococcal Conjugated Vaccine and Post-Vaccination Immune Response to *Streptococcus pneumoniae* Serotypes in Adult Patients with Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(3):324–334. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1342>

против пневмококковой инфекции и подписывали информированное согласие для участия в исследовании. Пациенты, страдающие БА и ХОБЛ, получали основное лечение согласно принятым международным стандартам. Вакцинация проводилась вне острого периода заболевания. Переносимость вакцинации оценивали по частоте возникновения местных и системных реакций в течение месяца.

Забор крови проводили до и через 6 нед после внутримышечного однократного введения ПКВ13.

Сыворотки крови исследовали на наличие IgG-антител к иммуносорбенту на основе вакцины ПКВ13 по методике, описанной Н.Е. Ястребовой и др. [19].

Безопасность применения ПКВ13 у больных с ХОБЛ и БА оценивали с помощью специально разработанной анкеты, которая заполнялась исследуемыми пациентами в течение 7 дней после вакцинации.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследуемую группу:

- лица обоего пола в возрасте от 18 до 80 лет, имеющие установленный диагноз ХОБЛ и БА любой степени тяжести;
- отказ от вакцинации против вируса гриппа в течение четырех ближайших лет;
- наличие подписанного и датированного информированного согласия на участие в клиническом исследовании;
- способность выполнять требования протокола;
- для женщин детородного возраста — отрицательный результат теста на беременность перед вакцинацией (человеческий хорионический гонадотропин).

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 и старше 80 лет;
- вакцинация против пневмококковой инфекции в анамнезе;
- планируемая вакцинация против вируса гриппа в течение четырех ближайших лет;
- применение препаратов иммуноглобулина или переливание крови в течение трех последних месяцев до начала клинического исследования;
- длительное применение (более 14 дней) иммуносупрессивных препаратов за 6 мес до начала исследования;
- любое подтвержденное или предполагаемое иммунодефицитное состояние;
- наличие дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, нарушений функции печени и почек, установленных физикальным обследованием при первом визите;
- выраженные врожденные дефекты или серьезные хронические заболевания в стадии обострения, включая любые клинически важные обострения хронических заболеваний легких, печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной систем, психических заболеваний или метаболических нарушений, подтвержденных данными анамнеза или объективным обследованием;
- тяжелые аллергические реакции в анамнезе, аутоиммунные заболевания;
- наличие острых инфекционных и/или неинфекционных заболеваний в течение 1 мес до начала исследования;
- в анамнезе хроническое злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков;
- кормление грудью;
- беременность;

- участие в другом клиническом исследовании в течение последних 3 мес;
- наличие в анамнезе или в настоящее время онкогематологических и других онкологических заболеваний;
- положительная реакция на ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты В и С.

Условия проведения

Исследование выполнено в ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва (Россия), и в отделении пульмонологии и аллергологии клиники ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Самара) в 2012–2016 гг. и зарегистрировано на международном сайте Clinical Trials.gov (Clinical and Immunological Efficacy of Bacterial Vaccines at Adult Patients with Bronchopulmonary Pathology, номер регистрации NCT02787863, Национальный институт здоровья США).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с сентября 2012 г. по сентябрь 2016 г.

Описание медицинского вмешательства

Для вакцинации использовалась 13-валентная пневмококковая конъюгированная полисахаридная адсорбированная вакцина (ПКВ13, серия F96122, годна до 09.2014, «Пфайзер», США), которая содержит капсульные полисахариды 13 серотипов *S. pneumoniae*, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате. Одна доза вакцины составляет 0,5 мл. Вакцина вводилась в/м однократно.

Методы исследования

Иммунологические методы исследования. Сыворотки крови исследовали на наличие IgG-антител к иммуносорбенту на основе вакцины ПКВ13 по методике, описанной Н.Е. Ястребовой и др. [19], и к 12 капсульным полисахаридам пневмококка серотипов 1, 3, 4, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, входящим в состав ПКВ13, и 2 серотипам — 9N, 15B, не входящим в него. Капсульные полисахариды получали из культур свежeweделенных штаммов *S. pneumoniae*, выращенных на полусинтетической питательной среде. В работе использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа. С целью получения иммуносорбента лунки отдельных полистирольных пластин (Greiner, Германия) сорбировали каждым из препаратов капсульного полисахарида. Анализ проводили по описанной методике Н.П. Ванеева и др. [20]. Результаты выражали в величинах оптической плотности (ОП), ΔОП (разность между анализируемой сывороткой и отрицательным контролем) и условных единицах (у.е.):

$$\Delta = \frac{ОП_{ан} - ОП_{к-}}{ОП_{к-}},$$

где ОП_{ан} — ОП анализируемой сыворотки; ОП_{к-} — значение ОП отрицательного контроля.

В качестве отрицательного контроля (К-) использовали пул сывороток 100 здоровых доноров, стандартизованный по ОП в рабочем разведении. Величина разности оптической плотности более 0,20 свидетельствовала о положительном результате.

Методика оценки системных и местных реакций при вакцинации. Безопасность применения ПКВ13 у больных с ХОБЛ и БА оценивали с помощью специально разработанной анкеты, которая заполнялась исследуемыми

пациентами в течение 7 дней после вакцинации: пациенты оценивали свое общее состояние (удовлетворительное или неудовлетворительное), местные реакции, возникшие при введении вакцинного препарата (болезненность, покраснение и наличие инфильтрата). Оценка системных симптомов включала определение температуры тела у исследуемых пациентов с ХОБЛ и БА в течение 7 дней после введения вакцинного препарата, а также наличие головной боли, недомогания, боли в суставах, боли в мышцах, боли в горле, катаральных явлений (насморк и кашель). Статистическая значимость различий оценивалась с помощью точного критерия Фишера (для независимых выборок).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено комитетом по биоэтике при ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 5 сентября 2012 г. (протокол № 122).

Статистический анализ

Обработку полученных данных проводили с использованием описательной статистики стандартного пакета анализа в Excel и SPSS 9.0. Групповые характеристики представлены медианой и интерквартильной шириной — Me ($Q1$ – $Q3$), а также геометрическим средним и геометрическим стандартным отклонением — $GM \pm GSD$. Статистическая значимость различий через 6 нед относительно исходного уровня определялась медианным критерием Муда. Индивидуальные изменения представлены медианой ряда, характеризующего процентный сдвиг значений показателя через 6 нед по сравнению с исходным уровнем у каждого вакцинированного. Оценка медианы проводилась методом Ходжеса–Лемона с представлением ее 95%-го доверительного интервала — $Me^{HI}[95\%CI]$. Статистическая значимость индивидуальных различий через 6 нед относительно исходного уровня (отличие медианы индивидуальных изменений от нуля) определялась парным критерием Уилкоксона. Сравнения нескольких групп по количественным показателям с ненормальным распределением проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Для множественных апостериорных сравнений использовали критерий Стила–Двасса. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Участники исследования

В исследовании приняли участие 32 пациента, страдающих БА, и 33 больных с ХОБЛ (табл. 1, 2). Группы сравнения составили 20 здоровых добровольцев в возрасте 18–21 года без сопутствующих заболеваний. После получения письменного информированного согласия на участие в исследовании согласно протоколу проводили забор крови с последующей вакцинацией с использованием ПКВ13. Все участники исследования ранее не были вакцинированы против пневмококковой инфекции.

Основные результаты исследования

Частота возникновения местных и системных реакций у вакцинированных пациентов с БА. За время наблюдения в течение 6 нед после вакцинации у пациентов с БА были зарегистрированы следующие серьезные нежелательные явления (СНЯ): прогрессирующая стенокардия у пациентки с ишемической болезнью сердца (ИБС) на 2-й день после вакцинации, купированная увеличением дозы

Таблица 1. Характеристика пациентов с БА по возрасту и тяжести заболевания

Тяжесть БА	Возраст, лет	II гр. (ПКВ13)	
		Всего	
		абс.	%
Легкое интермиттирующее течение	49,3 (14,9) [37;45;66]	3	9
Легкое персистирующее течение	53,7 (21,3) [19; 61,5; 78]	10	30
Средней тяжести	53,6 (14) [22; 58; 73]	14	43
Тяжелое течение	49,5 (7,9) [40; 49; 61]	6	18
Итого	52,5 (15,3) [19; 55; 78]	33	100

Примечание. Данные нормально распределенных величин представлены в виде среднего (стандартное отклонение (CO)) [min; медиана; max].

Таблица 2. Характеристика пациентов с ХОБЛ, I гр. (ПКВ13), по возрасту и тяжести заболевания

Степень тяжести течения ХОБЛ	Возраст, лет	Всего	
		абс.	%
1 — легкая	66 (9,9) [59; 66; 73]	2	6
2 — средней тяжести	61,4 (8,9) [40; 63; 75]	16	50
3 — тяжелая	64,1 (6,7) [52; 65; 73]	9	28
4 — крайне тяжелая	68,8 (10,8) [58; 72; 83]	5	16
Итого	63,6 (8,7) [40; 64; 83]	32	100

Примечание. Данные нормально распределенных величин представлены в виде среднего (стандартное отклонение (CO)) [min; медиана; max].

нитратов; острая распространенная крапивница на 4-й день после вакцинации, купированная приемом блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов. В поствакцинальном периоде у двух пациентов отмечено развитие по одному случаю лимфаденопатии левого подмышечного лимфатического узла (10×6 и 8×5 см) с 12-го по 27-й и с 15-го по 24-й дни соответственно, купированная на фоне приема блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов. Эти СНЯ могли иметь причинно-следственную связь с применением вакцинного препарата, о чем имеется указание в инструкции по применению лекарственного препарата.

Частота возникновения местных и системных реакций у вакцинированных пациентов с ХОБЛ. Результаты анализа применения ПКВ13 у больных с ХОБЛ показали, что в раннем поствакцинальном периоде у одного пациента развилась распространенная крапивница на 2-й и 3-й дни после вакцинации, регрессировавшая на фоне приема блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов; у другого возникло легочное кровотечение (кровохарканье) с 11-го по 29-й день после вакцинации, потребовавшее госпитализации и купированное на фоне консервативной терапии. Кроме того, отмечен один случай лим-

фаденопатии правого надключичного лимфатического узла (8 × 5 см) с 14-го по 22-й день после вакцинации ПКВ13, купировавшийся на фоне приема блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов, что могло иметь причинно-следственную связь с вакцинацией, на что имеется указание в инструкции по применению лекарственного препарата.

Уровень поствакцинальных антител у пациентов с БА.

Исследование уровня поствакцинальных антител у пациентов с БА выявило, что для всех капсульных полисахаридов, кроме серотипов 9N и 15B, отмечается статистически значимый рост индивидуальных значений уровня IgG-антител, который привел к значимому сдвигу групповых показателей (табл. 3, рис. 1, 2). Необходимо подчеркнуть, что капсульные полисахариды серотипов 9N и 15B не входят в состав вакцины ПКВ13 и, соответственно, уровень антител к ним не изменялся в поствакцинальном периоде. Максимум нарастания в поствакцинальном периоде до 195,9 ± 1,5 у.е. отмечен для капсульного полисахарида серотипа 18C — в среднем на 125% от исходного уровня 86,5 ± 1,8 у.е. Тем не менее к капсульным полисахаридам серотипов 9N и 15B отмечается статистически значимый рост индивидуальных значений уровня IgG относительно исходного уровня, в среднем соответственно на 23% ($p < 0,001$) и 9% ($p = 0,01$), но этого роста недостаточно для изменения общегрупповых показателей относительно исходного уровня антител (соответственно $p = 0,21$ и $p = 0,32$). Следовательно, уровень IgG-антител к данным капсульным полисахаридам через 6 нед увеличился практически у всех вакцинированных относительно

своих же значений до вакцинации, однако рост незначительный в рамках разброса между испытуемыми уровня IgG к капсульным полисахаридам данных серотипов до вакцинации.

Уровни поствакцинальных антител у пациентов с ХОБЛ.

У больных с ХОБЛ через 1,5 мес после вакцинации было отмечено, что к капсульным полисахаридам всех исследуемых серотипов, кроме 15B, выявляется статистически значимый рост индивидуальных значений уровня IgG-антител, который привел к значимому увеличению средних по группе уровней IgG-антител (табл. 4, рис. 3, 4). Уровень IgG-антител к капсульному полисахариду серотипа 15B не продемонстрировал статистически значимых изменений ни на индивидуальном (соответственно $p = 0,10$ и $p = 0,11$), ни на групповом (соответственно $p = 0,62$ и $p = 0,61$) уровнях. Несмотря на то что капсульный полисахарид серотипа 9N, как и 15B, не входит в состав вакцины ПКВ13, после вакцинации отмечен прирост специфических IgG-антител к данному капсульному полисахариду.

Уровень поствакцинальных антител у здоровых добровольцев.

Результаты исследования уровня IgG-антител к *S. pneumoniae* у взрослых здоровых показали, что против всех изучаемых капсульных полисахаридов в поствакцинальном периоде синтезируются специфические антитела, за исключением капсульного полисахарида серотипа 15B, которые не продемонстрировали статистически значимых изменений ни на индивидуальном (соответственно $p = 0,78$ и $p = 0,27$), ни на групповом (соответственно $p = 0,53$ и $p = 0,75$) уровнях (табл. 5, рис. 5, 6).

Таблица 3. Уровень IgG-антител к капсульным полисахаридам (КПС) *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 взрослых, страдающих бронхиальной астмой ($n = 32$)

КПС S.pn	Групповые характеристики уровня IgG, у.е.					Индивидуальные изменения	
	Исходно		Через 6 нед		p	% от исходного уровня, Me ^{HL} [95%CI]	p
	Me (Q1–Q3)	GM ± GSD	Me (Q1–Q3)	GM ± GSD			
ПКВ13	46,3 (34,9–59,4)	45,4±1,4	123,4 (109,8–137,3)	120,0±1,2	$p < 0,001$	+160% [145; 175]	$p < 0,001$
Pn-1	54,8 (47,3–70,2)	57,1±1,3	75,1 (63,0–89,6)	77,2±1,3	$p = 0,001$	+34% [22; 49]	$p < 0,001$
Pn- 3	62,0 (51,9–87,9)	65,2±1,6	114,7 (83,5–189,4)	118,8±1,8	$p = 0,001$	+95% [60; 139]	$p < 0,001$
Pn-4	61,2 (42,9–80,1)	60,7±1,6	167,4 (93,7–204,3)	138,5±1,8	$p < 0,001$	+151% [114; 194]	$p < 0,001$
Pn-6A	71,4 (49,5–92,8)	68,5±1,6	94,6 (63,8–158,3)	94,9±1,9	$p = 0,04$	+38% [17; 73]	$p < 0,001$
Pn-6B	77,5 (54,0–90,4)	70,5±1,6	128,7 (73,0–167,7)	109,2±1,8	$p = 0,01$	+58% [34; 91]	$p < 0,001$
Pn-7F	61,0 (49,1–81,0)	62,9±1,4	163,3 (111,2–248,6)	157,3±1,7	$p < 0,001$	+185% [128; 235]	$p < 0,001$
Pn-9N	67,7 (47,6–86,9)	64,1±1,5	78,3 (57,5–137,3)	82,3±1,8	$p = 0,21$	+23% [8; 53]	$p < 0,001$
Pn-9V	74,5 (46,6–94,8)	67,3±1,6	109,3 (73,1–150,0)	107,7±1,6	$p = 0,01$	+50% [34; 74]	$p < 0,001$
Pn-14	75,2 (56,9–89,1)	74,2±1,6	127,2 (81,8–175,3)	117,1±1,6	$p = 0,003$	+63% [36; 88]	$p < 0,001$
Pn-15B	60,4 (44,1–83,2)	58,1±1,5	64,6 (45,4–91,7)	64,6±1,6	$p = 0,32$	+9% [2; 19]	$p = 0,010$
Pn-18C	85,0 (58,5–118,9)	86,5±1,8	207,6 (165,9–259,8)	195,9±1,5	$p < 0,001$	+127% [95; 161]	$p < 0,001$
Pn-19A	72,5 (52,2–105,3)	72,9±1,7	181,9 (112,1–238,9)	158,0±1,8	$p < 0,001$	+135% [93; 172]	$p < 0,001$
Pn-19F	68,8 (46,9–91,2)	66,5±1,6	175,4 (127,0–255,6)	165,4±1,7	$p < 0,001$	+163% [112; 204]	$p < 0,001$
Pn-23F	64,5 (47,6–115,9)	74,5±1,9	191,8 (98,8–282,9)	173,2±1,9	$p = 0,001$	+170% [109; 240]	$p < 0,001$

Примечание. Групповые характеристики представлены медианой и интерквартильным размахом — Me(Q1–Q3), а также геометрическим средним и геометрическим стандартным отклонением — GM ± GSD. Статистическая значимость различий через 6 нед относительно исходного уровня определялась медианным критерием Муда. Индивидуальные изменения представлены медианой ряда, характеризующего процентный сдвиг значений показателя через 6 нед по сравнению с исходным уровнем у каждого вакцинированного. Оценка медианы проводилась методом Ходжеса–Лемона с представлением ее 95%-го доверительного интервала — Me^{HL} [95%CI]. Статистическая значимость индивидуальных различий через 6 нед относительно исходного уровня определялась парным критерием Вилкоксона. Статистически значимые различия между контрольными точками исследования (тест Муда). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

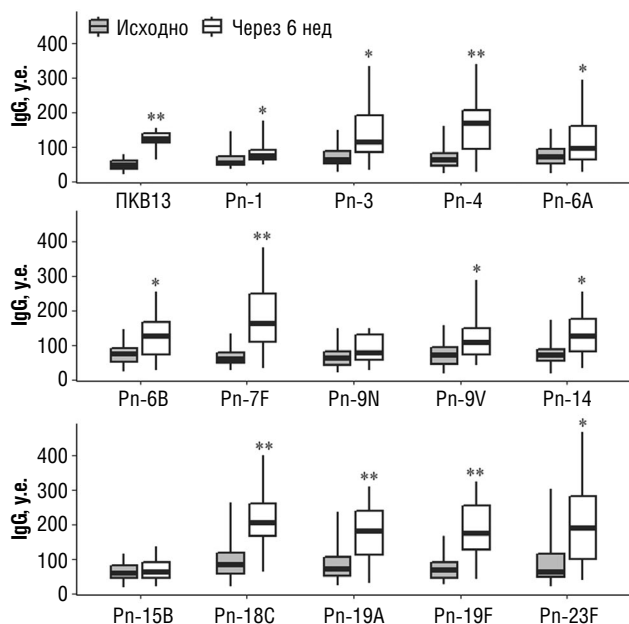


Рис. 1. Групповая медиана уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 взрослых, страдающих бронхиальной астмой ($n = 32$)

Примечание. Статистически значимые различия между контрольными точками исследования (тест Муды). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

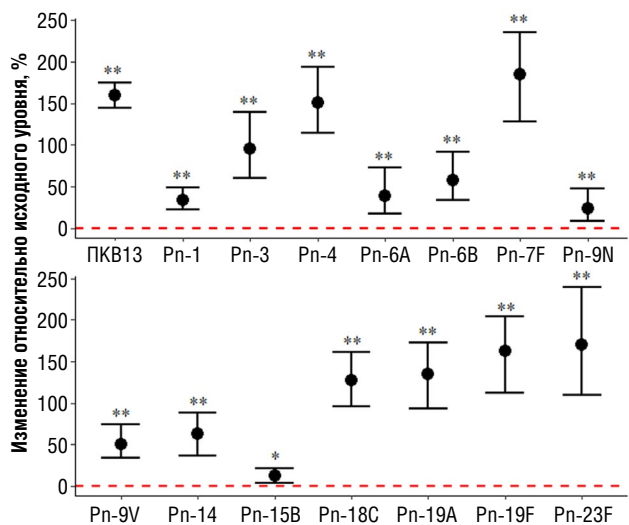


Рис. 2. Индивидуальные изменения уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 взрослых, страдающих бронхиальной астмой ($n = 32$)

Примечание. Медиана изменений статистически значимо отличается от нуля (тест Вилкоксона для парных выборок). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Сравнительный анализ уровня поствакцинальных антител у пациентов с БА, ХОБЛ и здоровых добровольцев. Сравнительный анализ изменений поствакцинальных антител относительно исходного уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у взрослых больных и здоровых привитых ПКВ13 отражен в табл. 6 и на рис. 7. Различие выявлено только в отношении IgG-антител к смеси полисахаридов, входящих в состав вакцины ПКВ13, которые у пациентов с БА и ХОБЛ в поствак-

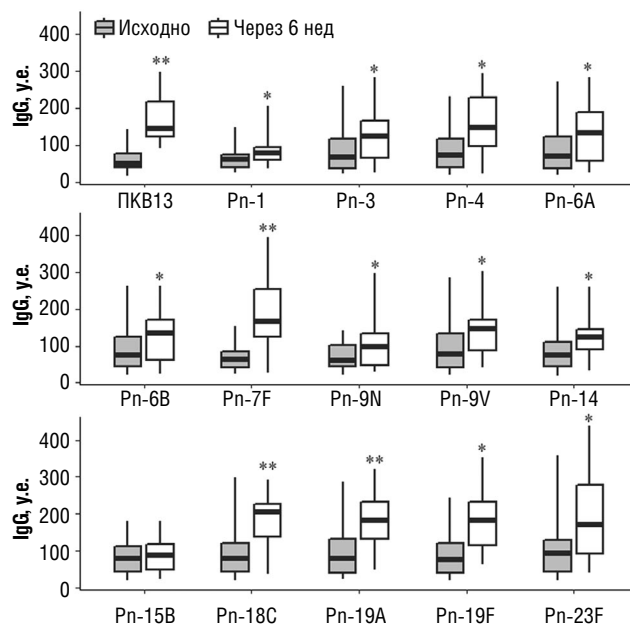


Рис. 3. Групповая медиана уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 взрослых, страдающих хронической обструктивной болезнью легких ($n = 33$)

Примечание. Статистически значимые различия между контрольными точками исследования (тест Муды). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

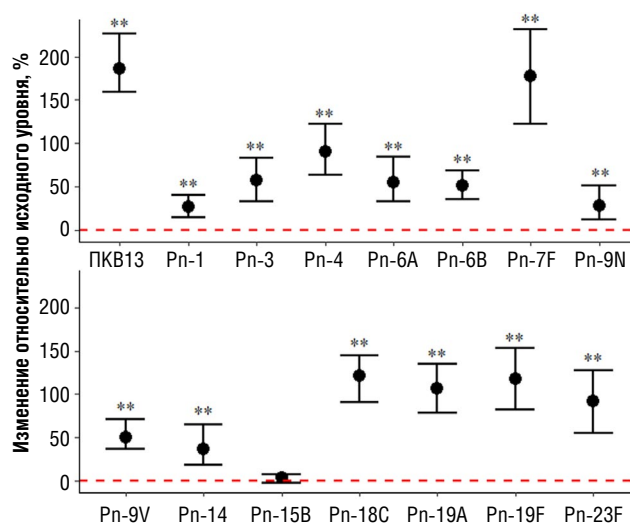


Рис. 4. Индивидуальные изменения уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 взрослых, страдающих хронической обструктивной болезнью легких ($n = 33$)

Примечание. Медиана изменений статистически значимо отличается от нуля (тест Вилкоксона для парных выборок). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

циальном периоде регистрировались выше ($p < 0,001$), чем у здоровых.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Доказаны безопасность и иммунологическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с БА и ХОБЛ.

Таблица 4. Уровень IgG-антител к капсульным полисахаридам (КПС) *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 взрослых, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (*n* = 33)

КПС S.pn	Групповые характеристики уровня IgG, у.е.				<i>p</i>	Индивидуальные изменения	
	Исходно		Через 6 нед			% от исходного уровня, Me ^{HL} [95%CI]	<i>p</i>
	Me (Q1–Q3)	GM ± GSD	Me (Q1–Q3)	GM ± GSD			
ПКВ13	51,4 (39,4–76,9)	56,0±1,7	144,7 (121,7–217,3)	156,8±1,4	<i>p</i> <0,001	+186 [159; 226]	<i>p</i> <0,001
Pn-1	61,0 (40,0–74,0)	58,2±1,5	78,1 (58,8–93,5)	76,2±1,4	<i>p</i> =0,003	+27 [15; 40]	<i>p</i> <0,001
Pn-3	67,7 (35,4–115,9)	66,5±2,0	124,5 (64,9–165,4)	108,0±1,8	<i>p</i> =0,05	+58 [33; 83]	<i>p</i> <0,001
Pn-4	74,4 (38,3–115,6)	67,0±2,0	147,3 (97,8–228,0)	130,9±1,9	<i>p</i> =0,001	+91 [64; 122]	<i>p</i> <0,001
Pn-6A	69,6 (37,0–123,2)	71,1±2,0	132,7 (55,4–188,9)	110,1±2,0	<i>p</i> =0,01	+55 [33; 85]	<i>p</i> <0,001
Pn-6B	74,5 (43,3–125,3)	72,1±2,0	136,9 (61,4–171,0)	107,4±1,9	<i>p</i> =0,05	+51 [36; 69]	<i>p</i> <0,001
Pn-7F	65,7 (41,8–85,0)	60,5±1,7	168,9 (124,2–254,7)	166,6±1,7	<i>p</i> <0,001	+177 [123; 231]	<i>p</i> <0,001
Pn-9N	62,6 (44,7–101,4)	63,9±1,7	98,6 (47,0–133,3)	83,8±1,9	<i>p</i> =0,05	+28 [12; 51]	<i>p</i> <0,001
Pn-9V	79,2 (40,8–134,4)	75,6±2,0	147,3 (88,3–170,8)	125,6±1,6	<i>p</i> =0,01	+51 [37; 71]	<i>p</i> <0,001
Pn-14	77,1 (44,3–111,6)	71,4±1,9	123,8 (90,1–144,2)	110,5±1,6	<i>p</i> =0,05	+37 [19; 65]	<i>p</i> <0,001
Pn-15B	80,6 (44,0–113,6)	70,4±1,8	87,9 (47,9–118,6)	76,1±1,7	<i>p</i> =0,61	+4 [–2; 8]	<i>p</i> =0,11
Pn-18C	81,0 (43,7–120,1)	73,8±2,1	206,2 (137,3–226,8)	169,7±1,6	<i>p</i> <0,001	+121 [91; 145]	<i>p</i> <0,001
Pn-19A	81,0 (40,3–131,1)	77,0±2,0	182,6 (131,6–232,3)	167,9±1,6	<i>p</i> <0,001	+107 [79; 135]	<i>p</i> <0,001
Pn-19F	79,2 (40,4–121,7)	70,3±2,0	183,6 (115,4–233,6)	165,3±1,6	<i>p</i> =0,001	+118 [82; 153]	<i>p</i> <0,001
Pn-23F	96,2 (43,2–129,0)	81,2±2,0	173,1 (93,2–279,0)	158,2±2,0	<i>p</i> =0,01	+92 [55; 128]	<i>p</i> <0,001

Примечание. Групповые характеристики представлены медианой и интерквартильным размахом — Me (Q1–Q3), а также геометрическим средним и геометрическим стандартным отклонением — GM ± GSD. Статистическая значимость различий через 6 нед относительно исходного уровня определялась медианным критерием Муда. Индивидуальные изменения представлены медианой ряда, характеризующего процентный сдвиг значений показателя через 6 нед по сравнению с исходным уровнем у каждого вакцинированного. Оценка медианы проводилась методом Ходжеса–Лемона с представлением ее 95%-го доверительного интервала — Me^{HL}[95%CI]. Статистическая значимость индивидуальных различий через 6 нед относительно исходного уровня определялась парным критерием Вилкоксона.

Таблица 5. Уровень IgG-антител к капсульным полисахаридам (КПС) *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 здоровых взрослых (*n* = 20)

КПС S.pn	Групповые характеристики уровня IgG, у.е.				<i>p</i>	Индивидуальные изменения	
	Исходно		Через 6 нед			% от исходного уровня, Me ^{HL} [95%CI]	<i>p</i>
	Me (Q1–Q3)	GM ± GSD	Me(Q1–Q3)	GM ± GSD			
ПКВ13	46,6 (39,1–59,6)	48,5±1,3	66,7 (57,8–78,1)	69,4±1,2	<i>p</i> =0,004	+46 [31; 59]	<i>p</i> <0,001
Pn-1	57,2 (49,0–78,1)	63,9±1,4	86,6 (59,8–101,2)	79,8±1,4	<i>p</i> =0,03	+28 [8; 50]	<i>p</i> =0,02
Pn-3	43,6 (34,0–59,4)	44,3±1,5	79,3 (59,4–105,0)	76,8±1,5	<i>p</i> =0,002	+73 [41; 108]	<i>p</i> <0,001
Pn-4	61,9 (43,6–76,0)	58,1±1,4	109,7 (71,2–200,8)	119,2±1,8	<i>p</i> =0,01	+114 [56; 194]	<i>p</i> <0,001
Pn-6A	53,8 (36,5–66,0)	54,3±1,7	79,8 (50,0–111,8)	78,8±1,6	<i>p</i> =0,04	+46 [18; 82]	<i>p</i> =0,002
Pn-6B	60,0 (49,2–77,5)	63,8±1,5	109,2 (57,5–162,5)	100,7±1,7	<i>p</i> =0,04	+69 [14; 105]	<i>p</i> =0,002
Pn-7F	40,1 (32,3–51,9)	45,0±1,6	106,3 (71,8–147,8)	106,2±1,7	<i>p</i> <0,001	+155 [86; 241]	<i>p</i> <0,001
Pn-9N	38,1 (34,5–47,8)	40,3±1,2	43,5 (38,6–73,9)	51,9±1,5	<i>p</i> =0,05	+24 [9; 60]	<i>p</i> =0,003
Pn-9V	50,9 (41,8–58,2)	50,9±1,4	83,7 (62,0–113,6)	87,9±1,5	<i>p</i> =0,002	+80 [40; 118]	<i>p</i> <0,001
Pn-14	52,8 (45,3–60,4)	55,5±1,4	105,6 (74,5–143,9)	101,1±1,6	<i>p</i> <0,001	+100 [52; 137]	<i>p</i> <0,001
Pn-15B	53,3 (45,0–72,5)	56,6±1,4	57,5 (45,8–76,7)	58,9±1,4	<i>p</i> =0,75	+3 [–3; 11]	<i>p</i> =0,27
Pn-18C	50,9 (36,1–60,8)	50,1±1,5	149,1 (85,2–199,1)	136,1±1,8	<i>p</i> <0,001	+186 [125; 273]	<i>p</i> <0,001
Pn-19A	42,7 (36,3–57,3)	49,5±1,5	85,4 (55,6–132,3)	89,2±1,8	<i>p</i> =0,002	+107 [41; 180]	<i>p</i> <0,001
Pn-19F	54,8 (44,2–73,1)	59,1±1,5	125,0 (90,4–166,3)	126,4±1,5	<i>p</i> <0,001	+112 [74; 165]	<i>p</i> <0,001
Pn-23F	60,2 (47,6–84,5)	62,9±1,5	145,4 (94,9–286,0)	152,2±1,8	<i>p</i> <0,001	+180 [103; 265]	<i>p</i> <0,001

Примечание. Групповые характеристики представлены медианой и интерквартильным размахом — Me (Q1–Q3), а также геометрическим средним и геометрическим стандартным отклонением — GM ± GSD. Статистическая значимость различий через 6 нед относительно исходного уровня определялась медианным критерием Муда. Индивидуальные изменения представлены медианой ряда, характеризующего процентный сдвиг значений показателя через 6 нед, по сравнению с исходным уровнем у каждого вакцинированного. Оценка медианы проводилась методом Ходжеса–Лемона с представлением ее 95%-го доверительного интервала — Me^{HL}[95%CI]. Статистическая значимость индивидуальных различий через 6 нед относительно исходного уровня определялась парным критерием Вилкоксона.

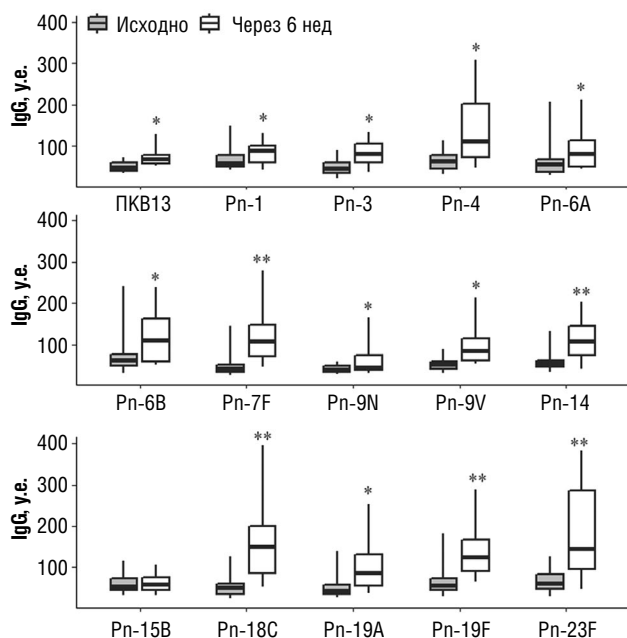


Рис. 5. Групповая медиана уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 здоровых взрослых ($n = 20$)

Примечание. Статистически значимые различия между контрольными точками исследования (тест Муды). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные результаты вакцинации ПКВ13 пациентов с БА и ХОБЛ свидетельствуют о том, что применение препарата безопасно и характеризуется низкой частотой возникновения нежелательных явлений. Случаев разви-

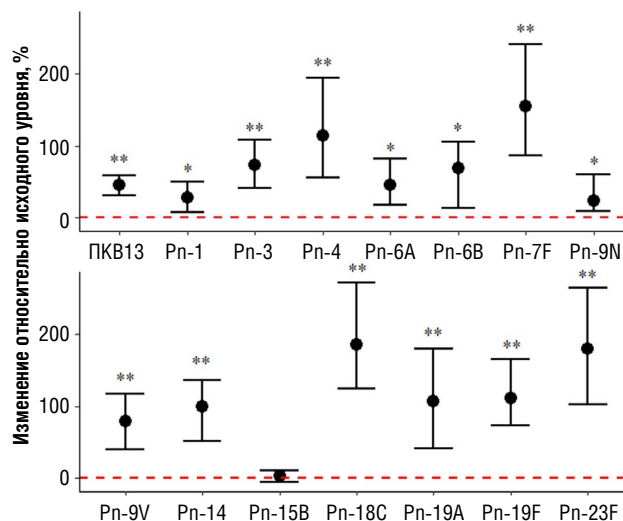


Рис. 6. Индивидуальные изменения уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 здоровых взрослых ($n = 20$)

Примечание. Медиана изменений статистически значимо отлична от 0 (тест Вилкоксона для парных выборок). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

тия приступов БА или обострения ХОБЛ не зарегистрировано, тем не менее необходимо иметь в виду, что могут возникнуть другие явления, которые требуют проведения своевременного лечения и дифференциальной диагностики.

В настоящее время доказано, что конъюгированные пневмококковые вакцины оказывают влияние на показатели врожденного иммунитета, а также клеточного и гумо-

Таблица 6. Нарастание уровня IgG-антител к капсульным полисахаридам (КПС) *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 взрослых, страдающих бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, и здоровых относительно исходного уровня

КПС S.pn	Изменение относительно исходного уровня, %			Н	p
	Здоровые (n=20)	ХОБЛ (n=33)	БА (n=32)		
ПКВ13	+46 (31; 59)	+186 (159; 226)	+160 (145; 175)	37,75	<0,001 $p^{1/2}<0,001$ $p^{1/3}<0,001$ $p^{2/3}=0,99$
Pn-1	+28 (8; 50)	+27 (15; 40)	+34 (22; 49)	0,42	0,81
Pn-3	+73 (41; 108)	+58 (33; 83)	+95 (60; 139)	2,17	0,34
Pn-4	+114 (56; 194)	+91 (64; 122)	+151 (114; 194)	2,35	0,31
Pn-6A	+46 (18; 82)	+55 (33; 85)	+38 (17; 73)	0,70	0,70
Pn-6B	+69 (14; 105)	+51 (36; 69)	+58 (34; 91)	0,39	0,82
Pn-7F	+155 (86; 241)	+177 (123; 231)	+185 (128; 235)	0,87	0,65
Pn-9N	+24 (9; 60)	+28 (12; 51)	+23 (8; 53)	0,03	0,99
Pn-9V	+80 (40; 118)	+51 (37; 71)	+50 (34; 74)	0,27	0,87
Pn-14	+100 (52; 137)	+37 (19; 65)	+63 (36; 88)	2,62	0,27
Pn-15B	+3 (-3; 11)	+4 (-2; 8)	+9 (2; 19)	3,91	0,14
Pn-18C	+186 (125; 273)	+121 (91; 145)	+127 (95; 161)	1,53	0,47
Pn-19A	+107 (41; 180)	+107 (79; 135)	+135 (93; 172)	1,41	0,49
Pn-19F	+112 (74; 165)	+118 (82; 153)	+163 (112; 204)	1,09	0,58
Pn-23F	+180 (103; 265)	+92 (55; 128)	+170 (109; 240)	2,66	0,26

Примечание. Омнибусный тест проводился с использованием критерия Краскала–Уоллиса, в случае его статистической значимости на уровне $p \leq 0,05$ проводились парные сравнения с использованием апостериорного критерия Стила–Двасса. $p^{1/2}$, $p^{1/3}$, $p^{2/3}$ — статистическая значимость различий между группами соответственно здоровых и ХОБЛ, здоровых и БА, ХОБЛ и БА.

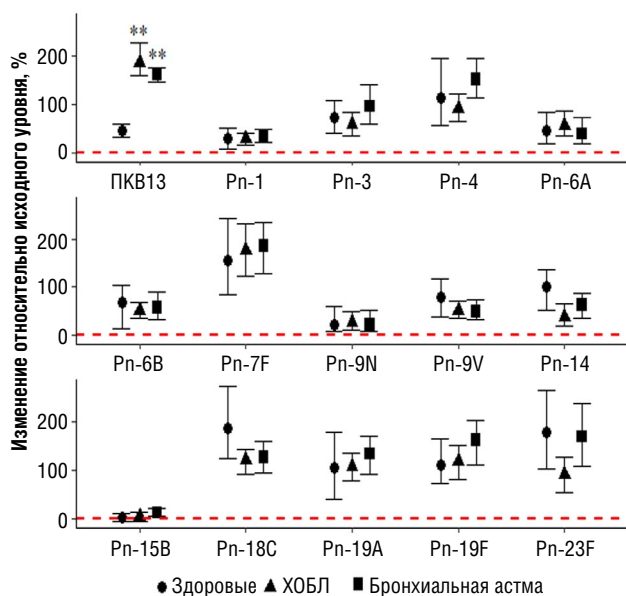


Рис. 7. Индивидуальные изменения уровня IgG-антител к КПС *S. pneumoniae* у вакцинированных ПКВ13 взрослых, страдающих бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, и здоровых относительно исходного уровня

Примечание. ** — интенсивность изменений статистически значимо отличается от группы здоровых на уровне $p < 0,001$ (тест Стила–Двасса).

рального звеньев иммунной системы. По данным литературы, ПКВ13 сопровождается значительным увеличением числа CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD16+CD56+, CD19+, CD3-HLA DR+ и CD3+HLA DR+ лимфоцитов, тогда как полисахаридная пневмококковая вакцина вызывала только нарастание численности CD3+CD4+ и CD19+ клеток [21, 22]. При этом вакцинация ПКВ13 вызывала формирование клеток иммунологической памяти, экспрессирующих CD45RO-антиген. Наличие CD45RO+ клеток определялось у пациентов с ХОБЛ и БА в течение 4 лет после вакцинации [23]. Следовательно, введение конъюгированной пневмококковой вакцины у пациентов, страдающих БА и ХОБЛ, в процессе синтеза специфических антител оказывает дополнительно транзитный иммуномодулирующий эффект (срок исследования — 6 нед), который может положительно отражаться на соматическом статусе привитого.

Исследование исходного уровня антител к 12 капсульным полисахаридам пневмококка, входящим в состав препарата, и 2 серотипам — 9N, 15B, не входящим в него, показало наличие IgG-антител ко всем изучаемым серотипам *S. pneumoniae*. Это косвенно отражает тот факт, что обследованные лица ранее «встречались» с инфекционным агентом. Следует отметить значительный прирост антител по сравнению с довакцинальными значениями к капсульным полисахаридам серотипов 7F, 18C, 19A, 19F, 23F во всех наблюдаемых группах и к капсульным полисахаридам серотипа 4 у пациентов с БА. Это свидетельствует о том, что высокий уровень антител после введения вакцины может обеспечить защиту не только от инвазивных, но и от неинвазивных форм пневмококковой инфекции и предотвратить носительство штаммов указанных выше серотипов *S. pneumoniae* [24]. Важно подчеркнуть, что до сих пор остается актуальным серотип 19A в странах, использующих в национальных календарях прививок 10-валентную конъюгированную вакцину, в со-

ставе которой не содержится капсульного полисахарида указанного серотипа [24].

Кроме того, у пациентов с БА и ХОБЛ синтезируются антитела к капсульному полисахариду 3 серотипа, что подтверждает его актуальность, а ранее вызвало сомнения в необходимости его присутствия в составе ПКВ13 [25]. Хотя в работе исследовались два серотипа, не входящие в состав ПКВ13, было показано, что к серотипу 9N у пациентов с ХОБЛ в поствакцинальном периоде могут формироваться специфические антитела, что, вероятно, связано с перекрестной реакцией на 9V. Необходимо отметить, что исходя из данных литературы подобные антитела перекрестной защиты являются транзитными и не могут обеспечить защиту от возбудителя, как антитела к серотипам, входящим в состав вакцины.

Интересны данные, где показано, что у пациентов, имеющих хронические заболевания (ХОБЛ, БА), определяются антитела к смеси полисахаридов ПКВ13 в значениях намного выше по сравнению со здоровыми. Вероятно, использование вакцины в качестве антигена для ИФА оказывало сочетанный эффект и способствовало регистрации повышенного уровня антител у 90–100% обследованных лиц. Эти данные требуют дальнейшего исследования. Нельзя исключить тот факт, что исходно у таких пациентов имеются нарушения различных звеньев иммунной системы, а вакцинация, как было показано выше, оказывает выраженный иммуномодулирующий эффект, который мог отразиться на интенсивности синтеза специфических IgG-антител.

Важно отметить, что пациенты с хронической патологией способны формировать специфические антитела на введение ПКВ13, достоверно не отличающиеся от таковых в группе здоровых добровольцев [26–28].

Заключение

Вакцинация ПКВ13 пациентов с БА и ХОБЛ сопровождается синтезом IgG-антител к капсульным полисахаридам серотипов *S. pneumoniae*, входящим в состав вакцины, и достоверно не отличается от показателей группы здоровых добровольцев. В поствакцинальном периоде возможна продукция IgG-антител к капсульным полисахаридам серотипа, не входящим в состав препарата, что и было доказано в нашем исследовании на примере капсульного полисахарида серотипа 9N.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Исследование было выполнено за счет бюджетных средств организаций.

Участие авторов. М.П. Костинов — руководитель исследования, разработка протокола исследования, анализ и описание полученных результатов; А.Д. Протасов — ответственный исполнитель исследования, отвечающий за подготовку и клиническую характеристику добровольцев, участвующих в исследовании, забор и анализ биологического материала; А.В. Жестков — соруководитель исследования; Н.Е. Ястребова — получение сыворотки, расшифровка нумераций сывороток и постановка реакций; А.М. Костинов — получение сыворотки, расшифровка нумераций сывороток и постановка реакций; В.Б. Полищук — получение сыворотки, расшифровка ну-

мераций сывороток и постановка реакций; А.А. Рыжов — организация мероприятия по обеспечению материалами и реактивами для постановки реакций, транспортировка биоматериала; А.Е. Власенко — статистическая обработка результатов; А.Д. Шмитько — статистическая обработка

результатов; Е.С. Коровкина — поиск и анализ источников литературы по теме исследования и отправка статьи в печать; А.М. Костинова — поиск и анализ источников литературы по теме исследования и отправка статьи в печать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden disease study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):1191–1210. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4)
2. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(1):ofu024. doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofu024>
3. Hanguet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, et al. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination. *Thorax.* 2019;74(5):473–482. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211767>
4. Webber C, Patton M, Patterson S, et al. Exploratory efficacy endpoints in the community-acquired pneumonia immunization trial in adults (CAPiTA). *Vaccine.* 2017;35(9):1266–1272. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.032>
5. Gessner BD, Jiang Q, Van Werkhoven CH, et al. A public health evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine impact on adult disease outcomes from a randomized clinical trial in the Netherlands. *Vaccine.* 2018;S0264-410X(18)30763-1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.097>
6. McLaughlin JM, Swerdlow DL, Khan F, et al. Disparities in uptake of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine among older adults in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(4):841–849. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1564434>
7. Брико Н.И., Симонова Е.Г., Костинов М.П., и др. *Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций: учебно-метод. пособие / под ред. Н.И. Брико. — М., 2013. — 278 с.* [Brico NI, Simonova EG, Kostinov MP, et al. *Immunoprophylaxis of pneumococcal infections.* Educational-methodical manual. N.I. Bricaud (ed.). Moscow; 2013. 278 p. (In Russ.)]
8. Гарашенко Т.И., Костинов М.П., Ильенко Л.И., и др. Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — № 5 (5). — С. 24–28. [Garashchenko TI, Kostinov MP, Iliencko LI, et al. Preventive and therapeutic application of hib and pneumococcal vaccines among children, who are prone to frequent and prolonged recurrent otitis media. *Current Pediatrics.* 2006;5(5):24–28. (In Russ.)]
9. Ильенко Л.И., Костинов М.П., Гарашенко М.В., и др. Иммунизация вакцинами для профилактики пневмококковой, гемофильной инфекции и гриппа у часто и длительно болеющих детей с хронической и часто рецидивирующей неспецифической инфекционной патологией бронхолегочной системы // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006. — № 5 (4). — С. 27–30. [Iliencko LI, Kostinov MP, Garashchenko MV, et al. Vaccine immunization for prevention of pneumococcal, haemophilus influenzae and flu among sickly children, who often suffer from persistent heterospecific infectious pathology of the bronchopulmonary system. *Current Pediatrics.* 2006;5(4):27–30. (In Russ.)]
10. *Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. — М.: АТМО, 2016. — 128 с.* [Manual on clinical immunology in respiratory medicine. Eds. M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin. Moscow; 2016. 128 p. (In Russ.)]
11. Чучалин А.Г., Биличенко Т.И., Осипова Г.Л., и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации // *Пульмонология. Приложение.* — 2015. — № 2 (25). — С. 1–19. [Chuchalin AG, Bilichenko TN, Osipova GL, et al. Vaccine prevention of respiratory diseases in the framework of primary health care to the population. *Pulmonology.* 2015;2(25):1–19. (In Russ.)]
12. Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций у лиц с хронической патологией // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2004. — № 6 (19). — С. 24–27. [Ryzhov AA, Kostinov MP, Magarshak OO. Use of vaccines against pneumococcal and hemophilic type b infections in persons with chronic pathology. *Epidemiology and Vaccinoprophylaxis.* 2004;6(19):24–27. (In Russ.)]
13. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И. *Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита: монография.* — Ульяновск: УлГУ, 2006. — 296 с. [Solovieva IL, Kostinov MP, Kuselman AI. *Features of vaccination of children with a changed premorbid background against hepatitis B, measles, mumps: monograph.* Ulyanovsk; 2006. 296 p. (in Russ.)]
14. Костинов М.П. *Клинико-иммунологические особенности вакцинации АКДС-М и АДС-М препаратами детей с аллергическими заболеваниями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.* — М., 1993. — 47 с. [Kostinov M.P. *Clinical-immune features of DTP-M and DT-M vaccination for children with allergy: abstract of doctoral theme.* Moscow; 1993. 47 p. (In Russ.)]
15. Маркелова Е.В., Гушина Я.С., Костинов М.П., и др. Клинико-иммунологический эффект вакцинации «ПНЕВМО 23» детей с atopической бронхиальной астмой // *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии.* — 2005. — № 2. — С. 83–85. [Markelova EV, Gushchina YaS, Kostinov MP, et al. Clinical and immunological effect produced by vaccination with “Pneumo 23” of children with atopic bronchial asthma. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2005;2:83–85. (In Russ.)]
16. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е., и др. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — 2011. — № 4. — С. 80–84. [Protasov AD, Zhestkov AV, Lavrenteva NE, et al. Effect of complex vaccination against pneumococcal, haemophilus type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2011;4:80–84. (In Russ.)]
17. Лукачев И.В., Костинов М.П., Шабалина С.В. Бронхиальная астма и бактериальная инфекция // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2003. — № 3. — С. 48–52. [Lukachev IV, Kostinov MP, Shabalina SV. Bronchial asthma and bacterial infection. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2003;3:48–52. (In Russ.)]
18. Рыжов А.А., Катасова Л.К., Костинов М.П., и др. Оценка влияния бактериальных вакцин «PNEUMO 23» и «АСТ-Н1В» на течение хронического воспалительного процесса органов дыхания у детей // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* — 2005. — № 3. — С. 84–87. [Ryzhov AA, Kat-

- osova LK, Kostinov MP, et al. Evaluation of the influence of the bacterial vaccines PNEUMO-23 and АСТ-H1В on the course of the chronic inflammatory process of the respiratory organs in children. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2005;3:84–87. (In Russ.)]
19. Ястребова Н.Е., Грищенко Н.В., Костинов М.П., и др. Опыт применения пневмококковых вакцин для изучения гуморального иммунитета // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2012. — № 2. — С. 12–17. [Yastrebova NE, Grischenko NV, Kostinov MP, et al. Experience of application of pneumococcus vaccines for studies of humoral immunity. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2012;2:12–17. (In Russ.)]
 20. Ванеева Н.П., Ястребова Н.Е. Специфический иммунный ответ к отдельным капсульным полисахаридам Streptococcus Pneumoniae у здоровых доноров крови и лиц, иммунизированных пневмококковыми вакцинами // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2015. — № 5. — С. 20–26. [Vaneeva NP, Yastrebova NE. Specific immune response to certain capsule polysaccharides of Streptococcus pneumoniae in healthy blood donors and individuals with immunized with pneumococcal vaccines. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2015;5:20–26. (In Russ.)]
 21. Протасов А.Д., Костинов М.П. Способ активации факторов противовирусной защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент на изобретение № 2591809. 2016:8. [Protasov AD, Kostinov MP. *Method of enhancing non specific protection factors activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Patent for invention No. 2591809. 2016:8]. Available from: <https://findpatent.ru/patent/259/2591809.html>
 22. Протасов А.Д., Костинов М.П. Способ усиления активности факторов неспецифической защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент на изобретение № 2600838. 2016:8. [Protasov AD, Kostinov MP. *A method of enhancing the activity of non-specific protection factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Patent for invention No. 2600838. 2016:8]. Available from: <https://findpatent.ru/patent/260/2600838.html>
 23. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., и др. Способ формирования иммунологической памяти к антигенам Streptococcus pneumoniae пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент на изобретение № 2544168. 2015:6. [Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., et al. *Method for forming immunological memory to Streptococcus pneumoniae antigens in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Patent for invention No. 2544168. 2015:6.]. Available from: <https://findpatent.ru/patent/254/2544168.html>
 24. Dagan R. Relationship between immune response to pneumococcal conjugate vaccines in infants and indirect protection after vaccine implementation. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(6):641–661. doi: <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1627207>
 25. McLaughlin JM, Jiang Q, Gessner BD, et al. Pneumococcal conjugate vaccine against serotype 3 pneumococcal pneumonia in adults: A systematic review and pooled analysis. *Vaccine*. 2019;37(43):6310–6316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.059>
 26. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine*. 2013;31:3577–3584. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.04.085>
 27. Frenck RW Jr, Gurtman A, Rubino J, et al. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(8):1296–1303. doi: <https://doi.org/10.1128/CVI.00176-12>
 28. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine*. 2014;32(20):2364–2374. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.02.002>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Костинов Михаил Петрович, д.м.н., профессор [Michael P. Kostinov, MD, PhD, Professor]; адрес: 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а address: 5a M. Kazyonny per., 105064, Moscow, Russia]; e-mail: monolit.96@mail.ru, SPIN-код: 5081-0740, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>

Протасов Андрей Дмитриевич, д.м.н., доцент [Andrey D. Protasov, MD, PhD, Assistant Professor]; e-mail: cross82@mail.ru, SPIN-код: 1058-2937, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8452-5776>

Жестков Александр Викторович, д.м.н., профессор [Alexander V. Zhestkov, MD, PhD, Professor]; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru, SPIN-код: 2765-9617, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>

Ястребова Наталья Евгеньевна, д.м.н., профессор [Natal'ja E. Yastrebova, MD, PhD, Professor]; e-mail: yastreb03@rambler.ru, SPIN-код: 4909-3156, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6911-1345>

Костинов Антон Михайлович, студент [Anton M. Kostinov, Student]; e-mail: mono469@gmail.com, SPIN-код: 1156-1500, ORCID: 0000-0001-9665-1382

Власенко Анна Егоровна, к.т.н. [Anna E. Vlasenko, PhD in Technical Sciences]; e-mail: vlasenkoanna@inbox.ru, SPIN-код: 3109-3024, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6454-4216>

Полищук Валентина Борисовна, к.м.н. [Valentina B. Polishchuk, MD, PhD]; e-mail: polischook@mail.ru, SPIN-код: 6294-9253, ORCID: 0000-0003-0533-0909

Костинова Аристица Михайловна, аспирант [Aristitsa M. Kostinova, PhD Student]; e-mail: aristica_kostino@mail.ru, SPIN-код: 2922-5274, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0584-2376>

Коровкина Елена Сергеевна, к.м.н. [Elena S. Korovkina, MD, PhD]; e-mail: eskorovkina@yandex.ru, SPIN-код: 2909-0767, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8896-5808>

Рыжов Алексей Алексеевич, к.м.н. [Aleksiej A. Ryzhov, MD, PhD]; e-mail: 5231201@mail.ru, SPIN-код: 7238-8285, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7759-2003>

Шмитько Анна Дмитриевна, к.м.н. [Anna D. Shmit'ko, MD, PhD]; e-mail: violadellanna@gmail.com, SPIN-код: 5915-6625, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7280-6877>